

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

22. Dezember 2020

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V**

Glasdegib

veröffentlicht am 1. Dezember 2020

Vorgangsnummer 2020-08-15-D-565

IQWiG Bericht Nr. 998

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Glasdegib (Daurismo®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Ereignisfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
5. Bericht des G-BA
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Glasdegib (Daurismo®) ist das sechste Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in der Therapie der akuten myeloischen Leukämie (AML). Glasdegib ist zugelassen für die Therapie von Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Standardchemotherapie geeignet sind. Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status den Bericht selbst erstellt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Glasdegib

Subgruppe	ZVT	pU		G-BA	
		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
keine	-	beträchtlich	Hinweis	-	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis der frühen Nutzenbewertung von Glasdegib bei Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, ist B1371003, eine internationale, randomisierte, offene Phase-II-Studie.
- Standard der Therapie bei diesen Patienten sind hypomethylierende Substanzen (HMA). Niedrigdosierte Cytarabin (LDAC) ist eine weitere Option, aber den HMA bezüglich der Überlebenszeit unterlegen.
- Glasdegib führt gegenüber der Standardchemotherapie zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen, zu einer Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit und zu einer Erhöhung der Gesamtüberlebensrate nach 12 Monaten.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist in den beiden Studienarmen gleich hoch. Substanzklasseneffekte wie Muskelkrämpfe, Übelkeit, Fatigue und Diarrhoe scheinen bei diesem Präparat und in dieser Indikation wenig ins Gewicht zu fallen.
- Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Mit dem Hedgehog-Inhibitor Glasdegib wird eine neue gezielte Therapie für die AML eingeführt. Die Kombination mit Glasdegib ist einer Monotherapie mit niedrigdosiertem Cytarabin überlegen. Durch die bevorstehende Einführung weiterer wirksamer Substanzen wie Venetoclax, Ivosidenib und Enasidenib befindet sich die Therapie in dieser Indikation derzeit in einem raschen Wandel.

2. Einleitung

Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine biologisch heterogene Erkrankung, die unbehandelt in kurzer Zeit zum Tod führt. Die Inzidenz steigt mit dem Alter an. Die Unterteilung der AML erfolgt nach der WHO-Klassifikation anhand mikroskopischer, zytogenetischer und molekulargenetischer Charakteristika [1]. Therapieentscheidungen werden an der Krankheitsbiologie und dem chronologischen sowie biologischen Alter des Patienten und den vorliegenden Begleiterkrankungen ausgerichtet [2, 3]. Der Therapieanspruch ist bei allen intensiv behandelbaren Patienten kurativ, unabhängig vom Alter.

Patienten mit einem biologischen Alter über 75 Jahre oder mit signifikanten Komorbiditäten wie diabetischem Spätsyndrom, Leber- oder Nierenerkrankungen, Herzinsuffizienz (EF <30%), ECOG ≥3 oder geringen Heilungschancen auf Grund ungünstiger Zytogenetik sind für eine intensive Chemotherapie nicht

geeignet (unfit, fragil oder frail). Für sie besteht das therapeutische Ziel in einer Lebensverlängerung bei möglichst hoher Lebensqualität.

3. Stand des Wissens

Basis der Behandlung von Patienten mit einem nicht durch die AML bedingten, reduzierten Allgemeinzustand ist Best Supportive Care, u. a. durch die Gabe von Erythrozyten- und/oder Thrombozytentransfusionen. Als weitere Therapie wurden bisher, neben einer rein symptomatischen Gabe von Hydroxyurea zur Senkung der Leukozytenzahl, die hypomethylierenden Substanzen (HMA) 5-Azacitidin und Decitabin empfohlen. Sie können gegenüber dem historischen Standard von niedrigdosiertem Cytarabin zu höheren Ansprechraten und zu einer Überlebensverlängerung führen [4 - 6].

Auf Grund des Wirkmechanismus der HMA kann es bei HMA-Monotherapie zu einem verzögerten Ansprechen kommen, so dass eine Wirksamkeitsbeurteilung erst nach 3-4 Monaten empfehlenswert ist [2]. Die Therapie sollte alle vier Wochen bis zum Progress verabreicht werden, da nach Absetzen rasch Rezidive auftreten. Obwohl randomisierte Direktvergleiche der beiden Substanzen fehlen, kann ihre Wirksamkeit als gleichwertig angesehen werden [2]. Die Auswahl der geeigneten Substanz richtet sich damit auch nach praktischen Gesichtspunkten. Bei Kontraindikationen gegen HMA oder bei progredienter Erkrankung kann alternativ niedrigdosiertes Cytarabin (LDAC) eingesetzt werden. LDAC hat in dieser Situation eine höhere Wirksamkeit als Hydroxyurea.

Eine aktuelle Weiterentwicklung ist die Kombination von 5-Azacitidin oder LDAC mit dem BCL2-Inhibitor Venetoclax. Diese Therapiekombination ist in der EU bisher nicht zugelassen.

Der Hedgehog-Signalübertragungsweg gehört zu den Entdeckungen, die die deutsche Biologin Christiane Nüsslein-Volhard bei ihren Studien zur genetischen Steuerung der frühen Embryonalentwicklung bei der Fruchtfliege machte und für die sie 1995 mit dem Nobelpreis für Physiologie geehrt wurde. Er spielt auch bei der Entwicklung der embryonalen Hämatopoese eine zentrale Rolle, ist aber im erwachsenen Leben möglicherweise entbehrlich [7]. Eine aberrante Aktivierung des Hedgehog-Signalübertragungswegs tritt bei hämatologischen Neoplasien auf. Insbesondere hat dies eine wichtige Funktion beim Überleben und bei der Proliferation leukämischer Stammzellen der akuten myeloischen Leukämie [8, 9]. Dadurch wird der Hedgehog-Signalübertragungsweg ein interessantes Target für die Therapie. Daten randomisierter Studien zu Glasdegib sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Glasdegib bei der Akuten Myeloischen Leukämie

Erstautor / Jahr	Patienten-gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR Rate ²	ÜL ³ (HR ⁴)
Cortes, 2018 [10]	nicht für intensive Chemotherapie geeignet	LDAC ⁵	LDAC + Glasdegib	132	2,3 vs 17,0 ⁶ p < 0,05	4,9 vs 8,8 0,51 ⁷ p = 0,0004
Dossier	ITT Population	LDAC	LDAC + Glasdegib	116	2,6 vs 17,9 ⁶ p = 0,0235	4,3 vs 8,3 0,46 p = 0,0004

¹ N – Anzahl Patienten; ² CR Rate – Rate kompletter Remissionen; ³ ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; ⁴ HR – Hazard Ratio;

⁵ LDAC – niedrigdosiertes Cytarabin; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie;

⁸n. s. – nicht signifikant;

Auf der Basis dieser Daten wurde Glasdegib von der FDA im Mai 2019, von der EMA im Juli 2020 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Glasdegib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Im klinischen Alltag ist folgender Vergleich sinnvoll:

- Hypomethylierende Substanzen (HMA): Azacitidin, Decitabin
- Niedrigdosiertes Cytarabin (LDAC).

Dieses Vorgehen entspricht teilweise dem Kontrollarm der Zulassungsstudie. In der Versorgung werden bevorzugt HMA bei diesen Patienten eingesetzt.

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist B1371003, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-II-Studie. Die Studie startete im Juni 2012. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. In die Studie wurden 144 Patienten mit zuvor unbehandelter AML oder Hochrisiko-MDS aufgenommen.

Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Glasdegib-Arms.

Die Kriterien der Zulassung erfüllten die 132 Patienten im P2 UNFIT-Arm von B1371003. Diese bilden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ausgewertete Patientenpopulation.

Finaler Datenschnitt war der 3. Januar 2017. Die Daten der Zulassungsstudie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [12].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben

Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Glasdegib führt etwa zu einer Verdopplung der medianen Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,46). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten liegt im Glasdegib-Arm mit 39,4% versus 8,4% deutlich höher als im Kontrollarm.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben

Das ereignisfreie Überleben (EFÜ) bezieht nicht nur das Rezidiv, sondern auch das primäre Therapieversagen (das fehlende Erreichen einer hämatologischen kompletten Remission) und den Tod z. B. aufgrund von Komplikationen mit in die Berechnung ein. EFÜ ist ein geeigneter Endpunkt bei Patienten mit AML, wurde aber in der Zulassungsstudie nicht ausgewertet.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Rate kompletter Remissionen liegt im Glasdegib-Arm mit 17,9% signifikant höher als im Kontrollarm mit 2,6%.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-reported outcome (PRO)

Daten zur Lebensqualität und zum PRO wurden in der Zulassungsstudie nicht erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer leitet einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität durch die Reduktion der Transfusionsfrequenz.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 war in beiden Armen hoch (92,0 im Glasdegib- vs 97,2% im Standard-Arm). Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4, die unter Glasdegib numerisch häufiger als im Kontrollarm auftraten, waren Anämie (41,7 vs 36,6 %), febrile Neutropenie (35,7 vs 24,4%), Thrombozytopenie (31,0 vs 24,4%), Fatigue (31,0 vs 19,5%), Pneumonie (16,7 vs 14,6%), Diarrhoe (4,8 vs 2,4%) und Muskelkrämpfe (4,8 vs 0%).

5. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist detailliert. Der Bericht enthält keinen Vorschlag zur Quantifizierung des Zusatznutzens. In der Zusammenfassung werden Unterschiede zugunsten von Glasdegib beim Gesamtüberleben und bei der Rate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, festgestellt.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Der Einsatz von Hedgehog-Inhibitoren in der Therapie der AML basiert auf Ergebnissen der Grundlagenforschung. Die Aktivierung des Hedgehog-Signalübertragungswegs beeinflusst das Überleben und die Expansion leukämischer Stammzellen der AML. Bisher werden Hedgehog-Inhibitoren (Sonidegib, Vismodegib) in der Onkologie nur beim Basalzellkarzinom eingesetzt.

Bei Patienten mit neudiagnostizierter AML, die nicht für eine Chemotherapie mit kurativer Intention geeignet sind, besteht ein großer ungedeckter, medizinischer Bedarf. Das betrifft vor allem Patienten im biologischen Alter >75 Jahre und/oder mit relevanten Komorbiditäten. Da der Median des Erkrankungsalters der AML bei etwa 72 Jahren liegt, ist diese Patientenpopulation auch zahlenmäßig relevant.

Als Standard der Therapie dieser Patienten hat sich in den letzten Jahren der Einsatz hypomethylierender Substanzen (HMA) etabliert. Eine Alternative ist die Gabe von niedrigdosiertem Cytarabin (LDAC). Letzteres war der Kontrollarm der Zulassungsstudie von Glasdegib. Hier führte die Kombination LDAC + Glasdegib zu einer signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit und zu einer Steigerung der Überlebensrate nach 12 Monaten. Die Mehrzahl der schweren unerwünschten Ereignisse ist hämatologisch und mit der Grundkrankheit assoziiert. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist in den beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich. Als Substanzklasseneffekte sind Muskelkrämpfe, Übelkeit, Fatigue und Diarrhoe zu bewerten.

Leider haben Zulassungsstudie und Dossiers einige, relevante Schwachpunkte. Dies sind vor allem:

- Umfang der Studie

Im Dossier werden 116 Patienten ausgewertet, davon 38 im Kontrollarm. Da die AML eine biologisch heterogene Erkrankung ist, besteht das Risiko einer Dysbalance zwischen den Studienarmen.

- Vergleichsarm

Es fehlt ein direkter Vergleich mit Azacitidin oder Decitabin. Beide HMA führen zu medianen Überlebenszeiten, die deutlich oberhalb des LDAC-Kontrollarms der Zulassungsstudie zu Glasdegib liegen [2, 4-6]. Das durch die Kombination aus Glasdegib plus LDAC erreichte mediane Gesamtüberleben in der Studie liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie publizierte Daten einer HMA-Monotherapie. Allerdings kann dies bei fehlenden Direktvergleichen auch durch eine vergleichsweise ungünstige Patientenpopulation der vorliegenden Studie verursacht sein und nicht auf eine geringere Wirksamkeit von Glasdegib. Die in der Hazard Ratio zum Ausdruck kommende relative Risikoreduktion durch die Hinzunahme von Glasdegib zu LDAC ist groß.

Im Vergleich zu publizierten Ergebnissen einer LDAC-Therapie ist die Rate an kompletten Remissionen im Vergleichsarm niedrig.

Das offene Studiendesign ohne Einsatz von oralem Placebo im Kontrollarm erschwert die Beurteilung des Nebenwirkungsprofils von Glasdegib.

- Lebensqualität

Eine Erhebung von PRO-Parametern fehlt. Sie ist bei Patienten mit sehr begrenzter Lebenserwartung und einer Therapie in nicht-kurativer Intention besonders wichtig. Darüber hinaus wäre die Auswirkung der im Glasdegib-Arm gehäuft aufgetretenen unerwünschten Wirkungen wie Muskelkrämpfe, Übelkeit, Fatigue und Diarrhoe auf die Lebensqualität der behandelten Patienten im Vergleich zum Kontrollarm von Interesse.

- Perspektiven

Wie oben erwähnt, sind derzeit mehrere neue Therapieansätze für die neudiagnostizierte AML in klinischer Entwicklung. Die Kombination aus LDAC oder Azacitidin mit Venetoclax ist von der FDA seit 2018 zugelassen und befindet sich derzeit im Zulassungsverfahren bei der EMA. Obgleich sie auf Grund der bislang fehlenden Zulassung für Deutschland keine formale Vergleichstherapie ist, wird sich auf der Basis individueller Heilversuche in Deutschland bereits genutzt und soll deshalb nicht unerwähnt bleiben. Die Kombination mit Venetoclax führte in zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien zu einer deutlichen Zunahme der Remissionsraten (CR/CRi) von 28,3% auf 66,4% mit Azacitidin bzw. von 13% auf 48% mit LDAC. Venetoclax verlängerte das Gesamtüberleben in Kombination mit Azacitidin signifikant von 9,6 auf 14,7 Monate und in Kombination mit LDAC von 4,1 auf 8,4 Monate. Dieser positive Effekt konnte in allen genetischen Subgruppen nachgewiesen werden [11, 12].

Mit dem Hedgehog-Inhibitor Glasdegib wird eine neue gezielte Therapie für die AML eingeführt. Die Kombination von LDAC mit Glasdegib ist einer Monotherapie mit LDAC überlegen.

7. Literatur

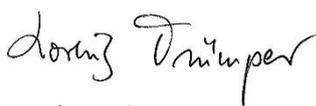
1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 127:2391-2405, 2016. DOI: [10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544)
2. Röllig C et al.: Akute Myeloische Leukämie, Januar 2021. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@_@view/html/index.html
3. Döhner H, Estey E, Grimwade D et al.: Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 129:424-447, 2017. DOI: [10.1182/blood-2016-08-733196](https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196)
4. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E et al.: Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 28:562-569, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2009.23.8329](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.8329)
5. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A et al.: Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 30:2670-2677, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.38.9429](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.9429)
6. Dombret H, Seymour JF, Butrym A et al.: International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. Blood 126:291-299, 2015. DOI: [10.1182/blood-2015-01-621664](https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-621664)
7. Irvine DA, Copland M: Targeting hedgehog in hematologic malignancy. Blood 119:2196-204, 2012. DOI: [10.1182/blood-2011-10-383752](https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-383752)
8. Heidel FH, Arriba-Tutusaus P, Armstrong SA, Fischer T: Evolutionarily conserved signaling pathways: acting in the shadows of acute myelogenous leukemia's genetic diversity. Clin Cancer Res 21:240-248, 2015. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-14-1436](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1436)

9. Wellbrock J, Latuske E, Köhler J et al.: Expression of Hedgehog pathway mediator GLI represents a negative prognostic marker in human acute myeloid leukemia and its inhibition exerts antileukemic effects. Clin Cancer Res 21:2388–2398, 2015. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-14-1059](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1059)
10. Cortes JE, Douglas Smith B, Wang ES et al.: Glasdegib in combination with cytarabine and daunorubicin in patients with AML or high-risk MDS: Phase 2 study results. Am J Hematol 93:1301-1310, 2018. DOI: [10.1002/ajh.25238](https://doi.org/10.1002/ajh.25238)
11. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V et al.: Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood 133:7-17, 2019. DOI: [10.1182/blood-2018-08-868752](https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-868752)
12. Wei AH, Strickland SA Jr, Hou JZ et al.: Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. J Clin Oncol 37:1277-1284, 2019. DOI: [10.1200/JCO.18.01600](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01600)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Jan Braess (Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Klinik für Onkologie & Hämatologie, Regensburg), Prof. Dr. Lars Bullinger (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow, Medizinische Klinik Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Walter Fiedler (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. Michael Heuser (Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie & Stammzelltransplantation, Hannover), Prof. Dr. Christoph Röllig (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarkstransplantation, Dresden) und Prof. Dr. Richard Schlenk, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Heidelberg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

Für die Charité, Medizinische Klinik m.S. Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie CVK



Prof. Dr. Lars Bullinger
Direktor der Klinik