

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glasdegib (Daurismo[®])

PFIZER PHARMA GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEIG

Modul 4 A

*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-Induktionschemotherapie
infrage kommen, angezeigt*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	22
4.2.1 Fragestellung.....	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	24
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	28
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	33
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	43
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	44
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	45
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	48
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	50
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	50
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	53
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	55
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	55
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	57
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	66
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	67
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	67
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	70
4.3.1.3.1.2 Komplettes Ansprechen – RCT.....	75

4.3.1.3.1.3	Transfusionsunabhängigkeit – RCT	81
4.3.1.3.1.4	Unerwünschte Ereignisse – RCT	85
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	105
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	116
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	116
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	116
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	116
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	117
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	117
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	117
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	120
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	120
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	120
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	120
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	121
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	122
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	122
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	123
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	123
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	124
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	124
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	124
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	125
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	125
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	126
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	126
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	127
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	127
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	127
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	136
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	137
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	137
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	137
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	137
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	137
4.6	Referenzliste.....	139
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		143
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		146

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	148
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	149
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	158
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	171
Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen.....	185

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	14
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung	24
Tabelle 4-3: Patientencharakteristika	33
Tabelle 4-4: Übersicht der im vorliegenden Modul 4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte.....	35
Tabelle 4-5: Ansprechkriterien.....	38
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie B1371003, P2 Unfit	58
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen aus B1371003, P2 Unfit.....	59
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen aus B1371003, P2 Unfit – AML-ITT-Population.....	59
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – B1371003, P2 Unfit	66
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	70
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in B1371003, P2 Unfit	71
Tabelle 4-18: Beobachtungsdauer in Tagen (Gesamtüberleben) aus B1371003, P2 Unfit – AML-ITT-Population.....	72
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus B1371003, P2 Unfit – AML-ITT-Population.....	72
Tabelle 4-20: Operationalisierung des kompletten Ansprechens.....	75
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für komplettes Ansprechen in B1371003, P2 Unfit.....	76
Tabelle 4-22: Beobachtungsdauer in Tagen (komplettes Ansprechen) aus B1371003, P2 Unfit – AML-ITT-Population	77
Tabelle 4-23: Ergebnisse für das komplette Ansprechen aus B1371003, P2 Unfit – AML-ITT-Population	77

Tabelle 4-24: Dauer des kompletten Ansprechens in Tagen aus B1371003, P2 Unfit – AML-ITT-Population.....	79
Tabelle 4-25: Zusammenfassung der Endpunkte zum Ansprechen aus B1371003, P2 Unfit – AML-ITT-Population	79
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Transfusionsunabhängigkeit	81
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Transfusionsunabhängigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Transfusionsunabhängigkeit aus B1371003, P2 Unfit – AML-ITT-Population	83
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Transfusionsraten pro Monat aus B1371003, P2 Unfit – AML-ITT-Population.....	85
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignissen.....	85
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in B1371003, P2 Unfit.....	87
Tabelle 4-32: Beobachtungsdauer in Tage (unerwünschte Ereignisse) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population	88
Tabelle 4-33: Ergebnisse für UE (Gesamtraten) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population.....	89
Tabelle 4-34: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population	91
Tabelle 4-35: Ergebnisse für spezifische UE aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population.....	96
Tabelle 4-36: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	106
Tabelle 4-37: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für B1371003, P2 Unfit und Effektmodifikatoren	107
Tabelle 4-38: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population	110
Tabelle 4-39: Liste der eingeschlossenen Studien	116
Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	117
Tabelle 4-41: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	118
Tabelle 4-42: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	118
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	119
Tabelle 4-44: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	119
Tabelle 4-45: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	121
Tabelle 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	122

Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	122
Tabelle 4-48: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	123
Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	125
Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	125
Tabelle 4-51: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	129
Tabelle 4-52: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	137
Tabelle 4-53 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic + EMBASE 1947 bis heute: 22.06.2020.....	144
Tabelle 4-54 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis heute: 15.04.2020.....	144
Tabelle 4-55 (Anhang): Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 15.04.2020.....	145
Tabelle 4-56 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie B1371003, P2 Unfit.....	158
Tabelle 4-57 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie B1371003, P2 Unfit	172

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Abbildung 2: Studiendesign der B1371003	62
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben aus B1371003, P2 Unfit – AML-ITT-Population	74
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben aus B1371003, P2 Unfit – „Frail“-Analysepopulation (Sensitivitätsanalyse)	74
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für UE jeglichen Schweregrades aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population	93
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1-2) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population	93
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad 3-5) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population	94
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für UE (CTCAE-Grad 3-4) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population	94
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für UE (CTCAE-Grad 5) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population	95
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population	95
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch (alle Medikamente) führten aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population	96
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für den PT Übelkeit (jeglichen Schweregrades bzw. nicht schwer) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population	100
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für den PT International Normalised Ratio (INR) erhöht (jeglichen Schweregrades) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population	100
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für den PT International Normalised Ratio (INR) erhöht (nicht schwer) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population	101
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für die SOC Erkrankungen des Nervensystems (jeglichen Schweregrades) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population	101
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für die SOC Erkrankungen des Nervensystems (nicht schwer) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population	102
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für den PT Geschmacksstörung (jeglichen Schweregrades bzw. nicht schwer) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population	102
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für den PT Angst (jeglichen Schweregrades bzw. nicht schwer) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population	103
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für den PT Neutropenie (nicht schwer) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population	103

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für den PT Sepsis (schwerwiegend) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population	104
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtrate UE CTCAE-Grad 5 (Subgruppe ECOG PS = 0/1) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population	111
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtrate UE CTCAE-Grad 5 (Subgruppe ECOG PS = 2) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population	112
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve SMQ Blutungen (Subgruppe Alter < 75 Jahre) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population	113
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve SMQ Blutungen (Subgruppe Alter ≥ 75 Jahre) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population	113
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve SMQ Blutungen (Subgruppe ECOG PS = 0/1) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population	114
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve SMQ Blutungen (Subgruppe ECOG PS 2) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population	115
Abbildung 27: Flow-Chart der Studie B1371003, P2 Unfit (Studienpopulation).....	170

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BID	Zweimal täglich
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen
CRc	Zytogenetisches komplettes Ansprechen
CRi	Komplettes Ansprechen mit unvollständiger Erholung
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ELN	European LeukemiaNet
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EUnetHTA	European Network on Health Technology Assessment
FAS	Full-Analysis-Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Conditions
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
INR	International Normalised Ratio

Abkürzung	Bedeutung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
i.v.	Intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
LDAC	Niedrig dosiertes Cytarabin
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MLFS	Morphologisch leukämiefreier Zustand
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MR	Minimales Ansprechen
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NA	Nicht erreicht oder nicht berechenbar
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben
p.o.	Orale Gabe
PR	Partielles Ansprechen
PRi	Partielles Ansprechen mit unvollständiger Erholung
PT	Preferred Term
pts	Patienten
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RP2D	Empfohlene Phase-II-Dosis (Recommended Phase 2 Dose)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
s.c.	Subkutan
SD	Stable Disease
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries

Abkürzung	Bedeutung
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SZT	Stammzell-Transplantation
TTE	Time To Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen (1).

Fragestellung

Bei Glasdegib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung gemäß der Anerkennung des Orphan Drug Status in der Europäischen Union vom 16.10.2017 (EU/3/17/1923) nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16.12.1999. Der Orphan Drug Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens am 26.06.2020 bestätigt (2-4).

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Glasdegib gilt durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 26.06.2020 vergeben wurde, gemäß §5 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2, als belegt. Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Glasdegib im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie B1371003 (5). Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte offene Phase-Ib/ II-Studie.

Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4 lautet:

Welcher Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit besteht für die Behandlung mit Glasdegib in Kombination mit LDAC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) LDAC bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen?

Datenquellen

Bei der Erstellung eines Nutzendossiers für ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens muss gemäß Verfahrensordnung (VerfO) keine Studienrecherche mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt werden. Zur Unterstützung der Ergebnisse der Zulassungsstudie wurde dennoch für Glasdegib sowohl eine bibliografische Literaturrecherche als auch eine Studienregistersuche durchgeführt, um sicherzustellen, dass die gesamte verfügbare Evidenz zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

Mittels der in Abschnitt 4.3.1.1 dokumentierten Literaturrecherche und Studienregistersuche wurde die Zulassungsstudie von Glasdegib B1371003 (und hier die Phase II [P2] Unfit-Population der Studie) als einzige bewertungsrelevante Studie bestätigt. Der Studienbericht dieser Studie diente als Hauptquelle für die im vorliegenden Dokument berichteten Resultate. Darüber hinaus wurden Zusatzanalysen durchgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Identifizierung von im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Studien verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst und begründet.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie B1371003, P2 Unfit als niedrig eingestuft und die Studienergebnisse der AML-Population sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher erlaubt die Studie B1371003, P2 Unfit aufgrund ihrer hohen Aussagekraft die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als „Hinweis“ einzustufen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt	Glasdegib + LDAC vs. LDAC Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	75,6 % vs. 92,1 % 8,3 Monate vs. 4,3 Monate HR: 0,46 [0,30; 0,72]; 0,0004	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Morbidität		
Komplettes Ansprechen (CR)	17,9 % vs. 2,6 % RR: 7,10 [0,89; 56,83]; 0,0235	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar
Transfusionsunabhängigkeit	≥ 8 Wochen: 28,2 % vs. 5,3 % RR: 5,17 [1,25; 21,41]; 0,0056 ≥ 12 Wochen: 23,1 % vs. 5,3 % RR: 4,27 [1,02; 17,86]; 0,0214 ≥ 16 Wochen: 20,5 % vs. 5,3 % RR: 3,82 [0,91; 16,08]; 0,0396 ≥ 20 Wochen: 20,5 % vs. 5,3 % RR: 3,82 [0,91; 16,08]; 0,0396 ≥ 24 Wochen: 17,9 % vs. 0,0 % RR: nicht berechenbar; 0,0067	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß gering
Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)		
Unerwünschte Ereignisse (UE)	100,0 % vs. 100,0 % HR: 0,85 [0,56; 1,27]; 0,3641	Zusatznutzen nicht belegt
Nicht schwere UE: CTCAE-Grad 1-2	97,3 % vs. 97,2 % HR: 0,92 [0,61; 1,40]; 0,6828	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Glasdegib + LDAC vs. LDAC Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Schwere UE: CTCAE-Grad 3-4	89,3 % vs. 94,4 % HR: 0,88 [0,57; 1,35]; 0,5349	Zusatznutzen nicht belegt
CTCAE-Grad 5	29,3 % vs. 44,4 % HR: 0,36 [0,18; 0,73]; 0,0031	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
SUE	78,7 % vs. 77,8 % HR: 0,95 [0,60; 1,51]; 0,8374	Zusatznutzen nicht belegt
UE, die zum Therapieabbruch (alle Medikamente) führten	30,7 % vs. 47,2 % HR: 0,41 [0,21; 0,80]; 0,0072	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Spezifische unerwünschte Ereignisse^b		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (jeglichen Schweregrades)/ PT: Sepsis (schwerwiegende UE)	SOC: 61,3 % vs. 55,6 % HR: 0,90 [0,52; 1,54]; 0,6916 PT: 4,0 % vs. 13,9 % HR: 0,22 [0,05; 0,92]; 0,0237	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß gering
SMQ Blutungen (jeglichen Schweregrades)	48,0 % vs. 50,0 % HR: 0,72 [0,40; 1,30]; 0,2728	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems/ PT: Neutropenie (nicht schwere UE) PT: Febrile Neutropenie (jeglichen Schweregrades)	4,0 % vs. 11,1 % HR: 0,12 [0,02; 0,72]; 0,0072 34,7 % vs. 25,0 % HR: 1,25 [0,58; 2,69]; 0,5682	
SMQ QT-Verlängerung (jeglichen Schweregrades)	20,0 % vs. 11,1 % HR: 1,37 [0,44; 4,29]; 0,5808	
SOC: Untersuchungen/ PT: INR erhöht (nicht schwere UE)	2,7 % vs. 13,9 % HR: 0,16 [0,03; 0,85]; 0,0144	
SOC: Psychiatrische Erkrankungen/ PT: Angst (nicht schwere UE)	1,3 % vs. 11,1 % HR: 0,12 [0,01; 1,04]; 0,0210	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts/ PT: Übelkeit (nicht schwere UE)	36,0 % vs. 11,1 % HR: 2,92 [1,02; 8,39]; 0,0365	

Endpunkt	Glasdegib + LDAC vs. LDAC Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SOC: Erkrankungen des Nervensystems (jeglichen Schweregrades)/ PT: Geschmacksstörungen (nicht schwere UE)	SOC: 52,0 % vs. 19,4 % HR: 2,69 [1,26; 5,76]; 0,0076 PT: 24,0 % vs. 2,8 % HR: 8,26 [1,10; 62,23]; 0,0143	
<p>a: Für die Ereigniszeitanalysen (Mortalität und unerwünschte Ereignisse) wurde das HR mit 95 %-KI mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (stratifiziert nach IVRS-basiertem zytogenetischem Risikoprofil) angegeben, der p-Wert wurde anhand des stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet. Für die dichotomen Endpunkte (komplettes Ansprechen und Transfusionsunabhängigkeit) wurden jeweils das stratifizierte RR inkl. 95 %-KI sowie der p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests angegeben.</p> <p>b: Als spezifische UE gelten Infektionen (SOC), Blutungen (SMQ), QT-Verlängerung (SMQ) und Febrile Neutropenie (PT) (Auswahl dieser UE siehe Abschnitt 4.2.5.2) sowie alle bei der Betrachtung der UE (jeweils in den Kategorien UE, nicht schwere UE, schwere UE und SUE) auf SOC/ PT-Ebene häufig aufgetretenen UE mit signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>CR: Komplettes Ansprechen; 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; OS: Gesamtüberleben; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mortalität

Das Gesamtüberleben (OS), definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Versterbens, unabhängig von der Todesursache, zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit als harter patientenrelevanter Endpunkt und ist wegen seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten unbestritten patientenrelevant. Die Verlängerung des Überlebens des Patienten stellt bei der AML das wichtigste Therapieziel dar, da die Patienten unbehandelt nach nur wenigen Wochen versterben (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.2) (6-9). Dies gilt besonders für AML-Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen.

In der Studie B1371003, P2 Unfit beträgt das OS bei AML-Patienten unter Behandlung mit Glasdegib + LDAC im Median 8,3 Monate, während die AML-Patienten unter LDAC-Behandlung im Median nur 4,3 Monate überlebten (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall [KI]]: 0,46 [0,30; 0,72]; p = 0,0004). Diese signifikante Verlängerung des OS der Patienten unter Glasdegib + LDAC um 4 Monate entspricht nahezu einer Verdopplung des medianen Überlebens im Vergleich zu Patienten unter LDAC-Therapie. Die Überlebenswahrscheinlichkeit unter Glasdegib + LDAC betrug nach einem Jahr 39,4 % gegenüber 8,4 % unter LDAC.

Die Robustheit dieses signifikanten Ergebnisses zeigte sich konsistent über alle durchgeführten Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen hinweg.

Keine der alternativ verfügbaren nicht intensiven Therapieoptionen (Decitabin oder Azacitidin) konnte bisher eine solche signifikante Verbesserung des OS bei Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen, gegenüber LDAC alleine zeigen (10, 11). Somit stellt die gezeigte erhebliche Verlängerung der Lebensdauer durch Glasdegib + LDAC gegenüber LDAC eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für die Kategorie Mortalität ergibt sich damit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Komplettes Ansprechen

Ein komplettes Ansprechen (CR) erreichte unter Glasdegib + LDAC mit 17,9 % der Patienten ein deutlich größerer Anteil als unter LDAC mit nur 2,6 % der Patienten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0235$). Die Robustheit des Ergebnisses zeigte sich konsistent über die durchgeführten Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen hinweg.

Das CR umfasst per Definition neben der Reduktion der Blasten auf $< 5\%$ im Knochenmark die Regeneration der Thrombozyten und Neutrophilen im peripheren Blut sowie die Unabhängigkeit von Transfusionen. Das CR geht somit mit einem Rückgang krankheitsspezifischer Symptome einher, die sich aus Neutropenie und Thrombozytopenie (Infektionsrisiko, Blutungsrisiko) sowie aus der Infiltration des Knochenmarks mit Blasten (z. B. Knochen- und Gelenkschmerzen) ergeben. Der Vorteil im CR, der durch die Behandlung von Glasdegib + LDAC erreicht wird, ist daher auch direkt für den Patienten spürbar.

Auch die das CR unterstützenden Endpunkte CR/CRi, bei dem zusätzlich Patienten mit komplettem Ansprechen mit unvollständiger Erholung berücksichtigt wurden, und zytogenetisches komplettes Ansprechen (CRc) konnten den Vorteil der Glasdegib + LDAC-Behandlung hinsichtlich des Erreichens eines CR bestätigen.

Der Effekt des CR ist statistisch signifikant, lässt sich jedoch anhand der Matrix des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Feststellung des Ausmaßes nicht quantifizieren.

Somit ergibt sich für den Endpunkt CR ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Transfusionsunabhängigkeit

Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit ist definiert durch den Zeitraum, in dem ein Patient keine Transfusionen erhielt. Es werden die Zeiträume $\geq 8, 12, 16, 20$ und 24 Wochen dargestellt. Ergänzend dazu wurden die Transfusionsraten, d. h. die Anzahl der transfundierten Einheiten, die ein Patient pro Monat erhielt, dargestellt.

Unter der Behandlung mit Glasdegib + LDAC erreichten Patienten auch häufiger als unter LDAC alleine eine langfristige Transfusionsfreiheit von mindestens 8 Wochen (28,2 % vs. 5,3 %; $p = 0,0056$). Diese konnte häufig auch deutlich länger erhalten bleiben: unter der Behandlung von Glasdegib + LDAC waren statistisch signifikant mehr Patienten über einen Zeitraum von mindestens 24 Wochen transfusionsunabhängig als unter LDAC-Behandlung (17,9 % gegenüber 0,0 %; $p = 0,0067$). Die Robustheit dieses Ergebnisses bestätigte sich auch in den Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen. Zudem wiesen die Patienten unter Glasdegib + LDAC-Behandlung verminderte Transfusionsraten auf im Vergleich zu Patienten unter LDAC-Behandlung (Mittelwert der Transfusionsrate pro Monat: 4,83 unter Glasdegib + LDAC gegenüber 8,07 unter LDAC alleine).

AML-Patienten erhalten zur Linderung ihrer Symptome bzw. der Vorbeugung oder Behandlung von Blutungskomplikationen häufig Transfusionen. Schon eine Transfusionsunabhängigkeit von 8 Wochen (Relatives Risiko [RR]: 5,17 [1,25; 21,41]; $p = 0,0056$) stellt für Patienten in der Zielpopulation mit einem durchschnittlichen Überleben von wenigen Monaten eine relevante Verbesserung der Lebensqualität dar. Der Patient muss weniger Zeit im Krankenhaus bzw. ambulanten Versorgungseinrichtungen verbringen und transfusionsbedingte Komplikationen werden vermieden. Aufgrund der hier dargestellten Überlegenheit der Behandlung mit Glasdegib + LDAC ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Zusammenfassung der Kategorie Morbidität

Somit liegt durch die in den Endpunkten CR und Transfusionsunabhängigkeit für Glasdegib + LDAC im Vergleich zu LDAC erreichte deutliche, spürbare Linderung der Erkrankung ein **Hinweis auf einen mindestens geringen Zusatznutzen** vor.

Sicherheit

Gesamtraten Unerwünschter Ereignisse

Die Vermeidung von Nebenwirkungen zählt zu den gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) festgelegten Kriterien zur Feststellung eines Zusatznutzens (8, 9). Um den sehr unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den beiden Studienarmen Rechnung zu tragen, wurden Time to Event (TTE)-Analysen durchgeführt.

Die Behandlung mit Glasdegib + LDAC führte zu einer statistisch signifikanten Verringerung von unerwünschten Ereignissen (UE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad 5 – UE, die zum Tod führen – gegenüber LDAC (29,3 % gegenüber 44,4 %; HR [95 %-KI]: 0,36 [0,18; 0,73]; $p = 0,0031$). Ebenso zeigte sich gegenüber LDAC alleine eine statistisch signifikante Verringerung der UE, die zum Therapieabbruch aller Medikamente führten (30,7 % gegenüber 47,2 %; HR [95 %-KI]: 0,41 [0,21; 0,80]; $p = 0,0072$). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten diese Ergebnisse. Es ergibt sich somit für den Endpunkt UE CTCAE-Grad 5 ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**, während der Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch aller Medikamente führten, einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** liefert.

Für die Gesamtraten der UE, der nicht schweren UE (CTCAE-Grad 1-2), der schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) und der SUE zeigen sich hingegen keine Unterschiede zwischen der Behandlung mit Glasdegib + LDAC und der Behandlung mit LDAC. Auch die Sensitivitätsanalysen bestätigten die Ergebnisse.

Spezifische UE

In der Studie B1371003, P2 Unfit wurden keine UE von besonderem Interesse präspezifiziert. Die Auswahl spezifischer UE erfolgte daher auf Basis patientenrelevanter Symptome in der AML und vom European Network on Health Technology Assessment (EUnetHTA) als in der Indikation AML bzw. spezifisch für die eingesetzten Wirkstoffe besonders relevant benannten UE (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Als solche wurden die Systemorganklasse (SOC) Infektionen, die Standardised MedDRA Queries (SMQ) Blutungen, der Preferred Term (PT) Febrile Neutropenie und die SMQ QT-Verlängerung identifiziert.

Infektionen traten über alle Schweregrade hinweg bei 61,3 % der Patienten im Glasdegib + LDAC-Arm und bei 55,6 % im LDAC-Arm auf. Mehrheitlich handelte es sich dabei um schwere (CTCAE-Grad 3-5) und schwerwiegende Ereignisse. Infektionen waren auch das häufigste UE, das zum Therapieabbruch führte. Zwischen den Behandlungsarmen zeigte sich für die Gesamtraten der Infektionen jedoch unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen kein Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,90 [0,52; 1,54] p = 0,6916). Ein signifikanter Vorteil für Glasdegib + LDAC zeigte sich hingegen bei der schwerwiegenden Sepsis (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,05; 0,92] p = 0,0237) – aus der Verringerung dieses schwerwiegenden Symptoms, das lebensbedrohlich und mit Hospitalisierungen verbunden ist, ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Blutungen jeglichen Schweregrades traten bei 48,0 % der Patienten im Glasdegib + LDAC-Arm und bei 50 % der Patienten im LDAC-Arm auf – es zeigte sich für die Gesamtrate der Blutungen kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,40; 1,30] p = 0,2728).

Febrile Neutropenien traten bei 34,7 % der Patienten im Glasdegib + LDAC-Arm und 25 % im LDAC-Arm auf, alle mit hohem Schweregrad (CTCAE-Grad 3-5) und überwiegend schwerwiegend. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungsdauern zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,25 [0,58; 2,69] p = 0,5682). Insgesamt konnte für Neutropenien aller Schweregrade kein Vor- oder Nachteil der Behandlung von Glasdegib + LDAC gegenüber LDAC festgestellt werden, ein **signifikanter Vorteil** zeigte sich bei Neutropenien der leichten Schweregrade (CTCAE-Grad 1-2) (HR [95 %-KI]: 0,12 [0,02; 0,72]; p = 0,0072).

UE der SMQ QT-Verlängerung traten bei 20 % der Patienten im Interventionsarm und bei 11,1 % der Patienten im Kontrollarm auf. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungsdauer ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,37 [0,44; 4,29] p = 0,5808).

Bei Betrachtung der UE auf SOC-/ PT-Ebene ergaben sich insgesamt nur für wenige UE signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, keines davon mit hohem Schweregrad (CTCAE-Grad 3-5).

Signifikante Unterschiede zugunsten von Glasdegib + LDAC ergaben sich für den PT International Normalised Ratio (INR) erhöht (Grad 1-2: HR [95 %-KI]: 0,16 [0,03; 0,85]; p = 0,0144) und für den PT Angst (Grad 1-2: HR [95 %-KI]: 0,12 [0,01; 1,04]; p = 0,0210).

Signifikante Unterschiede zuungunsten von Glasdegib + LDAC ergaben sich für leichte Übelkeit (Grad 1-2: HR [95 %-KI]: 2,92 [1,02; 8,39]; p = 0,0365) und Geschmacksstörungen (Grad 1-2: HR [95 %-KI]: 8,26 [1,10; 62,23]; p = 0,0143). Der Effekt in dem PT Geschmacksstörungen spiegelt sich auch bei Betrachtung der zugehörigen SOC Erkrankungen des Nervensystems wider (HR [95 %-KI]: 2,69 [1,26; 5,76] p = 0,0076).

Somit ist besonders hervorzuheben, dass die Add-on-Therapie mit Glasdegib zu LDAC im Vergleich zur alleinigen Gabe von LDAC nur wenige signifikante Unterschiede hinsichtlich des Auftretens spezifischer unerwünschter Ereignisse zeigt. Die Unterschiede, die bestehen, zeigen jedoch überwiegend einen Vorteil der Kombinationstherapie Glasdegib + LDAC. Für spezifische UE wird daher ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

Zusammenfassung der Kategorie Sicherheit

Insgesamt ergibt sich daher in der Kategorie Sicherheit aufgrund des sehr guten Sicherheitsprofils und nur weniger signifikanter Unterschiede im Vergleich zu LDAC ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Glasdegib im Vergleich zu LDAC.

Zusatznutzen in der Gesamtschau:

Durch Glasdegib steht eine gut verträgliche Therapiemöglichkeit zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen, zur Verfügung.

Die Therapie mit Glasdegib + LDAC ermöglicht eine bisher durch keine der alternativ verfügbaren nicht intensiven Therapieoptionen (Decitabin oder Azacitidin) erreichte erhebliche Verlängerung der Lebensdauer gegenüber LDAC. Durch diese annähernde Verdopplung des Gesamtüberlebens liegt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** vor. Gleichzeitig wurden dabei wesentliche Symptome der AML verringert, was sich unter anderem durch die geringeren Transfusionsraten zeigt. Unter der Behandlung mit Glasdegib +LDAC erreichten Patienten auch häufiger als unter LDAC alleine eine langfristige Transfusionsfreiheit von mindestens 8 Wochen. Diese konnte auch deutlich länger bis mindestens 6 Monate erhalten bleiben. Dadurch gewinnt der Patient wertvolle Zeit, die er zuhause verbringen kann. Somit liegt durch die in den Endpunkten CR und Transfusionsunabhängigkeit für Glasdegib + LDAC im Vergleich zu LDAC erreichte deutliche, spürbare Linderung der Erkrankung ein **Hinweis auf einen mindestens geringen Zusatznutzen** vor. Obwohl es sich bei Glasdegib um eine Add-on-Therapie zu LDAC handelt, konnten nur wenige Unterschiede hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden; es ergab sich kein Zusatzschaden durch Glasdegib. Der Patient gewinnt somit wertvolle

Lebenszeit. Aufgrund des sehr guten Sicherheitsprofils von Glasdegib im Vergleich zur alleinigen Gabe von LDAC liegt daher ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Bei Glasdegib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung gemäß der Anerkennung des Orphan Drug Status in der Europäischen Union vom 16.10.2017 (EU/3/17/1923) nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16.12.1999 (2, 3). Der Orphan Drug Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens am 26.06.2020 bestätigt.

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Glasdegib gilt durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 26.06.2020 vergeben wurde, gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 als belegt. Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Glasdegib im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie B1371003 (5). Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte offene Phase-Ib/II-Studie.

Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4 lautet folgendermaßen:

Welcher Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit besteht für die Behandlung mit Glasdegib in Kombination mit LDAC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie LDAC bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen?

Patientenpopulation

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, zugelassen.

Intervention

Glasdegib wird entsprechend der Fachinformation einmal täglich oral in Kombination mit LDAC verabreicht. Die Gabe von LDAC erfolgt subkutan zweimal täglich an den Tagen 1-10 eines 28-Tage-Zyklus.

Vergleichstherapie

Bei Glasdegib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (2). Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Glasdegib im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie B1371003 (5). Somit stellt die Therapie des Kontrollarms der Zulassungsstudie die Vergleichstherapie dar. Dabei handelt es sich um LDAC.

Endpunkte

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte der nachfolgenden Kategorien betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit

Studientyp

Mit der zulassungsbegründenden Studie B1371003, P2 Unfit liegt eine für die Fragestellung relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) vor. Studien einer niedrigeren Evidenzstufe werden nicht berücksichtigt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung

#	Kriterium	Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)	Begründung
1	Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen	Patienten, die für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen Andere, nicht für das relevante Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	Konsistenz mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet
2	Intervention	Therapie mit Glasdegib (100 mg täglich, p.o.) in Kombination mit LDAC gemäß Zulassung	Abweichende nicht äquivalente Formulierungen/ Dosierungen von Glasdegib oder LDAC Andere Interventionen Andere Kombinationspartner	Gegenstand der Nutzenbewertung

#	Kriterium	Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)	Begründung
3	Vergleichs- therapie	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Gem. §35a Abs.1 Satz10 Halbsatz1 SGB V gelten medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen bei Arzneimitteln mit Orphan Drug Status durch die Zulassung als belegt; daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie, bei der die Vergleichstherapie LDAC war (1).
4	Endpunkte^a	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit	Keine patienten-relevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2, 5. Kapitel der Verfo des G-BA (9), Sicherheit zur Schadensabwägung
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind (z. B. systematische Reviews, Meta-Analysen, Case Reports, Tierexperimentelle Studien, Observational Studies, NIS).	Bei Arzneimitteln mit Orphan Drug Status basiert die Nutzenbewertung ausschließlich auf der Zulassungsstudie, bei der es sich in diesem Fall um eine RCT (B1371003) handelt.
6	Studiendauer	Keine Einschränkungen	Keine Einschränkungen	Eine Einschränkung der Studiendauer wird bei onkologischen Studien als nicht sinnvoll erachtet.

#	Kriterium	Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)	Begründung
7	Publikationstyp^b	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden ^c .	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.
<p>a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit werden in den Tabellen (Tabelle 4-16, Tabelle 4-20, Tabelle 4-26, Tabelle 4-30) operationalisiert.</p> <p>b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. Clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>c: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; NIS: Nicht interventionelle Studie; p.o.: Orale Gabe; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SGB: Sozialgesetzbuch; VerfO: Verfahrensordnung</p>				

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die

Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Es wurde eine umfassende, systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit Glasdegib im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt.

Die Suche nach relevanten Publikationen zu Glasdegib im Anwendungsgebiet erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen, erfolgte am 22.06.2020 in den folgenden Literaturdatenbanken:

- EMBASE

- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die an die jeweilige Datenbank angepasste Suchstrategie setzte sich aus einer Kombination von Suchwortblöcken zur Intervention und zum Studientyp zusammen. Für die Suche nach RCT wurden validierte Filter zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (12). Eine zeitliche Einschränkung erfolgte nicht. Für die Identifikation der relevanten Publikationen wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Eine detaillierte Auflistung aller Suchstrategien bzw. Suchbegriffe findet sich in Anhang 4-A.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche in Studienregistern nach Studien des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte am 22.06.2020 in folgenden Registern:

- ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>)
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der World Health Organization (WHO) (<http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>)
- EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) (<http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>)

Die Suchstrategien wurden entsprechend den Eingabemöglichkeiten der durchsuchten Plattformen angepasst. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Für die Identifikation der relevanten Studien wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Zusätzlich wurde in dem Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden, gesucht. Für diese Suchen erfolgte keine Dokumentation der Suchstrategie.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA mit dem zu bewertenden Arzneimittel Glasdegib erfolgte nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden. Es wurde sowohl nach dem Wirkstoff, als auch nach den relevanten Studiennummern gesucht. Für diese Suche erfolgte keine Dokumentation der Suchstrategie.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Publikationen bzw. Studien wurden zunächst auf Titel-/ Abstract-Ebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) bewertet. Die identifizierten potenziell relevanten Publikationen wurden anschließend auf Volltext-Ebene beurteilt. Die Bewertung wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Ausgeschlossene Studien aus der Suche in Studienregistern werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Auf Basis der vorliegenden Studie wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bestimmt. Im vorliegenden Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2 und Abschnitt 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.4) wurden zunächst die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihres Verzerrungspotenzials sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß Vorgaben in Anhang 4-F untersucht.

Anschließend wurde die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen von Glasdegib+LDAC gegenüber LDAC in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend beschrieben.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studie inklusive Flow-Chart erfolgt gemäß Formatvorlage anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements in Anhang 4-E.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Gegenstand der Bewertung ist die Studie B1371003, P2 Unfit.

Patientencharakteristika

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, werden in Tabelle 4-3 beschrieben.

Tabelle 4-3: Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Demografische Charakteristika	
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich
Alter (Jahre)	MW (SD); Median (Spanne)
Altersgruppe	n (%) < 75 Jahre ≥ 75 Jahre

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Region	n (%) Nordamerika (USA, Kanada) Europa (Deutschland, Italien, Polen, Spanien)
Abstammung	n (%) Kaukasisch Schwarz Asiatisch
BMI (kg/m ²)	MW (SD); Median (Spanne)
Krankheitsspezifische Charakteristika	
ECOG PS-Gruppierung	n (%) 0/1 2 Fehlend
Serum-Kreatinin-Wert	n (%) ≤ 1,3 mg/dl > 1,3 mg/dl Fehlend
Vorliegen einer schweren Herzerkrankung	n (%) Ja Nein
Zytogenetisches Risikoprofil (gemäß IVRS und CRF)	n (%) Günstig/ intermediär Ungünstig
Risikoprofil nach ELN 2010 (13)	Günstig Intermediär I Intermediär II Ungünstig
Anzahl der weißen Blutkörperchen im peripheren Blut (10 ³ /mm ³)	Median (Spanne)
Knochenmark-Blasten (%)	Median (Spanne)
Dauer seit histopathologischer Diagnose (Monate)	Median (Spanne)
Krankheitsgeschichte	De novo Sekundär
BMI: Body Mass Index; CRF: Case Report Form; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ELN: European LeukemiaNet; IVRS: Interactive Voice Response System; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung	

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie B1371003, P2 Unfit wurden folgende patientenrelevante Endpunkte erhoben und für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Tabelle 4-4):

Tabelle 4-4: Übersicht der im vorliegenden Modul 4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS)
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Komplettes Ansprechen (CR) <p><i>Ergänzend zum Endpunkt CR:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ CR mit unvollständiger Erholung (CRi) ○ Zytogenetisches komplettes Ansprechen (CRc) <ul style="list-style-type: none"> • Transfusionsunabhängigkeit <p><i>Ergänzend zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Transfusionsraten
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nicht verfügbar
Sicherheit	<p>Unerwünschte Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (jeglichen Schweregrades) • UE differenziert nach Schweregrad • Schwerwiegende UE (SUE) • Abbrüche wegen UE • Spezifische UE: <ul style="list-style-type: none"> ○ QT-Verlängerung (SMQ) ○ Febrile Neutropenie (PT) ○ Infektionen (SOC) ○ Blutungen (SMQ) ○ Ggf. weitere UE auf Basis der Häufigkeit und der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen
<p>CR: Komplettes Ansprechen; CRc: Zytogenetisches komplettes Ansprechen; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger Erholung; OS: Gesamtüberleben; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Mortalität

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend des § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als harter und patientenrelevanter Endpunkt (8, 9). Eine Verlängerung des Überlebens ist für den erkrankten Patienten von direktem Nutzen, wodurch dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist.

Operationalisierung

Das OS war in der Studie B1371003, P2 Unfit als die Zeit von Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Versterbens, unabhängig von der Todesursache, definiert. Patienten, von denen nicht bekannt war, ob sie zum Zeitpunkt der letzten Follow-up-Visite bereits verstorben sind, wurden an dem Tag, an dem sie zuletzt nachweislich am Leben waren, zensiert. Die finale Analyse der Studie B1371003, P2 Unfit fand nach 92 Todesfällen statt, der dazugehörige Datenschnitt erfolgte am 03.01.2017.

Validität

Die Validität des Endpunktes OS ist durch die eindeutige und objektive Definition (das Versterben der Patienten) gegeben.

Morbidität

Komplettes Ansprechen

Patientenrelevanz

Charakteristisch für die AML ist eine erhöhte Proliferation undifferenzierter myeloider Vorläuferzellen (Myeloblasten), die zu einer Verdrängung der gesunden Blutzellen und damit zu einer Störung der normalen Hämatopoese führt (14). Es kommt zu einer Akkumulation reifungsgestörter Myeloblasten im Knochenmark (15). Charakteristische Symptome der AML-Erkrankung sind größtenteils Ausdruck einer Erythrozyto-, Neutro- und Thrombozytopenie (7). Hierzu zählen Müdigkeit und Erschöpfung, Leistungsminderung und Blässe als Ausdruck der Anämie, Fieber und erhöhte Infektneigung als Ausdruck der Neutropenie und z. B. Kapillarblutungen, Nasenbluten und auch lebensgefährliche Blutungsereignisse wie Hirn- und obere Gastrointestinalblutungen als Ausdruck der Thrombozytopenie (7). Diese Symptome verschlechtern sich oftmals durch die Gabe von Chemotherapien und müssen durch die Gabe von Transfusionen kompensiert werden, welche in der Regel in hämatoonkologischen Praxen oder im Krankenhaus verabreicht werden. Durch die Akkumulation der Myeloblasten im Knochenmark leiden die Patienten zudem unter Schmerzen in den Knochen und Gelenken oder – als Folge eines Befalls weiterer Organe – unter Organvergrößerungen und/ oder Schmerzen (7, 16).

Ein CR umfasst per Definition neben der Reduktion der Blasten auf $< 5\%$ auch die Regeneration der Thrombozyten und Neutrophilen. Das CR geht somit mit einem Rückgang krankheitsspezifischer Symptome einher, die sich aus Neutropenie und Thrombozytopenie (Infektionsrisiko, Blutungsrisiko) sowie aus der Infiltration des Knochenmarks mit Blasten (z. B. Knochen- und Gelenkschmerzen) ergeben. Zusätzliches Kriterium in der Studie war die Transfusionsfreiheit für mindestens eine Woche vor der Messung. Der Vorteil im CR, der durch die Behandlung von Glasdegib + LDAC erreicht wird, ist daher auch direkt für den Patienten spürbar(14). Somit ist der Endpunkt CR patientenrelevant.

Operationalisierung

Das Vorliegen eines CR wurde anhand von Knochenmarkbiopsien und Knochenmarkaspiraten ermittelt. Knochenmarkbiopsien wurden zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt: zum

Zeitpunkt des Screenings, an Tag 1 des dritten Behandlungszyklus und jedem weiteren dritten Behandlungszyklus, innerhalb von 14 Tagen nach Erreichen der ersten hämatologischen Erholung des peripheren Blutes (definiert als: absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.000 \mu\text{l}$ und Thrombozytenzahl $\geq 100.000 \mu\text{l}$), bei Behandlungsende und nach Ermessen des Prüfarztes. Knochenmarkaspirate wurden bei Behandlungsende durchgeführt, unabhängig davon, wann der Patient die Studie abbrach, wobei eine Wiederholung nicht erforderlich war, wenn eine Beurteilung innerhalb von 14 Tagen vor Behandlungsende durchgeführt worden war. Alle Knochenmarkproben wurden gemäß dem Laborhandbuch der Studie aufbereitet. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte sowohl mit Hilfe des Case Report Forms (CRF) als auch durch den Prüfarzt. Ergebnisse aller während der Studienteilnahme durchgeführten Beurteilungen des Knochenmarks wurden im CRF protokolliert. Da generell nur wenige Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen, ein CR erreichen, werden ergänzend die Endpunkte CR/CRi, bei dem zusätzlich Patienten mit komplettem Ansprechen mit unvollständiger Erholung berücksichtigt wurden, dargestellt (17-19). Auch bei Erreichen eines CRi kann bereits eine Linderung der Symptome eintreten und die Patienten können eine verbesserte Lebensqualität erreichen (14). Außerdem wird der ergänzende Endpunkt CRc dargestellt. Dieser wurde 2003 in die Empfehlungen des European LeukemiaNet (ELN) aufgenommen, da in Studien gezeigt werden konnte, dass Patienten mit residuell nachweisbaren zytogenetischen Veränderungen zum Zeitpunkt des CR eine wesentlich schlechtere Prognose haben als solche, bei denen bei CR keine chromosomalen Aberrationen mehr nachweisbar sind (20, 21).

Das Ansprechen wurde nach den in Tabelle 4-5 genannten Kriterien als CR, CRi oder CRc klassifiziert. Falls ein Patient die entsprechenden Kriterien während einer Visite in der Studie erfüllte, wurde dieser als ein Patient mit Ansprechen gewertet.

Tabelle 4-5: Ansprechkriterien

Ansprechen	Ansprechkriterien (basierend auf einer internationalen Arbeitsgruppe (22) und den WHO-Richtlinien)
CR	<ul style="list-style-type: none"> • absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.000 \mu\text{l}$ • Thrombozytenzahl $\geq 100.000 \mu\text{l}$ • $< 5 \%$ Blasten im Knochenmark^a, keine Auerstäbchen • transfusionsunabhängig^b • keine extramedulläre Erkrankung
CRi	<ul style="list-style-type: none"> • absolute Neutrophilenzahl $< 1.000 \mu\text{l}$ oder • Thrombozytenzahl $< 100.000 \mu\text{l}$ • $< 5 \%$ Blasten im Knochenmark^a, keine Auerstäbchen • entweder keine Regeneration der Neutrophilenzahl oder keine Regeneration der Thrombozytenzahl • keine extramedulläre Erkrankung
CRc	<ul style="list-style-type: none"> • absolute Neutrophilenzahl $> 1.000 \mu\text{l}$ • Thrombozytenzahl $> 100.000 \mu\text{l}$ • $< 5 \%$ Blasten im Knochenmark^a, keine Auerstäbchen • normale Zytogenetik • keine extramedulläre Erkrankung
<p>a: Die korrekte Entnahme des Knochenmarks wurde durch das Vorhandensein von Knochenfragmenten (Spiculae) bestätigt.</p> <p>b: Die Patienten mussten gemäß Studienprotokoll mindestens eine Woche vor der Messung transfusionsunabhängig sein.</p> <p>CR: Komplettes Ansprechen; CRc: Zytogenetisches komplettes Ansprechen; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger Erholung; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>	

Validität

In der Studie B1371003, P2 Unfit wurde die Bewertung und Klassifizierung des Ansprechens in Einklang mit den Empfehlungen der „International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia“ vorgenommen, welche als national und international anerkannte Empfehlungen zur Erhebung dieser Parameter gelten (20).

Transfusionsunabhängigkeit

Patientenrelevanz

AML-Patienten erhalten zur Linderung der Symptome einer Zytopenie (insbesondere Anämie) bzw. der Vorbeugung oder Behandlung von Blutungskomplikationen (insbesondere Thrombozytopenie) oftmals Transfusionen. Eine US-amerikanische Studie berichtet, dass Patienten, die nicht intensiv, d. h. nicht mit einer Standard-Induktionschemotherapie, sondern mit entweder LDAC, Azacitidin oder Decitabin behandelt werden, durchschnittlich 3,6 Transfusionen pro Monat erhalten; Patienten die Best Supportive Care (BSC) erhalten, dagegen 6,8-8,2 Transfusionen pro Monat (23). Da der Patient über den vollständigen Zeitraum

der Verabreichung beobachtet werden muss, um etwaige Komplikationen sofort zu erkennen und behandeln zu können, und insbesondere Erythrozytenkonzentrate individuell angefordert, analysiert und geliefert werden müssen, bedeutet die Gabe von Transfusionen einen hohen zeitlichen Aufwand seitens des Patienten. Dies korreliert mit einer verminderten Lebensqualität des Patienten (24). Weiterhin besteht für den Patienten bei jeder Transfusion ein Infektionsrisiko (z. B. für humanes Immundefizienz-Virus [HIV]), Hepatitis B, Hepatitis C) (25-27). Durch Transfusionen können zudem sogenannte Immunmodulationen ausgelöst werden, was zu Komplikationen wie Infektionen oder Virusaktivierung führen kann (28, 29). Darüber hinaus können schwerere, lebensbedrohliche Transfusionskomplikationen, wie akute hämolytische Reaktionen oder auch eine transfusionsbedingte Lungeninsuffizienz auftreten (27, 30, 31).

Erholt sich das Blutbild, müssen keine Transfusionen gegeben werden; hierbei spricht man von der Transfusionsunabhängigkeit eines Patienten. Ein Therapieansprechen der AML-Erkrankung (Reduktion der Blastenzahl im Knochenmark) manifestiert sich somit in der Regel mit einer Transfusionsunabhängigkeit, die für den Patienten direkt spürbar ist. Umgekehrt geht eine progrediente AML-Erkrankung (Zunahme der Blastenzahl im Knochenmark) häufig mit einer erhöhten Transfusionsrate einher (14). Auch ein verlängertes Gesamtüberleben ist mit der Transfusionsunabhängigkeit der Patienten assoziiert (32-35).

Eine verminderte Transfusionsrate bzw. die Transfusionsunabhängigkeit, die durch eine Linderung bzw. Verzögerung der AML eintritt, ist somit assoziiert mit einer erhöhten Lebensqualität, einer reduzierten Zeit, die der Patient in hämatologischen Praxen oder stationären Versorgungseinrichtungen verbringen muss, und potenziell weniger transfusionsbedingten Komplikationen. Entsprechend handelt es sich bei der Transfusionsunabhängigkeit um einen patientenrelevanten Endpunkt.

Operationalisierung

Für die Nutzenbewertung wurde der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit, definiert als Unabhängigkeit von jeglichen Transfusionen während der Behandlung (Thrombozyten, Erythrozyten, Granulozyten oder Vollbluttransfusionen) erreicht, wenn Patienten in definierten zusammenhängenden Zeiträumen von mindestens 8 bis hin zu 24 Wochen während ihrer Behandlungsphasen keine Transfusion bekommen haben. Ergänzend wurde die Transfusionsrate pro Monat betrachtet, berechnet als Anzahl der transfundierten Einheiten während der Behandlung geteilt durch die Behandlungsdauer der Patienten in Monaten. Die Transfusionsraten wurden zusätzlich getrennt für Patienten mit CR als auch für Patienten ohne CR berechnet und dargestellt.

Validität

Eine Transfusion wurde gemäß den in den jeweiligen Ländern relevanten Leitlinien verabreicht, wenn ein Patient Anzeichen oder Symptome eines Schweregrades zeigte, der eine Transfusion rechtfertigte.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Unter dem Begriff UE versteht man jegliche unerwünschte Reaktionen bzw. unerwünschten Effekte, die innerhalb einer klinischen Studie auftreten, auch unabhängig vom untersuchten Arzneimittel.

Patientenrelevanz

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse kann den Patienten zusätzlich zu seiner eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch belasten. Dies kann u. a. zu einer verminderten Therapieadhärenz führen. Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbrüche aufgrund von UE und UE vom CTCAE-Grad 3-5 werden im Rahmen der Nutzenbewertung als gleichwertig in Bezug auf schwerwiegende Symptome bewertet. Die Reduktion therapierelevanter UE wird sowohl vom IQWiG als auch entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant erachtet (8, 36). Die Verfo des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel nennt die Verringerung der UE explizit als patientenrelevanten Effekt (9).

Operationalisierung

Die Erhebung der UE erfolgte ab Studienbeginn bis zu 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Safety Follow-up). Zur Evaluierung der für die Bewertung relevanten Aspekte werden die folgenden Endpunkte dargestellt:

- UE jeglichen Schweregrades gemäß CTCAE
 - Gesamtraten
 - Darstellung nach SOC/ PT⁵ für Ereignisse mit Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem der Behandlungsarme
- nicht schwere UE (Grad 1-2 gemäß CTCAE)
 - Gesamtraten
 - Darstellung nach SOC/ PT für Ereignisse mit Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem der Behandlungsarme
- schwere UE (Grad 3-4 oder 5 gemäß CTCAE)
 - Gesamtraten UE mit CTCAE-Grad 3-5
 - Gesamtraten UE mit CTCAE-Grad 3-4
 - Gesamtraten UE mit CTCAE-Grad 5
 - Darstellung nach SOC/ PT für UE mit CTCAE-Grad 3-5 und einer Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem der Behandlungsarme

⁵ Nach MedDRA (Version 19.1)

- schwerwiegende UE (SUE)
 - Gesamtraten
 - Darstellung nach SOC/ PT für SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme

Zusätzlich werden alle Ereignisse nach SOC/ PT unabhängig vom Schweregrad der Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

- Abbrüche wegen UE (Glasdegib + LDAC im Verumarm und LDAC im Kontrollarm)
 - Gesamtraten
 - Darstellung nach SOC/ PT für alle Ereignisse
- spezifische UE

In der Studie B1371003, P2 Unfit wurden keine UE von besonderem Interesse präspezifiziert. Zur Auswahl spezifischer UE wurde daher folgendermaßen vorgegangen.

Folgende patientenrelevante krankheitsbedingte Symptome wurden als besonders relevant für das Indikationsgebiet AML identifiziert:

- Schwäche, verminderte Leistungsfähigkeit, Dyspnoe
- Infektionen, insbesondere bakterielle Pneumonien, Hautinfektionen und systemische Mykosen
- Bauchschmerzen
- Gelenk- und Knochenschmerzen
- Blutungen (v. a. in Haut und Schleimhäuten)

Aus diesen Symptomen wurden jene ausgewählt, die sich durch standardisierte PT-übergreifende Abfragen abbilden lassen (SMQ oder SOC). Diese wurden als spezifische UE im vorliegenden Dossier untersucht (Infektionen und Blutungen).

Vom EUnetHTA wurden darüber hinaus QT-Verlängerung und Febrile Neutropenie als spezifische UE benannt, die für die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Diese wurden als SMQ QT-Verlängerung bzw. als PT Febrile Neutropenie operationalisiert.

Diese 4 UE wurden unabhängig von Häufigkeit oder Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen im Dossier dargestellt.

Zusätzlich wurden UE aus obigen Kategorien, die bei der Betrachtung nach SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen, für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität

Die retrospektive Analyse der Sicherheit erfolgte gemäß Good Clinical Practice (GCP) für jede Behandlungsgruppe separat mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 19.1). Die Einteilung des Schweregrades wurde gemäß CTCAE Version 4.0 vorgenommen. Die Darstellung gemäß standardisierter MedDRA-Terminologie entspricht internationalen Standards und ist daher als valide anzusehen.

Auswertung der Endpunkte

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte in der Studie B1371003, P2 Unfit gemäß statistischem Analyseplan (SAP) in allen Patienten entsprechend ihrer randomisierten Studienmedikation, unabhängig davon, ob sie diese tatsächlich erhielten. Für das vorliegende Dossier wurden innerhalb dieses Analysesets nur die AML-Patienten betrachtet; im Folgenden wird diese Population AML-Intention to Treat (ITT)-Population genannt. Die Auswertung der Sicherheit erfolgte gemäß SAP in allen Patienten, die eingeschlossen wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Für das vorliegende Dossier wurden innerhalb dieses Analysesets nur die AML-Patienten betrachtet; im Folgenden wird diese Population AML-Safety-Population genannt.

Folgende Analysen werden im Ergebnisteil des vorliegenden Moduls 4 dargestellt:

Dichotome Endpunkte

Die tabellarische Ergebnisdarstellung für dichotome Endpunkte zeigt die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind, sowie die Anzahl und den Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe. Der Behandlungsunterschied wird gemäß dem SAP mit einem zweiseitigen p-Wert dargestellt (Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach dem auf dem Interactive Voice Response System [IVRS] basierten zytogenetischen Risikoprofil). Als Effektschätzer werden das stratifizierte Odds Ratio (OR), das stratifizierte RR und die stratifizierte absolute Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95 %- KI dargestellt (berechnet mit der Mantel-Haenszel-Methode). Die Interpretation der Ergebnisse findet primär anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests statt.

Time to Event (TTE)-Endpunkte

Für diese Endpunkte werden tabellarisch die Anzahl der Studienteilnehmer unter Risiko, die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis (Tod) pro Behandlungsgruppe angegeben (Ereigniszeit-Analyse). Der Behandlungseffekt wird als HR mit 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert angegeben (Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach zytogenetischem Risikoprofil erhoben mittels IVRS). Als Testverfahren zur Bestimmung der p-Werte kommt der Log-Rank-Test zur Anwendung (zweiseitig, stratifiziert nach den schon genannten Parametern). Sofern die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht wurde, wird in diesem Fall NA in die

entsprechende Zelle eingefügt. Zusätzlich zu der tabellarischen Darstellung werden Kaplan-Meier-Kurven inklusive der Angabe der Patientenzahl, die zu den ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen, dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8, 6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich eine RCT für die Darstellung des Zusatznutzens eingeschlossen wurde.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen

Um die Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich der Analysepopulation, relevanter methodischer Entscheidungen im Rahmen der Datenerfassung bzw. der Analysen zu untersuchen, wurden für die Studie B1371003, P2 Unfit folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Betrachtung einer „Frail“-Analysepopulation (37) für alle patientenrelevanten Endpunkte. Für diese Sensitivitätsanalyse wurden innerhalb der betrachteten Population „frail“ Patienten identifiziert (37). Als „frail“ wurden jene Patienten betrachtet, die folgende Bedingungen erfüllten:
 - ein Alter von mindestens 75 Jahren UND mindestens ein weiteres Unfit-Kriterium⁹

⁹ Patienten mussten gemäß dem Studienprotokoll unter anderem mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen, um dem P2 Unfit-Arm zugeordnet zu werden: Alter ≥ 75 Jahre, ECOG PS von 2, Serum-Kreatinin-Wert von

oder

- EGOG PS von 2 UND mindestens ein weiteres Unfit-Kriterium⁹

oder

- Serum-Kreatinin-Wert > 1,3 mg/dl (auch als alleiniges Unfit-Kriterium)⁹

oder

- Vorliegen einer schweren Herzerkrankung (auch als alleiniges Unfit-Kriterium)⁹

Patienten, die entweder ein Alter von mindestens 75 Jahren oder einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) von 2, aber kein weiteres der in der Studie verwendeten Unfit-Kriterien erfüllten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

- Zensurierung zum Zeitpunkt der Stammzell-Transplantation (SZT) bei der Analyse des OS
- Analyse des OS mit Stratifizierung nach Risikoprofil gemäß der Eingabe im CRF anstelle der als für die primäre Analyse verwendeten Angabe aus dem IVRS, sowie eine Analyse ohne die Stratifizierungsvariable (unstratifizierte Analyse)
- Beurteilung des CR anhand der Einschätzung des Prüfarztes anstelle der Bewertung anhand des CRF
- Betrachtung unerwünschter Ereignisse unter Ausschluss von Ereignissen, die als Progression der Erkrankung gesehen werden. Dabei wurde ausschließlich der PT Krankheitsprogression aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ausgeschlossen, da sonst kein PT identifiziert werden konnte, der mit Sicherheit auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen ist.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden weder zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen, noch werden hierfür Subgruppenanalysen präsentiert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden.

> 1,3 mg/dl, schwerwiegende kardiologische Erkrankung (z. B. linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] < 45 %), siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um die Abhängigkeit der Ergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika und weiteren Faktoren zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Im Einzelnen handelte es sich um folgende Merkmale:

- Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Region (Nordamerika [Kanada, USA], Europa [Deutschland, Italien, Polen, Spanien])
- ECOG PS (0/ 1, 2)
- zytogenetisches Risikoprofil (günstig/ intermediär, ungünstig)

Die Merkmale Alter, Geschlecht, Schweregrad und Zentrums- bzw. Ländereffekte sind laut VerFO des G-BA gefordert (9). Eine detailliertere Unterteilung der Studienpopulation auf Länder- oder Zentrumsebene wird jedoch nicht als sinnvoll erachtet, da die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Subgruppen zu gering für eine Interpretation von

Behandlungseffekten ist. Stattdessen wird die Subgruppenanalyse nach dem Merkmal Region präsentiert und in Europa und Nordamerika unterteilt, da die Studie nur auf diesen beiden Kontinenten durchgeführt wurde. Neben der Stratifizierungsvariablen zytogenetisches Risikoprofil wird zusätzlich der ECOG PS auf eine potenzielle Effektmodifikation untersucht.

Im Folgenden wird die Wahl der Trennpunkte bei den Variablen Alter, ECOG PS und zytogenetisches Risikoprofil begründet.

Alter

Für das Subgruppenmerkmal Alter entspricht der zur Unterscheidung der Subgruppenkategorien herangezogene Trennwert den in den Leitlinien und der Literatur üblichen Kategorisierungen für die Eignung der Patienten für eine Standard-Induktionschemotherapie. Der Trennpunkt für den Faktor Alter wird in internationalen Therapieempfehlungen und -richtlinien bei 75 Jahren gesetzt (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), da für Patienten ≥ 75 Jahre keine Standard-Induktionschemotherapie mehr empfohlen wird (7, 38-40).

ECOG PS

Der ECOG PS beschreibt den physischen Zustand von Krebspatienten und dient der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens und der Einschränkungen bei Aktivitäten des alltäglichen Lebens. Er ist ein wichtiges Kriterium, um in fitte und weniger fitte Patienten zu unterteilen. Basierend auf dieser Einschätzung wird – gemäß ELN-Leitlinie – das Therapieregime festgelegt (7, 14). In der Studie B1371003, P2 Unfit wurde eine Kategorisierung in 0 und 1 versus 2 vorgenommen.

Zytogenetisches Risikoprofil

Das präspezifizierte Subgruppenmerkmal zytogenetisches Risikoprofil wird gemäß SAP in günstig/ intermediär und ungünstig unterteilt.

Wie vom G-BA und der Methodik des IQWiG gefordert, wurden mögliche Effektmodifikatoren über die entsprechenden Interaktionsterme (Behandlung × Subgruppenmerkmal) in das entsprechende statistische Modell (z. B. Cox-Proportional-Hazards-Modell) eingefügt (8). Liegt der dazugehörige p-Wert unter 0,05, wurde dies als mögliche Effektmodifikation gewertet. Es werden detaillierte Ergebnisse zu Subgruppen präsentiert, wenn eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal vorliegt.

Gemäß IQWiG-Methodik wurden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.

Hinsichtlich der UE nach SOC und PT wurden Subgruppenanalysen ausschließlich dann durchgeführt, falls ein statistisch signifikanter Unterschied für die SOC bzw. den PT in der Gesamtpopulation vorlag.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹¹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹² und Rücker (2012)¹³ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁴.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{15, 16, 17}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

¹⁵ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁶ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁷ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
B1371003 (NCT01546038) P2 Unfit ^a	ja	ja	abgeschlossen ^b	Studienbeginn: ^c 06/2012 Studienende: 03/2019 Finales Erhebungsdatum für primären Endpunkt: 03.01.2017	Arm A^d: Glasdegib (100 mg p.o. täglich) + LDAC (20 mg, s.c. BID für 10 Tage eines 28-Tage-Zyklus) Arm B^d: LDAC (20 mg, s.c. BID für 10 Tage eines 28-Tage-Zyklus)
B1371019 (BRIGHT AML1019, NCT03416179) Nicht-intensive Chemotherapie ^a	nein	ja	laufend ^b	Studienbeginn: 04/2018 Geplantes Studienende: 02/2025	Arm A^d: Glasdegib (100 mg p.o. täglich) + Azacitidin (75 mg/m ² s.c. oder i.v. täglich für 7 Tage eines 28-Tage-Zyklus) Arm B^d: Placebo + Azacitidin (75 mg/m ² s.c. oder i.v. täglich für 7 Tage eines 28-Tage-Zyklus)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
B1371012 (BRIGHT 1012, NCT02367456)	nein	ja	laufend ^b	Studienbeginn: 04/2015 Geplantes Studienende: 01/2021	Arm A: MDS-Patienten: Glasdegib (100 mg p.o. täglich) + Azacitidin (75 mg/m ² , s.c. an Tag 1-7 eines 28-Tage-Zyklus) Arm B: AML-Patienten: Glasdegib (100 mg p.o. täglich) + Azacitidin (75 mg/m ² , s.c. an Tag 1-7 eines 28-Tage-Zyklus)
<p>a: Hierbei handelt es sich um den für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Studienarm sowie den entsprechenden Vergleichsarm. b: Gemäß ClinicalTrials.gov c: Studienbeginn der Phase Ib/II d: Es werden nur die im Anwendungsgebiet relevanten Arme der Studie dargestellt AML: Akute myeloische Leukämie; BID: Zweimal täglich; i.v.: Intravenös; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; p.o.: Orale Gabe; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; Orale Gabe; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: Subkutan</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus bezieht sich auf die RCT im Anwendungsgebiet mit Stand vom 22.06.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
B1371019	A2 (falsche Intervention)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
(BRIGHT AML1019, NCT03416179)	
B1371012 (BRIGHT 1012, NCT02367456)	A2 (falsche Intervention)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

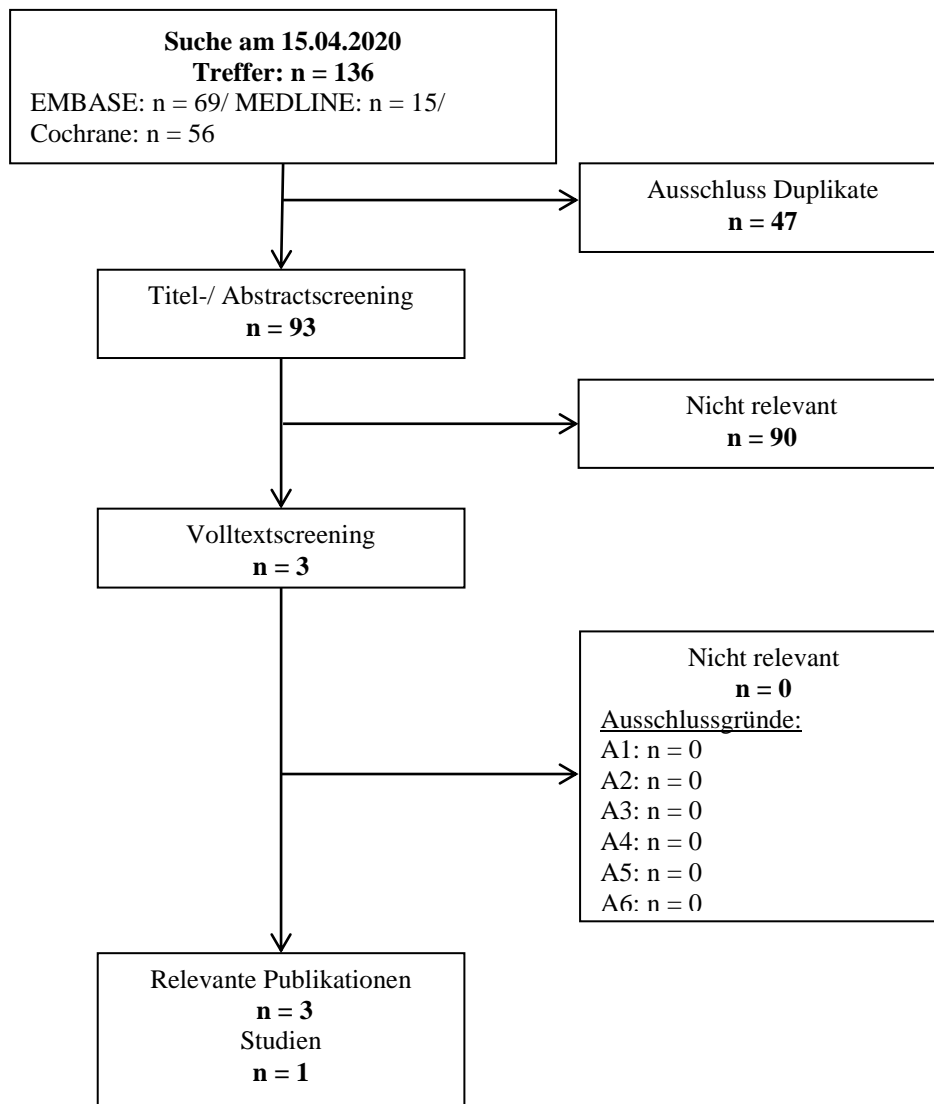


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Glasdegib wurde am 22.06.2020 wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A. Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 93 Treffer wurden anhand Abstract/ Titel unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/ Ausschlusskriterien selektiert. Es wurde 1 Publikation und 2 zugehörige Registereinträge des ClinicalTrials- und des ICTRP-Registers als potenziell relevant identifiziert und nachfolgend im Volltext evaluiert (5, 41, 42). Alle 3 Einträge wurden als relevant eingeschlossen. Bei Cortes et al. handelt es sich um die Publikation zur Zulassungsstudie B1371003 (42).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
B1371003, P2 Unfit	Clinical trials.gov (NCT01546038 (5)) EU-CTR (EudraCT 2012-000684-24 (43)) ICTRP (41)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle bilden den Informationsstand vom 22.06.2020 ab.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch

die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-9 haben den Stand vom 22.06.2020. Es konnte keine RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von Glasdegib in der Population der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen, relevant ist.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie

eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
B1371003, P2 Unfit	ja	ja	nein	ja (44)	ja (5, 41, 43)	ja (42)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie B1371003, P2 Unfit

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
B1371003, P2 Unfit	Multinationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-II- Studie	Erwachsene Patienten mit AML oder Hochrisiko MDS <u>Relevante Teilpopulation (AML-ITT-Population):</u> Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard- Induktionstherapie infrage kommen (P2 Unfit) Kriterien für „Unfit“ (mind. eines musste zutreffen): <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 75 Jahre • ECOG PS = 2 • Serum-Kreatinin-Wert > 1,3 mg/dl • Vorliegen einer schweren Herzkrankung 	Glasdegib + LDAC (n = 88) LDAC (n = 44) <u>Relevante Teilpopulation (AML- ITT-Population):</u> Glasdegib + LDAC (n = 78) LDAC (n = 38)	Glasdegib + LDAC: Behandlung: bis hin zu einem Jahr (12 Zyklen) oder bis zur Krankheits- progression, Rückfall, Weigerung des Patienten weiterhin die Studienmedikation zu nehmen oder inakzeptabler Toxizität LDAC: bis hin zu einem Jahr (12 Zyklen) Für alle Patienten gab es ein Post-Treatment Survival Follow-up (4 Jahre) Finaler Datenschnitt: 03.01.2017 Interimdatenschnitt: nach 46 OS-Ereignissen (Futility-Analyse)	International: 48 Zentren in 6 Ländern (Nordamerika [USA, Kanada], Europa [Deutschland, Italien, Polen, Spanien]) 27.06.2012 – 04.03.2019 ^a	<u>Primärer Endpunkt:</u> OS <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> CR UE
a: Studienzeitraum der Phase Ib/II AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplettes Ansprechen; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention to Treat; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen aus B1371003, P2 Unfit

Studie	Glasdegib + LDAC	LDAC
B1371003, P2 Unfit ^a	Glasdegib (100 mg p.o. täglich) + LDAC (20 mg, s.c. BID für 10 Tage [Tag 1-10] eines 28-Tage-Zyklus)	LDAC (20 mg, s.c. BID für 10 Tage [Tag 1-10] eines 28-Tage-Zyklus)
a: Phase Ib der Studie und der Studienarm, in denen die Patienten mit einer Standard-Induktionschemotherapie behandelt wurden, werden nicht berücksichtigt; es werden nur die im Anwendungsgebiet relevanten Arme der Studie dargestellt.		
BID: Zweimal täglich; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; p.o.: Orale Gabe; s.c.: Subkutan		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen aus B1371003, P2 Unfit – AML-ITT-Population

	Glasdegib + LDAC N = 78	LDAC N = 38
Demografische Charakteristika		
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

	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 (10³/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)

	Glasdegib + LDAC N = 78	LDAC N = 38
Krankheitshistorie		
De novo	38 (48,7)	18 (47,4)
Sekundär	40 (51,3)	20 (52,6)
Disposition; n (%)		
Behandelt	75 (96,2)	36 (94,7)
Therapieabbrecher	74 (94,9)	38 (100,0)
Gründe:		
UE	18 (23,1)	11 (28,8)
Weigerung die Therapie fortzusetzen (kein UE)	4 (5,1)	2 (5,3)
Protokollverletzung	1 (1,3)	0 (0,0)
Verschlechterung des Gesundheitszustands	3 (3,8)	0 (0,0)
Ungenügendes klinisches Ansprechen	32 (41,0)	12 (31,6)
Tod	10 (12,8)	11 (28,9)
Andere Gründe	6 (7,7)	2 (5,3)
Behandlungsdauer (Tage)		
MW (SD)	190,1 (225,44)	61,6 (59,46)
Median (Min-Max)	83,0 (3-972)	40,5 (6-239)
Behandlungsdauer (Tage) – Glasdegib		
MW (SD)	189,9 (225,52)	-
Median (Min-Max)	83,0 (3-972)	-
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		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von

a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Bei der Studie B1371003 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-Ib/II-Studie, bei der erwachsene, zuvor unbehandelte Patienten mit AML oder Hochrisiko-MDS eingeschlossen wurden. Für die Nutzenbewertung ist die Phase II mit dem „P2 Unfit“-Arm der Studie B1371003 relevant (siehe Abbildung 2); dieser schloss erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML oder Hochrisiko-MDS, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen, ein (im Folgenden wird der relevante Teil der Studie „B1371003, P2 Unfit“ genannt).

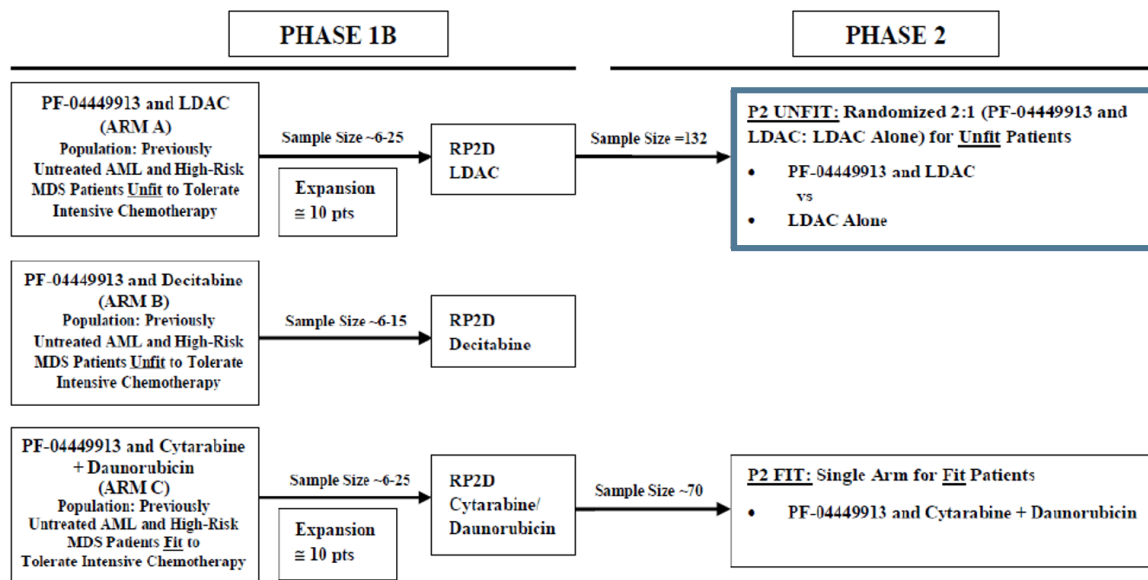


Abbildung 2: Studiendesign der B1371003

AML: Akute myeloische Leukämie; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; PF-0449913: Glasdegib; pts: Patienten; RP2D: Empfohlene Phase-II-Dosis

Patienten mussten gemäß dem Studienprotokoll unter anderem mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen, um dem P2 Unfit-Arm zugeordnet zu werden: Alter \geq 75 Jahre, ECOG PS von 2, Serum-Kreatinin-Wert von $>$ 1,3 mg/dl, schwerwiegende kardiologische Erkrankung (z. B. linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] $<$ 45 %). Die weiteren Einschlusskriterien sind in Anhang 4-E aufgeführt.

Mit der Studie B1371003, P2 Unfit wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Glasdegib + LDAC untersucht. Es wurden im Interventionsarm Glasdegib (100 mg p.o. täglich) + LDAC (20 mg, s.c. zweimal täglich für 10 Tage eines 28-Tage-Zyklus) bzw. LDAC

(20 mg, s.c. zweimal täglich für 10 Tage eines 28-Tage-Zyklus) im Kontrollarm verabreicht. Das primäre Ziel der Studie war es, das Gesamtüberleben unter Glasdegib + LDAC im Vergleich zu LDAC allein zu ermitteln. Patienten wurden bis zu einem Jahr (12 Zyklen) ab Therapiebeginn oder bis zur Progression oder Rückfall der Erkrankung sowie bis zur Patientenverweigerung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität (je nachdem, was zuerst eintrat) behandelt. Es erfolgte eine ereignisgesteuerte Futility-Interimanalyse (bei 46 Todesfällen). Basierend auf dem Ergebnis wurde entschieden, ob die Studie wie geplant durchgeführt oder gestoppt wird. Falls das beobachtete HR von Glasdegib + LDAC gegenüber LDAC $> 0,92$ betrug (basierend auf einer Beta-Ausgabefunktion), musste die Studie vorzeitig gestoppt werden. Die maßgeblichen Auswertungen der Studie basieren auf dem geplanten primären und finalen Datenschnitt 03.01.2017; der Interimsdatenschnitt diente lediglich zur Überprüfung, ob eine Fortführung der Studie zu dem geplanten Ziel führte. Somit liefert der Interimsdatenschnitt keinen zusätzlichen Informationsgehalt.

Relevante Teilpopulation:

Für die vorliegende Nutzenbewertung beschränken sich die Auswertungen entsprechend der Zulassung auf die AML-Patienten der B1371003, P2 Unfit-Studienpopulation. Es handelt sich dabei um 116 AML-Patienten in den Behandlungsarmen Glasdegib + LDAC (78 AML-Patienten) und LDAC (38 AML-Patienten).

Patientencharakteristika der AML-Population der Studie B1371003, P2 Unfit

Das Alter der AML-Patienten im Glasdegib + LDAC-Arm war im Mittel 76,4 Jahre und im Vergleichsarm 74,8 Jahre. Der Anteil an Frauen lag bei 24,4 % im Glasdegib + LDAC-Arm und bei 39,5 % im Vergleichsarm. Der durchschnittliche Body Mass Index (BMI) lag zwischen 27,3 kg/m² (Glasdegib + LDAC-Arm) und 28,3 kg/m² (Vergleichsarm). Die Mehrzahl der Patienten in dieser Studie war kaukasisch (96,2 % im Glasdegib + LDAC-Arm und 100,0 % im Vergleichsarm) und stammte aus Europa (64,1 % im Glasdegib + LDAC-Arm und 81,6 % im Vergleichsarm).

Auch die Verteilung des ECOG PS war in beiden Studienarmen vergleichbar: während 46,2 % der Patienten im Glasdegib + LDAC-Arm und 52,6 % der Patienten im LDAC-Arm einen ECOG PS von 0 oder 1 aufwiesen, hatten 52,6 % der Patienten im Glasdegib + LDAC-Arm und 47,4 % der Patienten im Vergleichsarm einen ECOG PS von 2. Der Anteil der Patienten mit einem Serum-Kreatinin-Wert $\leq 1,3$ mg/dl lag bei 79,5 % im Glasdegib + LDAC-Arm und bei 84,2 % im Vergleichsarm. Entsprechend lag der Anteil der Patienten mit einem Serum-Kreatinin-Wert $> 1,3$ mg/dl bei 19,2 % im Glasdegib + LDAC-Arm und bei 13,2 % im LDAC-Arm. Die Unterscheidung des zytogenetischen Risikoprofils erfolgte sowohl gemäß IVRS als auch gemäß CRF. Betrachtet man Patienten mit günstigem/intermediärem zytogenetischen Risikoprofil, so befanden sich 62,8 % (gemäß IVRS) bzw. 67,9 % (gemäß CRF) der Patienten im Glasdegib + LDAC-Arm und 55,3 % (gemäß IVRS) bzw. 57,9 % (gemäß CRF) der Patienten im Vergleichsarm. Entsprechend lag der Anteil der Patienten mit ungünstigem zytogenetischen Risikoprofil bei 37,2 % (gemäß IVRS) bzw. 32,1 % (gemäß CRF) im Glasdegib + LDAC-Arm und bei 44,7 % (gemäß IVRS) bzw. 42,1 % (gemäß CRF) im Vergleichsarm. Hinsichtlich der Krankheitsgeschichte der Patienten zeigte sich in beiden

Behandlungsarmen ebenfalls eine vergleichbare Verteilung: 48,7 % im Glasdegib + LDAC-Arm und 47,4 % der Patienten im Vergleichsarm litten an einer de novo AML. Dementsprechend wiesen 51,3 % im Glasdegib + LDAC-Arm und 52,6 % im Vergleichsarm eine sekundäre AML auf.

Insgesamt waren die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, sowohl hinsichtlich der demografischen Charakteristika, als auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Merkmale. Allerdings unterschied sich die Behandlungsdauer zwischen den beiden Behandlungsgruppen, da Patienten im Glasdegib + LDAC-Arm im Mittel um ca. 130 Tage länger unter Behandlung waren als Patienten im Vergleichsarm. Die Abbruchgründe hingegen sind zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen erneut vergleichbar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie B1371003 wurde in Europa (Deutschland, Italien, Polen, Spanien) und Nordamerika (USA, Kanada) durchgeführt; ein Drittel der Patienten stammte aus Deutschland. Generell liegen keine Hinweise vor, dass zwischen den AML-Patientenpopulationen der verschiedenen Länder, in denen sich die Studienzentren befinden, und Deutschland relevante Unterschiede bestehen, die einer Übertragbarkeit klinischer Daten widersprechen. So zeigte sich auch in den Subgruppen nach geografischer Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit in den unterschiedlichen Regionen.

Das Alter der in der Studie eingeschlossenen AML-Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen, lag zwischen 58 und 92 Jahren; das mediane Erkrankungsalter lag im Glasdegib + LDAC-Arm bei 77,0 Jahren, im LDAC-Arm bei 76,0 Jahren. In der Literatur wird für Deutschland von einem vergleichbaren Altersmedian von 72 Jahren bei allen AML-Patienten gesprochen, für unfitte Patienten ist allerdings von einem höheren Altersmedian auszugehen (45, 46).

In der vorliegenden Studie konnte ein höherer Anteil männlicher Patienten beobachtet werden. Im LDAC-Arm entspricht der Anteil männlicher Patienten 60,5 %; im Glasdegib + LDAC-Arm beträgt der Anteil männlicher Patienten 76 %. Auch im deutschen Versorgungskontext erkranken Männer generell etwas häufiger an Leukämien. So wurden im Jahr 2016 7.900 Männer und 6.010 Frauen mit einer Leukämie (ICD-10 C91–C95) diagnostiziert. Laut dem Kompetenznetz Leukämie beträgt das Verhältnis der Neuerkrankungen bei der AML von Männern zu Frauen etwa 60 % zu 40 % (47, 48). Um zu überprüfen, ob das Geschlecht einen Einfluss auf den Behandlungseffekt hat, wurden Subgruppenanalysen nach Geschlecht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Laut der internationalen Expertengruppe ELN hängt die Eignung der AML-Patienten für eine Standard-Induktionschemotherapie von mehreren Kriterien ab. Faktoren, die die Therapieentscheidung bestimmen, sind Alter, allgemeiner Gesundheitszustand, Komorbiditäten sowie zytogenetische oder molekulargenetische Merkmale des Patienten (14). Ein biologisches Alter von 60 bis 65 Jahren oder älter ist ein Faktor, der die Therapieentscheidung bereits beeinflusst, da Remissionsraten und Langzeitremissionen mit dem Alter abnehmen und gleichzeitig das Risiko therapieassoziierter Komplikationen steigt

(46, 49, 50). Die 5-Jahres-Überlebensrate nimmt bei älteren Patienten deutlich ab (50, 51). Nach einer Studie von Kantarjian et al. ist ein Alter von ≥ 75 Jahren mit einem hohen Mortalitätsrisiko in Verbindung mit einer Standard-Induktionschemotherapie assoziiert (52). Auch die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfiehlt, dass Patienten mit einem biologischen Alter über 75 Jahre aufgrund der hohen Toxizität und Frühsterblichkeit keine Standard-Induktionschemotherapie angeboten wird (7). In der hier vorgelegten Studie B1371003, P2 Unfit waren 61,2 % aller Patienten > 75 Jahre alt (61,5 % im Glasdegib + LDAC-Arm und 60,5 % im LDAC-Arm). Überwiegend lagen bei diesen Patienten Komorbiditäten, bzw. weitere Unfit-Kriterien vor (85,9 % bzw. 78,9 %).

Hinsichtlich des allgemeinen Gesundheitszustands beschreiben Kantarjian et al. im Rahmen der Entwicklung eines prognostischen Modells für AML-Patienten, die mit einer Standard-Induktionschemotherapie behandelt wurden, dass u. a. ein ECOG PS > 1 mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist. Patienten mit einem ECOG PS > 1 sollten somit in der Regel nicht mit einer Standard-Induktionschemotherapie behandelt werden (38, 53). Zudem bestätigte eine im Jahr 2019 erschienene Meta-Analyse, die den Effekt verschiedener Therapien auf ältere AML-Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet waren, untersuchte, dass die Mehrheit der 1.822 Patienten aus insgesamt 13 Studien einen ECOG PS von 0/ 1 oder 2 aufwies (17). Diese Meta-Analyse verdeutlicht, dass auch in anderen Studien größtenteils Patienten mit einem ECOG von 0/ 1 bzw. 2 eingeschlossen waren. In der hier vorgelegten Studie B1371003, P2 Unfit hatten 50,9 % aller Patienten einen ECOG PS von 2 (52,6 % im Glasdegib + LDAC-Arm und 47,4 % im LDAC-Arm). Überwiegend lagen bei diesen Patienten Komorbiditäten, bzw. weitere Unfit-Kriterien vor (89,7 % bzw. 84,2 %).

Für Patienten mit signifikanten Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz oder Lungenerkrankungen wird eine Standard-Induktionschemotherapie ebenfalls nicht empfohlen (54). Das Vorliegen einer schweren Herzerkrankung wurde in der Studie durch Überprüfen der Krankengeschichte durch das Studienteam festgestellt. Ein Kriterium war u. a. ein Grenzwert der LVEF von < 45 %. Der angelegte Grenzwert der LVEF für Patienten mit klinisch relevanten kardiologischen Erkrankungen von < 45 % wurde auch durch ein italienisches Expertengremium bestätigt: gemäß einer Konsensus-basierten Definition der Nichteignung der Patienten für eine Standard-Induktionschemotherapie, wurde ein Grenzwert der Ejektionsfraktion von < 50 % festgelegt (54). In der Studie B1371003, P2 Unfit lag bei 66,7 % bzw. 52,6 % der Patienten eine schwere Herzerkrankung vor.

Darüber hinaus muss die Nieren- und Leberfunktion im Zusammenhang mit Komorbiditäten bewertet werden (7, 14). In der vorliegenden Studie B1371003, P2 Unfit wurde zur Beurteilung der Nierenfunktion der Serum-Kreatinin-Wert herangezogen (Patienten mit Serum-Kreatinin-Wert $> 1,3$ mg/dl gelten als unfit). Die bereits erwähnte Studie von Kantarjian, die Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität älterer AML-Patienten, die eine Standard-Induktionschemotherapie erhielten, analysierte, identifizierte ebenfalls einen Serum-Kreatinin-Wert $> 1,3$ mg/dl als einen nachteiligen prognostischen Faktor bei einer Standard-Induktionschemotherapie: Patienten mit einem entsprechenden Serum-Kreatinin-Wert sollten

gemäß den Autoren mit einer alternativen Therapie behandelt werden (53). Bei 19,2 % bzw. 13,2 % der Patienten lag ein Serum-Kreatinin-Wert von > 1,3 mg/dl vor.

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse der B1371003 (P2 Unfit)- Studie unter Berücksichtigung der Unsicherheit, welche die Übertragbarkeit klinischer Daten in sich birgt, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – B1371003, P2 Unfit

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
B1371003, P2 Unfit	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zuordnung der Patienten der B1371003, P2 Unfit-Studie erfolgte randomisiert mit einem Zuteilungsverhältnis von 2 : 1 (Glasdegib + LDAC vs. LDAC). Die Randomisierung erfolgte in Blöcken, jeweils stratifiziert nach zytogenetischem Risikoprofil (ungünstig und günstig/intermediär). Die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit erfolgte zentral und unabhängig durch ein IVRS.

Die durchgeführte Randomisierung wird auf Studienebene somit als adäquat eingeschätzt. Im Ergebnis lieferte die Randomisierung gut balancierte Behandlungsgruppen bezüglich der betrachteten Patientencharakteristika der AML-Patienten der Studie B1371003, P2 Unfit (siehe Tabelle 4-13).

Die Studie B1371003, P2 Unfit ist eine offene Studie, bei der weder Patienten noch Behandler bezüglich der Behandlung verblindet waren. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei Behandlern wie auch Patienten wird nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt, da die Endpunkterhebung und -bewertung nicht für jeden Endpunkt in gleichem Maße von dem offenen Studiendesign beeinflusst werden.

Die im Studienbericht präsentierten Ergebnisse folgen den im Analyseplan präspezifizierten Auswertungen und sind somit nicht ergebnisgesteuert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie deshalb als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt- überleben	Komplettes Ansprechen	Transfusions- unabhängigkeit	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
B1371003, P2 Unfit	ja	ja	ja	nein	ja
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad

(dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
B1371003, P2 Unfit	<p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p><u>Definition:</u> Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Versterbens, unabhängig von der Todesursache. Patienten, die das betreffende Ereignis nicht erreichten, wurden zum letzten Zeitpunkt, an welchem die Patienten nachweislich am Leben waren, zensiert.</p> <p><u>Datenanalyse:</u> Die Analyse des OS erfolgte zum finalen Datenschnitt 03.01.2017 auf Basis der AML-ITT-Population. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, die mediane Zeit bis zum Versterben (in Monaten, inklusive 95 %-KI) sowie das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI als Effektschätzer. Das mediane OS (Kaplan-Meier-Schätzer) inkl. 95 %-KI wurde über die Brookmeyer und Crowley-Methode mit log-log-Transformation bestimmt. Das zeitbezogene Risiko wird zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht. Das HR basiert auf dem Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert nach Behandlung und stratifiziert nach zytogenetischem Risikoprofil basierend auf dem IVRS. Der entsprechende p-Wert wurde anhand des stratifizierten Log-Rank-Tests ermittelt.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u> Folgende Sensitivitätsanalysen wurden zusätzlich durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die eine SZT bekommen haben, werden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Die statistische Analyse erfolgt analog zur maßgeblichen Analyse. • Analyse mit Stratifizierung nach zytogenetischem Risikoprofil basierend auf dem CRF • Analysen ohne Stratifizierung (unstratifizierte Analyse) • Betrachtung einer „Frail“-Analysepopulation
<p>AML: Akute myeloische Leukämie; CRF: Case Report Form; ITT: Intention to Treat; IVRS: Interactive Voice Response System; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; SZT: Stammzell-Transplantation</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in B1371003, P2 Unfit

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
B1371003, P2 Unfit	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden. Trotz des Fehlens der Verblindung von Patienten und behandelnden Personen ist somit davon auszugehen, dass das offene Studiendesign das Verzerrungspotenzial des Endpunktes nicht beeinflusst.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Der Endpunkt OS wurde basierend auf der AML-ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es gab auf Endpunktebene keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vor.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der Endpunkt wurde objektiv erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegt eine konsistente Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher in der Studie B1371003, P2 Unfit als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-18: Beobachtungsdauer in Tagen (Gesamtüberleben) aus B1371003, P2 Unfit – AML-ITT-Population

	Glasdegib + LDAC	LDAC
n	78	38
MW (SD)	298,6 (251,18)	153,0 (149,89)
Median (Min-Max)	226,0 (5-1.005)	115,0 (2-613)

AML: Akute myeloische Leukämie; ITT: Intention to Treat; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus B1371003, P2 Unfit – AML-ITT-Population

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>				

Der Anteil der Todesfälle war über die gesamte Studiendauer im Glasdegib + LDAC-Arm geringer als im LDAC-Arm (75,6 % gegenüber 92,1 %). Die mediane Überlebenszeit betrug im Glasdegib + LDAC-Arm 8,3 Monate im Vergleich zu 4,3 Monaten im LDAC-Arm. Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Glasdegib + LDAC (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,30; 0,72]; p = 0,0004).

Die Sensitivitätsanalyse bei der Patienten, die zum Zeitpunkt einer SZT zensiert wurden (insgesamt ein Patient im Glasdegib + LDAC-Arm), zeigte ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Glasdegib + LDAC.

Die weiteren Sensitivitätsanalysen (unstratifizierte Analyse bzw. Analyse, bei der nach zytogenetischem Risikoprofil basierend auf dem CRF stratifiziert wurde) bestätigten die Robustheit des Ergebnisses der maßgeblichen Analyse. Die jeweiligen Effektschätzer zeigten ebenfalls jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Glasdegib + LDAC.

Auch für die Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der „Frail“-Analysepopulation zeigte sich bezüglich des Endpunktes Gesamtüberleben ein vergleichbares Ergebnis. Der Anteil der Todesfälle war im Glasdegib + LDAC geringer als im LDAC-Arm (76,3 % gegenüber 95,8 %) und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (7,7 Monate gegenüber 4,6 Monate; HR [95 %-KI]: 0,47 [0,28; 0,80]; p = 0,0043).

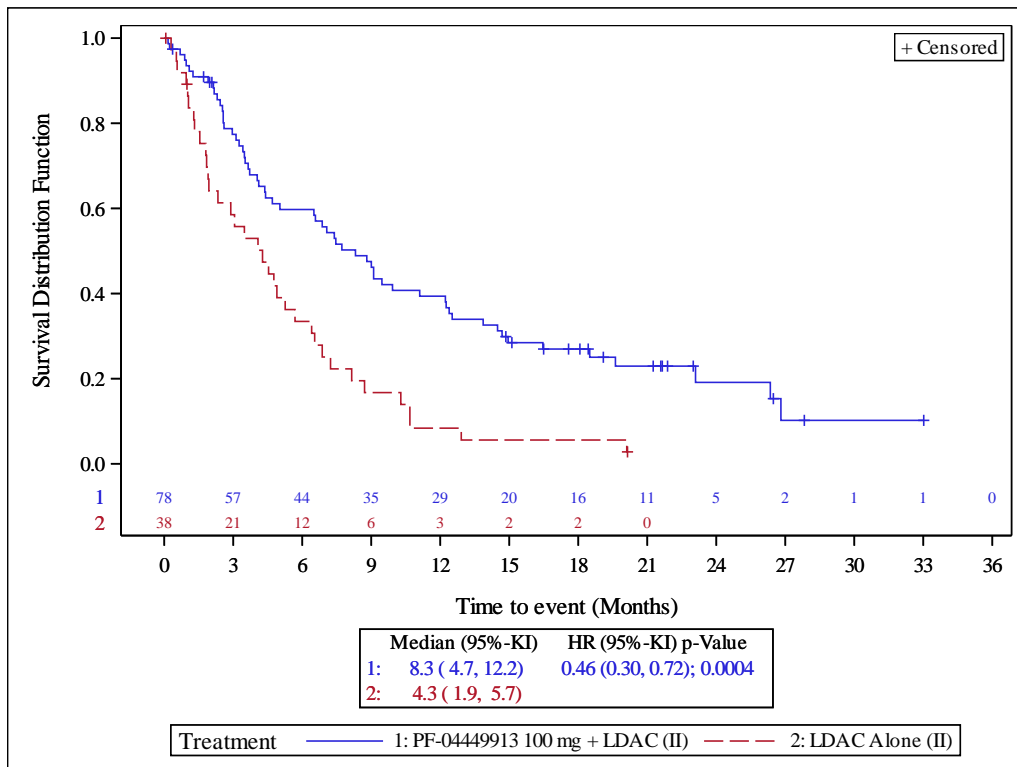


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben aus B1371003, P2 Unfit – AML-ITT-Population

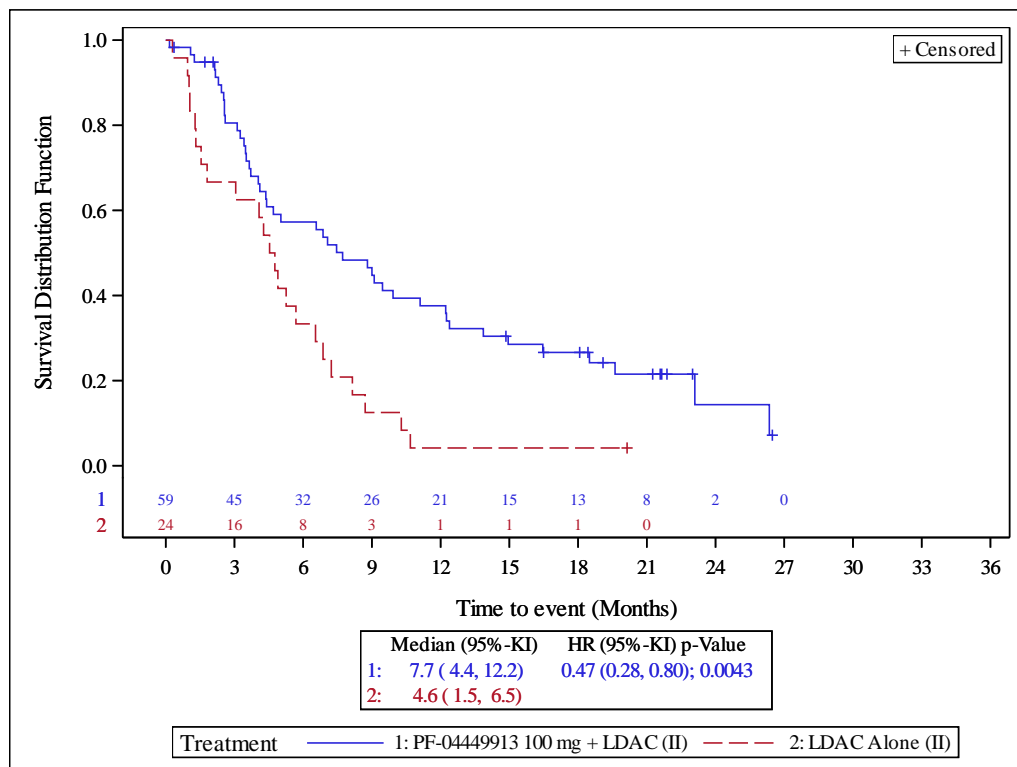


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben aus B1371003, P2 Unfit – „Frail“-Analysepopulation (Sensitivitätsanalyse)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Glasdegib vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Komplettes Ansprechen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung des kompletten Ansprechens

Studie	Operationalisierung
B1371003, P2 Unfit	<p>Komplettes Ansprechen (CR)</p> <p><u>Definition:</u> Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen, d. h. Erreichen eines CR, sowie die Dauer des CR.</p> <p><u>Unterstützende Endpunkte:</u></p> <p>Komplettes Ansprechen (CR) oder Komplettes Ansprechen mit unvollständiger Erholung (CRi)</p> <p><u>Definition:</u> CR/ CRi: Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen UND Patienten mit komplettem Ansprechen und unvollständiger Erholung (ausschließlich das beste erreichte Ansprechen wird berücksichtigt) sowie die Dauer des CR/ CRi.</p> <p>Zytogenetisches komplettes Ansprechen (CRc)</p> <p><u>Definition:</u> Anteil der Patienten mit zytogenetischem komplettem Ansprechen, d. h. Erreichen einer kompletten zytogenetischen Remission</p> <p>Die Kriterien für das jeweilige Ansprechen basieren auf einer internationalen Arbeitsgruppe (22) und den WHO-Richtlinien und sind in Abschnitt 4.2.5.2 in Tabelle 4-5 dargestellt.</p> <p><u>Datenanalyse:</u> Die Auswertung der Endpunkte in Bezug auf das Ansprechen (dichotome Analyse) erfolgte auf Basis der AML-ITT-Population. Dargestellt werden die Anzahl und der Anteil der Ereignisse. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet (stratifiziert nach dem auf dem IVRS basierten zytogenetischen Risikoprofil). Als Effektschätzer werden das stratifizierte OR, das stratifizierte RR sowie die stratifizierte RD</p>

Studie	Operationalisierung
	(berechnet mittels Mantel-Haenszel-Methode) inkl. 95 %-KI (berechnet mittels Wald-Approximation) dargestellt. <i>Sensitivitätsanalysen:</i> Folgende Sensitivitätsanalysen wurden zusätzlich durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> • Die Bestimmung des kompletten Ansprechens wird vom Prüfarzt vorgenommen. • Betrachtung einer „Frail“-Analysepopulation
AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplettes Ansprechen; CRc: Zytogenetisches komplettes Ansprechen; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger Erholung; ITT: Intention to Treat; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; WHO: Weltgesundheitsorganisation	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für komplettes Ansprechen in B1371003, P2 Unfit

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
B1371003, P2 Unfit	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Die Bewertung des CR wird anhand von objektiven Kriterien (siehe Tabelle 4-5) festgestellt. Die einzelnen Kriterien werden im CRF eingetragen, woraus das Ansprechen bzw. das Nichtansprechen abgeleitet wird. Zusätzlich wurde als Sensitivitätsanalyse eine Bewertung des Ansprechens durch den Prüfarzt durchgeführt, um die Robustheit der Erhebung des Endpunktes zu bestätigen. Daher ist trotz des Fehlens der Verblindung von Patienten und behandelnden Personen davon auszugehen, dass das offene Studiendesign das Verzerrungspotenzial des Endpunktes nicht beeinflusst.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Der Endpunkt CR wurde basierend auf der AML-ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es gab auf Endpunktebene keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vor.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der Endpunkt wurde objektiv erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegt eine konsistente Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher in der Studie B1371003, P2 Unfit als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Beobachtungsdauer in Tagen (komplettes Ansprechen) aus B1371003, P2 Unfit – AML-ITT-Population

	Glasdegib + LDAC	LDAC
n	78	38
MW (SD)	166,0 (219,90)	48,9 (64,91)
Median (Min-Max)	58,5 (1-976)	28,0 (1-261)
AML: Akute myeloische Leukämie; ITT: Intention to Treat; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-23: Ergebnisse für das komplette Ansprechen aus B1371003, P2 Unfit – AML-ITT-Population

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]

Glasdegib + LDAC		LDAC		Behandlungseffekt ^a	
N	n (%)	N	n (%)	CMH-Test p-Wert	RR [95 %-KI]; OR [95 %-KI]; RD [95 %-KI]
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]
Unterstützende Endpunkte					
CR/ CRi (basierend auf dem CRF)					
78	19 (24,4)	38	2 (5,3)	0,0156	4,49 [1,08; 18,74]; 5,52 [1,22; 24,98]; 0,18 [0,06; 0,30]
CRc					
78	8 (10,3)	38	0 (0,0)	0,0427	NA; NA; 0,10 [0,04; 0,17]
<p>a: OR, RR und RD inkl. 95 %-KI wurden stratifiziert nach zytogenetischem Risikoprofil (basierend auf dem IVRS) berechnet; p-Wert mittels stratifizierten CMH-Tests.</p> <p>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.</p> <p>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</p>					

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 03.01.2017 betrug der Anteil an Patienten mit einem CR nach Behandlung mit Glasdegib + LDAC 17,9 % im Vergleich zu 2,6 % nach Behandlung mit LDAC. Dieser Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (Cochran-Mantel-Haenszel-[CMH]-Test: $p = 0,0235$).

Der Anteil der Patienten mit einem CR/ CRi war nach der Behandlung mit Glasdegib + LDAC mit 24,4 % statistisch signifikant höher als nach Behandlung mit LDAC mit 5,3% (CMH-Test: $p = 0,0156$). Auch der Anteil der Patienten mit CRc war unter der Glasdegib + LDAC-Behandlung statistisch signifikant größer als unter der LDAC-Behandlung (10,3 % gegenüber 0,0 %; $p = 0,0427$).

Die Sensitivitätsanalysen (Prüfarztbewertung des kompletten Ansprechens und die Betrachtung einer „Frail“-Analysepopulation) bestätigten die Ergebnisse der maßgeblichen Analysen.

Im Folgenden werden unterstützend die Dauer des CR bzw. des CR/ CRi (Tabelle 4-24) sowie eine Zusammenfassung weiterer Endpunkte zum Ansprechen (Tabelle 4-25) dargestellt.

Tabelle 4-24: Dauer des kompletten Ansprechens in Tagen aus B1371003, P2 Unfit – AML-ITT-Population

	Glasdegib + LDAC	LDAC
Unterstützende Endpunkte		
Dauer des CR		
n	14	1
MW (SD)	339,07 (241,84)	91,00 (-)
Q1 – Q3	175,00 – 489,00	91,00 – 91,00
Median (Min-Max)	299,00 (1,0-841,0)	91,00 (91,0-91,0)
Dauer des CR/ CRi		
n	19	2
MW (SD)	323,37 (236,24)	89,50 (2,12)
Q1 – Q3	162,00 – 489,00	88,00 – 91,00
Median (Min-Max)	261,00 (1,0-841,0)	89,50 (88,0-91,0)
AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplettes Ansprechen; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger Erholung; ITT: Intention to Treat; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; MW: Mittelwert, Q1: 25 %-Quantil; Q3: 75 %-Quantil; SD: Standardabweichung		

Bei 50 % der Patienten, die ein CR erreichten (14 Patienten unter Glasdegib + LDAC), dauerte das CR 299 Tage. Die mittlere Dauer des CR betrug 339,07 Tage. Unter LDAC-Behandlung erreichte lediglich ein Patient ein CR, dieses dauerte 91 Tage.

Die Dauer des CR/ CRi betrug bei den 19 Patienten unter der Glasdegib + LDAC-Behandlung, die diese erreichten, im Mittel 323,37 Tage (Median: 261,0 Tage). Bei den zwei Patienten, die ausschließlich mit LDAC behandelt wurden und ein CR/ CRi erreichten, hielt dies im Mittel 89,50 Tage an.

Eine Übersicht zu allen in der Studie betrachteten Endpunkten zum Ansprechen liefert die Tabelle 4-25. Die Kriterien für die jeweiligen Ansprechraten sind in Anhang 4-G zu finden.

Tabelle 4-25: Zusammenfassung der Endpunkte zum Ansprechen aus B1371003, P2 Unfit – AML-ITT-Population

	Glasdegib + LDAC N = 78	LDAC N = 38
CR	14 (17,9)	1 (2,6)
CRi	5 (6,4)	1 (2,6)
CRc	8 (10,3)	0 (0,0)
MLFS	2 (2,6)	0 (0,0)

	Glasdegib + LDAC N = 78	LDAC N = 38
PR	5 (6,4)	1 (2,6)
PRi	1 (1,3)	0 (0,0)
MR	5 (6,4)	4 (10,5)
SD	12 (15,4)	8 (21,1)
CR/ CRi	19 (24,4)	2 (5,3)
CR/ CRi/ MLFS/ PR (Disease modifying response)	26 (33,3)	3 (7,9)
CR/ CRi/ MLFS/ PR/ PRi (Clinically beneficial response)	27 (34,6)	3 (7,9)
AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplettes Ansprechen; CRc: Zytogenetisches komplettes Ansprechen; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger Erholung; ITT: Intention to Treat; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; MLFS: Morphologisch leukämiefreier Zustand; MR: Minimales Ansprechen; PR: Partielles Ansprechen; PRi: Partielles Ansprechen mit unvollständiger Erholung; SD: Stable Disease		

Es zeigt sich, dass Glasdegib + LDAC auch bei zusätzlichen ergänzenden Endpunkten zum Ansprechen einen Vorteil im Vergleich zu LDAC allein erreichen konnte. Da generell nur wenige AML-Patienten ein CR erreichen, können auch diese ergänzenden Endpunkte für den Patienten relevant sein. So kann beispielsweise ein CRi mit einer Linderung der Symptome und einer potenziellen Verbesserung der Lebensqualität einhergehen (14, 17-19). Auch die Patienten, die unter Glasdegib + LDAC ein CRc erreichten (10,3 % der Patienten vs. 0,0 % im LDAC-Arm), profitieren von der Behandlung. In Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten, die ein CRc erreichten (also Patienten, bei denen bei CR keine chromosomalen Aberrationen mehr nachweisbar sind) eine bessere Prognose haben, als Patienten, bei denen weiterhin zytogenetische Veränderungen bestehen (20, 21).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Glasdegib vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3 Transfusionsunabhängigkeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Transfusionsunabhängigkeit

Studie	Operationalisierung
B1371003, P2 Unfit	<p>Transfusionsunabhängigkeit</p> <p><u>Definition:</u> Anteil der Patienten mit einer Transfusionsunabhängigkeit von $\geq 8, 12, 16, 20$ und 24 Wochen, während der Behandlungsphase, d. h. die Patienten durften in den definierten zusammenhängenden Zeiträumen keine Transfusion (Thrombozyten, Erythrozyten, Granulozyten oder Vollbluttransfusionen) bekommen. Zusätzlich wird die Anzahl der Transfusionen (Transfusionsrate) pro Monat (für alle Patienten, für Patienten, die ein CR erreichen, und Patienten, die kein CR erreichen) dargestellt. Dabei wurde die Transfusionsrate berechnet als Anzahl der Transfusionen während der Behandlung durch die Behandlungsdauer in Monaten.</p> <p><u>Datenanalyse:</u> Dargestellt werden die Anzahl und der Anteil der Ereignisse. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet (stratifiziert nach dem auf dem IVRS basierten zytogenetischen Risikoprofil). Als Effektschätzer werden das stratifizierte OR, das stratifizierte RR sowie die stratifizierte RD (berechnet mittels Mantel-Haenszel-Methode) inkl. 95 %-KI (berechnet mittels Wald-Approximation) dargestellt.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u> Folgende Sensitivitätsanalysen wurden zusätzlich durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Betrachtung einer „Frail“-Analysepopulation
<p>CR: Komplettes Ansprechen; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Transfusionsunabhängigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
B1371003, P2 Unfit	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Transfusionen wurden gemäß der folgenden Empfehlungen gegeben:

- Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen konnten während der gesamten Studienlaufzeit bei klinischer Indikation verabreicht werden.
- Der Hämoglobinwert sollte auf einem sicheren Niveau (z. B. Hämoglobin > 8-10 g/dl) gehalten werden, insbesondere bei schwer thrombozytopenischen Patienten oder bei Patienten mit Komorbiditäten.
- Bei asymptomatischen Patienten sollte versucht werden, die Thrombozytenzahl über $10 \cdot 10^9/l$ zu halten. Bei Fieber oder Bluthochdruck wurde eine Thrombozytentransfusion auf einen Thrombozytenwert von $20 \cdot 10^9/l$ empfohlen. Bei aktiver Blutung oder Verdacht auf gastrointestinale Blutung wurde ein Thrombozytenwert von mindestens $50 \cdot 10^9/l$ empfohlen.

Aufgrund dieser objektiven Empfehlungen kann davon ausgegangen werden, dass das offene Studiendesign nicht zu einem hohen Verzerrungspotenzial des Endpunktes führt.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit wurde basierend auf der AML-ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es gab auf Endpunktebene keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vor.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der Endpunkt wurde objektiv erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegt eine konsistente Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher in der Studie B1371003, P2 Unfit als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Transfusionsunabhängigkeit aus B1371003, P2 Unfit – AML-ITT-Population

	Glasdegib + LDAC		LDAC		Behandlungseffekt ^a	
	N	n (%)	N	n (%)	CMH-Test p-Wert	RR [95 %-KI]; OR [95 %-KI]; RD [95 %-KI]
Transfusionsunabhängigkeit ≥ 8 Wochen	78	22 (28,2)	38	2 (5,3)	0,0056	5,17 [1,25; 21,41]; 6,62 [1,49; 29,55]; 0,22 [0,10; 0,34]
Transfusionsunabhängigkeit ≥ 12 Wochen	78	18 (23,1)	38	2 (5,3)	0,0214	4,27 [1,02; 17,86]; 5,17 [1,13; 23,53]; 0,17 [0,05; 0,29]
Transfusionsunabhängigkeit ≥ 16 Wochen	78	16 (20,5)	38	2 (5,3)	0,0396	3,82 [0,91; 16,08]; 4,50 [0,98; 20,72]; 0,15 [0,03; 0,26]
Transfusionsunabhängigkeit ≥ 20 Wochen	78	16 (20,5)	38	2 (5,3)	0,0396	3,82 [0,91; 16,08]; 4,50 [0,98; 20,72]; 0,15 [0,03; 0,26]
Transfusionsunabhängigkeit ≥ 24 Wochen	78	14 (17,9)	38	0 (0,0)	0,0067	NA; NA; 0,17 [0,09; 0,26]
Sensitivitätsanalyse: Betrachtung einer „Frail“-Analysepopulation^b						
Transfusionsunabhängigkeit ≥ 8 Wochen	59	15 (25,4)	24	1 (4,2)	0,0305	5,75 [0,83; 39,68]; 7,94 [0,95; 66,28]; 0,20 [0,07; 0,34]
Transfusionsunabhängigkeit ≥ 12 Wochen	59	12 (20,3)	24	1 (4,2)	0,0750	4,64 [0,66; 32,58]; 5,77 [0,69; 47,93]; 0,16 [0,03; 0,29]
Transfusionsunabhängigkeit ≥ 16 Wochen	59	11 (18,6)	24	1 (4,2)	0,0994	4,27 [0,60; 30,21]; 5,14 [0,62; 42,70]; 0,14 [0,01; 0,27]
Transfusionsunabhängigkeit ≥ 20 Wochen	59	11 (18,6)	24	1 (4,2)	0,0994	4,27 [0,60; 30,21]; 5,14 [0,62; 42,70]; 0,14 [0,01; 0,27]

	Glasdegib + LDAC		LDAC		Behandlungseffekt ^a	
	N	n (%)	N	n (%)	CMH-Test p-Wert	RR [95 %-KI]; OR [95 %-KI]; RD [95 %-KI]
Transfusions- unabhängigkeit ≥ 24 Wochen	59	10 (16,9)	24	0 (0,0)	0,0348	NA; NA; 0,17 [0,07; 0,26]
<p>a: OR, RR und RD inkl. 95 %-KI wurden stratifiziert nach zytogenetischem Risikoprofil (basierend auf dem IVRS) berechnet; p-Wert mittels stratifizierten CMH-Tests;</p> <p>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.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CMH: Cochran–Mantel–Haenszel; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention to Treat; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; NA: Nicht erreicht oder nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>						

Es erreichten statistisch signifikant mehr Patienten unter Glasdegib + LDAC eine Transfusionsunabhängigkeit als unter LDAC. Bei 28,2 % der Patienten unter Glasdegib + LDAC mussten über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen keine Transfusionen verabreicht werden. Im Vergleich dazu waren es unter LDAC nur 5,3 % der Patienten ($p = 0,0056$). Auch zeigte jeweils ein höherer Anteil der Patienten im Glasdegib + LDAC-Arm eine Transfusionsunabhängigkeit von mehr als 12, 16, 20 oder 24 Wochen als die Patienten unter LDAC-Behandlung. So waren beispielsweise 14 Patienten (17,9 %) unter Glasdegib + LDAC länger als 24 Wochen ohne Transfusion, jedoch kein Patient unter LDAC. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (CMH-Test: $p = 0,0067$).

In der Sensitivitätsanalyse (Betrachtung einer „Frail“-Analysepopulation) zeigten sich bezüglich der Transfusionsunabhängigkeit ähnliche Ergebnisse. So war zu jedem der betrachteten Zeiträume der Anteil der Patienten mit einer Transfusionsunabhängigkeit im Glasdegib + LDAC-Arm größer als im LDAC-Arm. Hinsichtlich der Transfusionsunabhängigkeit von mindestens 24 Wochen war der Behandlungsunterschied statistisch signifikant (CMH-Test: $p = 0,0348$).

In Tabelle 4-29 sind die Transfusionsraten pro Monat dargestellt. Diese waren im Mittel im Glasdegib + LDAC-Arm geringer als im LDAC-Arm (Mittelwert der Transfusionsrate pro Monat: 4,83 gegenüber 8,07). Generell ist der Bedarf an Transfusionen bei Patienten mit CR geringer als bei Patienten ohne CR (1,65 Transfusionen pro Monat bei Patienten mit CR gegenüber 6,54 bei Patienten ohne CR). Auch bei Patienten, die kein CR erreicht haben, war der Transfusionsbedarf im Mittel im Glasdegib + LDAC-Arm deutlich geringer als im LDAC-Arm (5,54 vs. 8,28 Transfusionen pro Monat).

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Transfusionsraten pro Monat aus B1371003, P2 Unfit – AML-ITT-Population

	Glasdegib + LDAC	LDAC	Total
Gesamt			
n	75	36	115
MW (SD)	4,83 (4,39)	8,07 (7,80)	5,88 (5,88)
Median (Min-Max)	4,06 (0,0-25,1)	5,80 (0,0-30,4)	4,45 (0,0-30,4)
Patienten mit CR			
n	14	1	15
MW (SD)	1,72 (1,98)	0,69 (-)	1,65 (1,93)
Median (Min-Max)	1,14 (0,2-7,0)	0,69 (0,7-0,7)	1,13 (0,2-7,0)
Patienten ohne CR			
n	61	35	96
MW (SD)	5,54 (4,84)	8,28 (7,81)	6,54 (6,02)
Median (Min-Max)	4,48 (0,0-25,1)	6,09 (0,0-30,4)	5,17 (0,0-30,4)
Transfusionsrate: Anzahl der Transfusionen während der Behandlung/ (Datum der letzten Therapie – Datum der ersten Therapie +1)/ 30,4375			
AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplettes Ansprechen; ITT: Intention to treat; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.			

4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignissen

Studie	Operationalisierung
B1371003, P2 Unfit	<p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>UE wurden durch den Prüfarzt nach MedDRA (Version 19.1, klassifiziert in SOC und PT) dokumentiert und deren Schweregrad gemäß CTCAE Version 4 bewertet. In die Analyse wurden UE eingeschlossen, die während der Behandlungsphase (ab dem Tag der ersten Behandlung) und bis 28 Tage nach der letzten Dosis auftraten, und UE, die zwar bereits vor Behandlungsstart aufgetreten waren, sich aber während der Behandlungsphase verschlechterten.</p> <p><u>Datenanalyse:</u></p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen werden im Rahmen der Nutzenbewertung die Zeiten bis zum Auftreten eines UE beider Behandlungsarme verglichen. Dafür wurden Post-hoc-Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Ereignis) mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.</p> <p>Folgende Ereignisse wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE jeglichen Schweregrades gemäß CTCAE <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Darstellung nach SOC/ PT¹⁸ für Ereignisse mit Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme • nicht schwere UE (Grad 1-2 gemäß CTCAE) <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtraten ○ Darstellung nach SOC/ PT für Ereignisse mit Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme • schwere UE (Grad 3-4 oder 5 gemäß CTCAE) <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtraten UE mit CTCAE-Grad 3-5 ○ Gesamtraten UE mit CTCAE-Grad 3-4 ○ Gesamtraten UE mit CTCAE-Grad 5 ○ Darstellung nach SOC/ PT für UE mit CTCAE-Grad 3-5 und einer Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme • schwerwiegende UE (SUE) <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtraten ○ Darstellung nach SOC/ PT für SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme <p>Zusätzlich werden alle Ereignisse nach SOC/ PT unabhängig vom Schweregrad der Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abbrüche wegen UE (Glasdegib + LDAC im Verumarm und LDAC im Kontrollarm) <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtraten ○ Darstellung nach SOC/ PT für alle Ereignisse • spezifische UE <ul style="list-style-type: none"> ○ QT-Verlängerung (SMQ) ○ Febrile Neutropenie (PT) ○ Infektionen (SOC) ○ Blutungen (SMQ) ○ Ggf. weitere UE auf Basis der Häufigkeit und der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen <p>Als Effektschätzer wurde das HR (mit 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach zytogenetischem Risikoprofil basierend auf IVRS mit Faktor Behandlungsgruppe berechnet. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test (zweiseitig) verwendet. Patienten, die kein Ereignis erreichten, wurden dabei zum Zeitpunkt 28 Tage nach der letzten Dosis zensiert. Die Analyse der UE erfolgt anhand der Safety-Population. Diese Population umfasst alle Patienten, die eingeschlossen wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p>

¹⁸ Nach MedDRA (Version 19.1)

Studie	Operationalisierung
	<p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden zusätzlich durchgeführt (für die Gesamtraten der UE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss aller PT, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können • Betrachtung einer „Frail“-Analysepopulation
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in B1371003, P2 Unfit

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
B1371003, P2 Unfit	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch/ niedrig ^a
<p>a: für die Auswertung der SUE ITT: Intention to Treat; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Insbesondere hinsichtlich der SUE erfolgte die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Daher kann trotz des Fehlens der Verblindung von Patienten und behandelnden Personen davon ausgegangen werden, dass das offene Studiendesign das Verzerrungspotenzial des Endpunktes SUE nicht beeinflusst. Hinsichtlich der UE, der nicht schweren UE, der schweren UE und der Abbrüche wegen UE kann aufgrund der fehlenden Verblindung eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Der Endpunkt UE wurde basierend auf der AML-Safety-Population ausgewertet, welche sich nur geringfügig von der AML-ITT-Population unterscheidet. Dies ist im Falle der Auswertung der Sicherheit eine übliche Umsetzung des ITT-Prinzips, welche als adäquat angesehen wird. Gemäß Studienprotokoll und SAP wurden die UE während der Behandlungsdauer und bis 28 Tage danach berichtet. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen werden TTE-Analysen berichtet.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es gab auf Endpunktebene keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vor.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der Endpunkt wurde objektiv erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegt eine konsistente Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vor. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten (Tabelle 4-32) zwischen den Behandlungsarmen werden TTE-Analysen berichtet. Diese stellt bei unterschiedlichen Beobachtungszeiten eine adäquate Analyse dar. Das Verzerrungspotenzial der SUE wird in der Studie B1371003, P2 Unfit als niedrig eingestuft, da sich SUE anhand von objektiven Kriterien bestimmen lassen. Hinsichtlich der UE, der nicht schweren UE, der schweren UE und der Abbrüche wegen UE kann aufgrund der fehlenden Verblindung eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Daher wird für diese UE das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Beobachtungsdauer in Tage (unerwünschte Ereignisse) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population

	Glasdegib + LDAC	LDAC
n	75	36
MW (SD)	213,1 (226,82)	82,8 (62,46)
Median (Min-Max)	98,0 (4-1.000)	65,0 (8-264)
AML: Akute myeloische Leukämie; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-33: Ergebnisse für UE (Gesamtraten) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population

	Glasdegib + LDAC	LDAC	HR [95 %-KI] p-Wert^a
	n/N (%)	n/N (%)	
UE jeglichen Schweregrades	75/75 (100,0)	36/36 (100,0)	0,85 [0,56; 1,27] 0,3641
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1-2)	73/75 (97,3)	35/36 (97,2)	0,92 [0,61; 1,40] 0,6828
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-5)	69/75 (92,0)	35/36 (97,2)	0,87 [0,57; 1,33] 0,5113
UE (CTCAE-Grad 3-4)	67/75 (89,3)	34/36 (94,4)	0,88 [0,57; 1,35] 0,5349
UE (CTCAE-Grad 5)	22/75 (29,3)	16/36 (44,4)	0,36 [0,18; 0,73] 0,0031
SUE	59/75 (78,7)	28/36 (77,8)	0,95 [0,60; 1,51] 0,8374
UE, die zum Therapieabbruch (alle Medikamente) führten	23/75 (30,7)	17/36 (47,2)	0,41 [0,21; 0,80] 0,0072
<i>Sensitivitätsanalyse 1 (Ausschluss aller PT, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können)</i>			
UE jeglichen Schweregrades	75/75 (100,0)	36/36 (100,0)	0,85 [0,56; 1,27] 0,3641
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1-2)	73/75 (97,3)	35/36 (97,2)	0,92 [0,61; 1,40] 0,6828
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-5)	68/75 (90,7)	34/36 (94,4)	0,89 [0,58; 1,36] 0,5721
UE (CTCAE-Grad 3-4)	67/75 (89,3)	34/36 (94,4)	0,88 [0,57; 1,35] 0,5349
UE (CTCAE-Grad 5)	15/75 (20,0)	12/36 (33,3)	0,31 [0,13; 0,72] 0,0044
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
<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
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1-2)	55/57 (96,5)	23/24 (95,8)	0,88 [0,54; 1,45] 0,5877
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-5)	53/57 (93,0)	23/24 (95,8)	0,91 [0,55; 1,50] 0,6996

	Glasdegib + LDAC	LDAC	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	
UE (CTCAE-Grad 3-4)	52/57 (91,2)	22/24 (91,7)	0,92 [0,55; 1,54] 0,7571
UE (CTCAE-Grad 5)	15/57 (26,3)	12/24 (50,0)	0,30 [0,13; 0,68] 0,0021
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. 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.
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; PT: Preferred Term; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für die Zeit bis zum ersten UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der Anteil liegt sowohl für Glasdegib + LDAC als auch für LDAC alleine bei 100,0 % (Abbildung 5). Bei den Sensitivitätsanalysen (UE ohne Progressereignisse und die Betrachtung einer „Frail“-Analysepopulation) zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für die Zeit bis zum ersten nicht schweren UE (CTCAE-Grad 1-2) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Abbildung 6). Auch für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad 3-5) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor (Abbildung 7). Der Anteil der Patienten mit jeweils einem nicht schweren bzw. schweren UE ist zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (nicht schwere UE: 97,3 % gegenüber 97,2 % bzw. schwere UE: 92,0 % gegenüber 97,2 %). Betrachtet man ausschließlich die Zeit bis zum ersten UE vom Grad 5 (Abbildung 9) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Glasdegib + LDAC (29,3 % gegenüber 44,4 %; HR [95 %-KI]: 0,36 [0,18; 0,73]; p = 0,0031). Die Sensitivitätsanalysen (Ausschluss aller Progressereignisse und die Betrachtung einer „Frail“-Analysepopulation) bestätigen das Ergebnis der maßgeblichen Analyse.

Für die Zeit bis zum ersten SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Abbildung 10). Die Anzahl an Patienten mit einem SUE ist in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (78,7 % gegenüber 77,8 %). Bei den Sensitivitätsanalysen (Ausschluss aller Progressereignisse und die Betrachtung einer „Frail“-Analysepopulation) zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für die Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch aller Medikamente führte, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Glasdegib + LDAC (Abbildung 11). Im Glasdegib + LDAC-Arm ist der Anteil an Patienten mit UE, das zum Therapieabbruch aller

Medikamente führte, geringer als im LDAC-Arm (30,7 % gegenüber 47,2 %; HR [95 %-KI]: 0,41 [0,21; 0,80]; p = 0,0072). Die Sensitivitätsanalyse (Ausschluss aller Progressereignisse) bestätigt das Ergebnis der maßgeblichen Analyse. Die Sensitivitätsanalyse (Betrachtung einer „Frail“-Analysepopulation) ergibt einen numerischen Vorteil von Glasdegib + LDAC; es zeigt sich allerdings kein statistisch signifikanter Effekt mehr. Die Auflistung der UE, die zum Therapieabbruch führten, findet sich in Tabelle 4-34.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population

		Glasdegib + LDAC	LDAC
		n/N (%)	n/N (%)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Jeglicher PT</i>	9/75 (12,0)	3/36 (8,3)
	<i>PT: Pneumonie</i>	4/75 (5,3)	1/36 (2,8)
	<i>PT: Sepsis</i>	1/75 (1,3)	2/36 (5,6)
	<i>PT: Abszess</i>	1/75 (1,3)	0/36 (0,0)
	<i>PT: Bakteriämie</i>	1/75 (1,3)	0/36 (0,0)
	<i>PT: Herpes zoster</i>	1/75 (1,3)	0/36 (0,0)
	<i>PT: Infizierte Hautzyste</i>	1/75 (1,3)	0/36 (0,0)
	<i>PT: Septische Enzephalopathie</i>	1/75 (1,3)	0/36 (0,0)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Jeglicher PT</i>	3/75 (4,0)	4/36 (11,1)
	<i>PT: Febrile Neutropenie</i>	2/75 (2,7)	2/36 (5,6)
	<i>PT: Leukozytose</i>	0/75 (0,0)	1/36 (2,8)
	<i>PT: Lymphadenitis</i>	1/75 (1,3)	0/36 (0,0)
	<i>PT: Panzytopenie</i>	0/75 (0,0)	1/36 (2,8)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Jeglicher PT</i>	4/75 (5,3)	2/36 (5,6)
	<i>PT: Progression einer Erkrankung</i>	2/75 (2,7)	1/36 (2,8)
	<i>PT: Plötzlicher Tod</i>	2/75 (2,7)	0/36 (0,0)
	<i>PT: Fieber</i>	0/75 (0,0)	1/36 (2,8)
SOC: Untersuchungen	<i>Jeglicher PT</i>	3/75 (4,0)	1/36 (2,8)
	<i>PT: Elektrokardiogramm QT verlängert</i>	1/75 (1,3)	0/36 (0,0)
	<i>PT: Kreatinin im Blut erhöht</i>	1/75 (1,3)	0/36 (0,0)
	<i>PT: Leukozytenzahl erhöht</i>	1/75 (1,3)	0/36 (0,0)

		Glasdegib + LDAC	LDAC
		n/N (%)	n/N (%)
	<i>PT: Pseudomonas-Test positiv</i>	0/75 (0,0)	1/36 (2,8)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Jeglicher PT</i>	2/75 (2,7)	1/36 (2,8)
	<i>PT: Übelkeit</i>	2/75 (2,7)	0/36 (0,0)
	<i>PT: Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt</i>	0/75 (0,0)	1/36 (2,8)
	<i>PT: Erbrechen</i>	1/75 (1,3)	0/36 (0,0)
SOC: Herzerkrankungen	<i>Jeglicher PT</i>	0/75 (0,0)	2/36 (5,6)
	<i>PT: Akuter Myokardinfarkt</i>	0/75 (0,0)	1/36 (2,8)
	<i>PT: Kardiogener Schock</i>	0/75 (0,0)	1/36 (2,8)
	<i>PT: Myokardinfarkt</i>	0/75 (0,0)	1/36 (2,8)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<i>PT: Hauttoxizität</i>	1/75 (1,3)	0/36 (0,0)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>PT: Nierenversagen</i>	0/75 (0,0)	1/36 (2,8)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	<i>PT: Intrakranielle Blutung</i>	0/75 (0,0)	1/36 (2,8)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	<i>PT: Siegelringzellkarzinom</i>	0/75 (0,0)	1/36 (2,8)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	<i>PT: Beweglichkeit vermindert</i>	1/75 (1,3)	0/36 (0,0)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	<i>PT: Milzriss</i>	0/75 (0,0)	1/36 (2,8)
AML: Akute myeloische Leukämie; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Am häufigsten führten UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum Therapieabbruch (12,0 % im Glasdegib + LDAC-Arm und 8,3 % im LDAC-Arm). Auch UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (4,0 % vs. 11,1 %) sowie UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (5,3 % vs. 5,6 %) waren häufig ein Abbruchgrund.

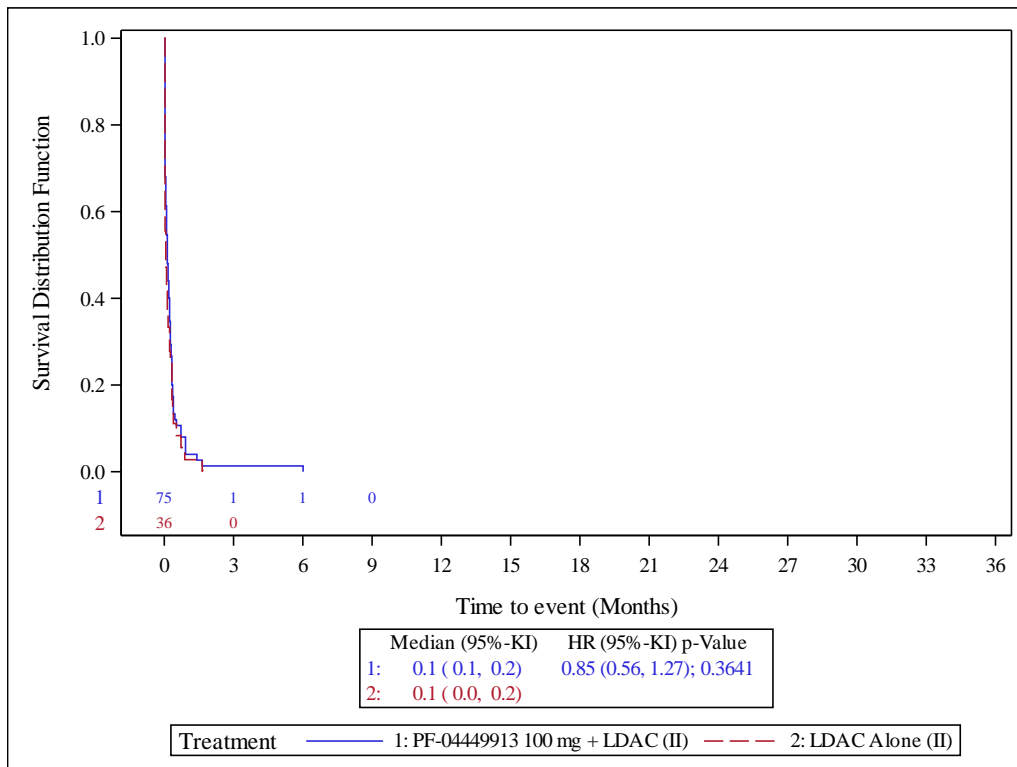


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für UE jeglichen Schweregrades aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population

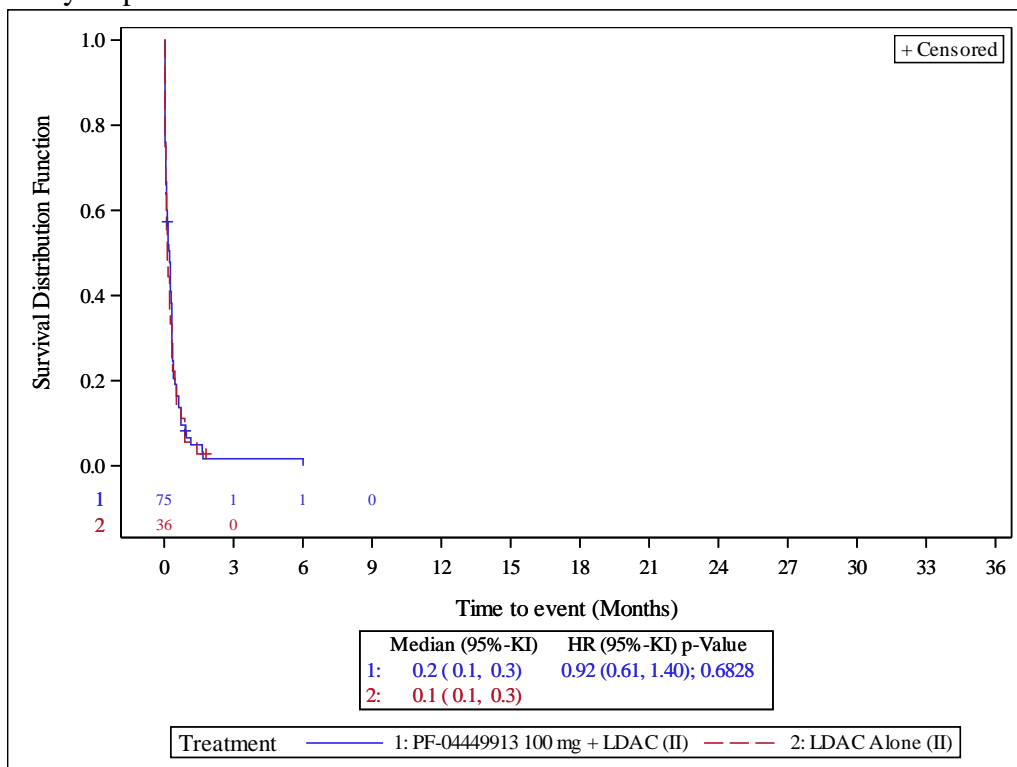


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1-2) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population

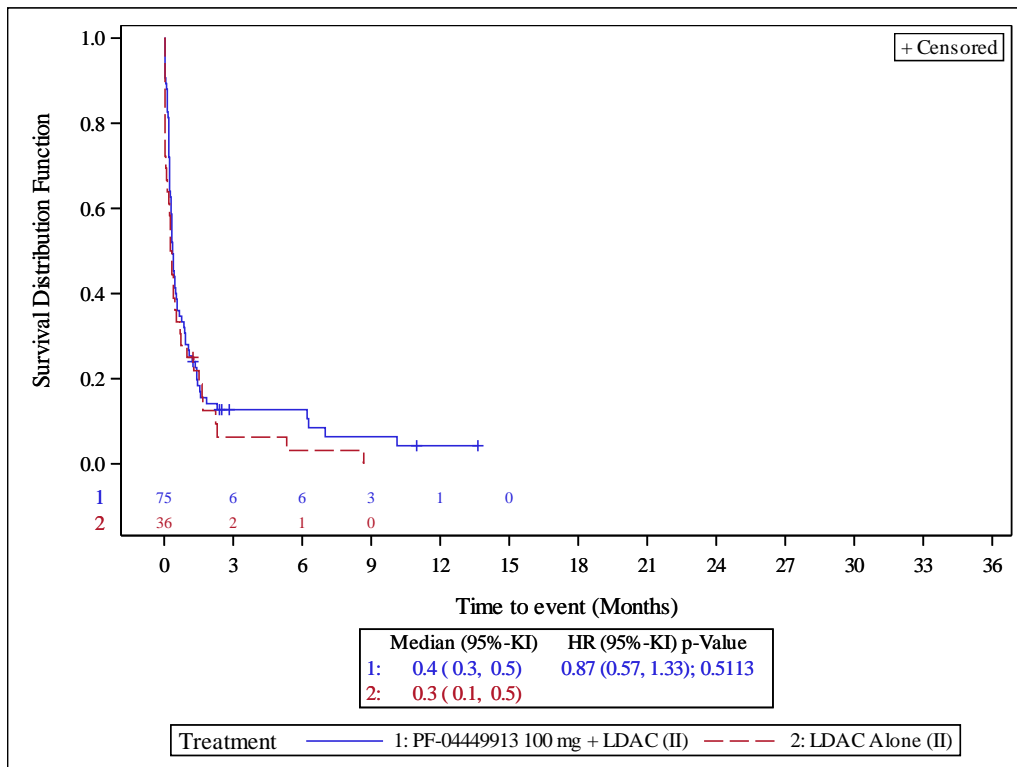


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad 3-5) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population

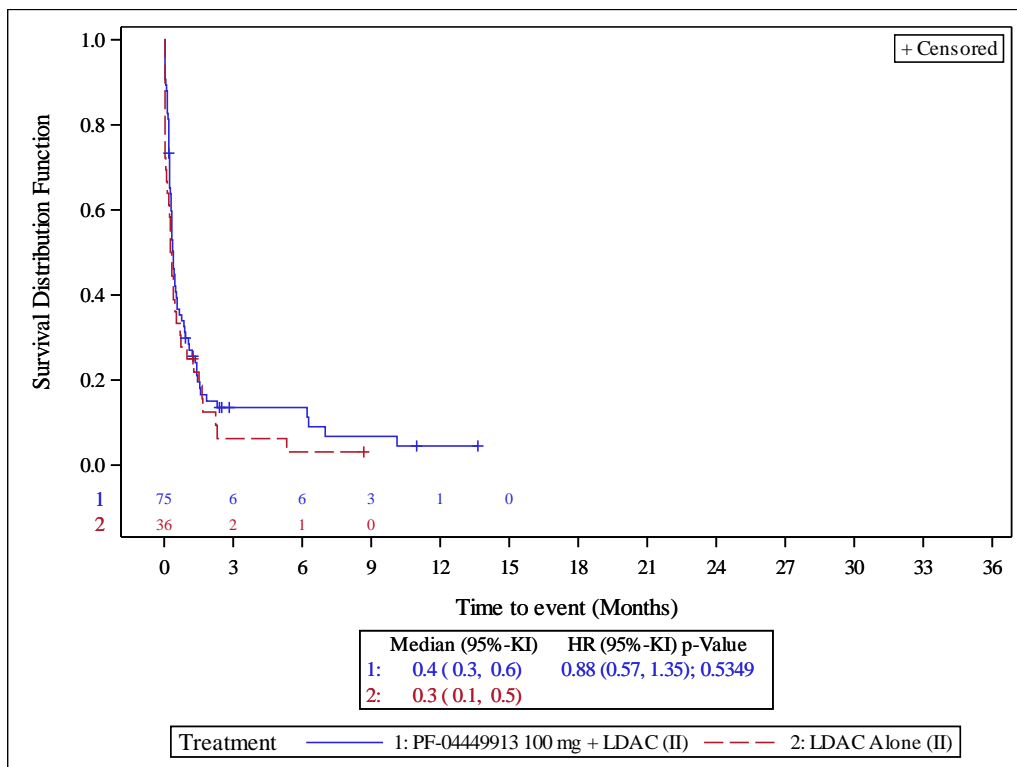


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für UE (CTCAE-Grad 3-4) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population

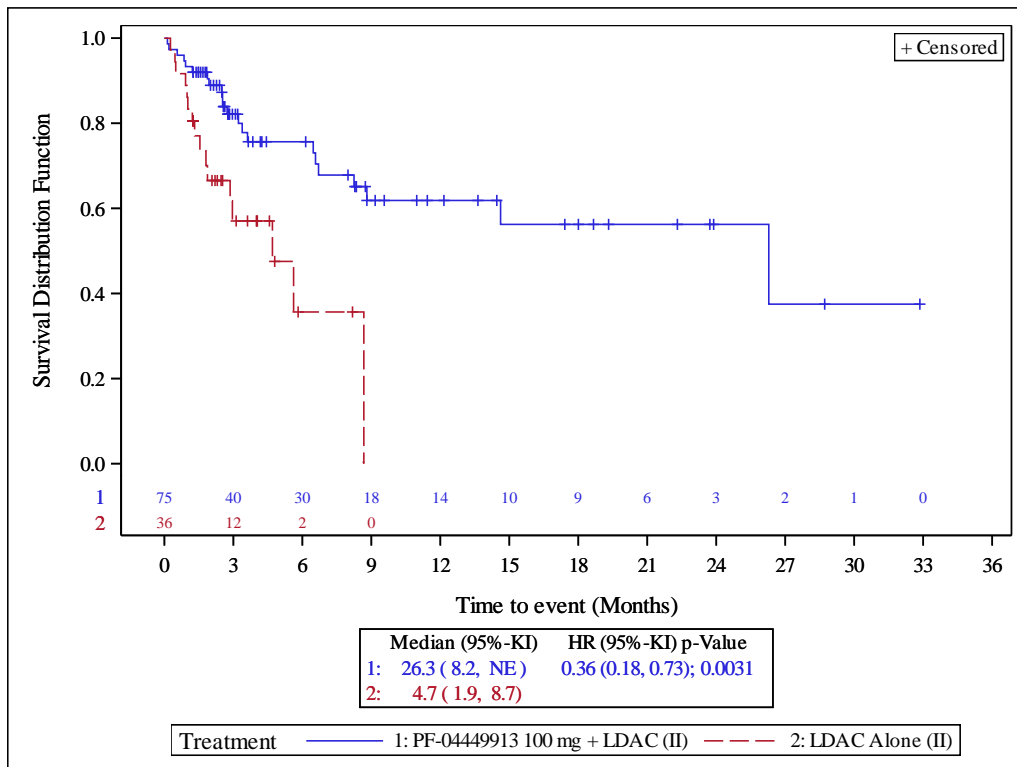


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für UE (CTCAE-Grad 5) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population

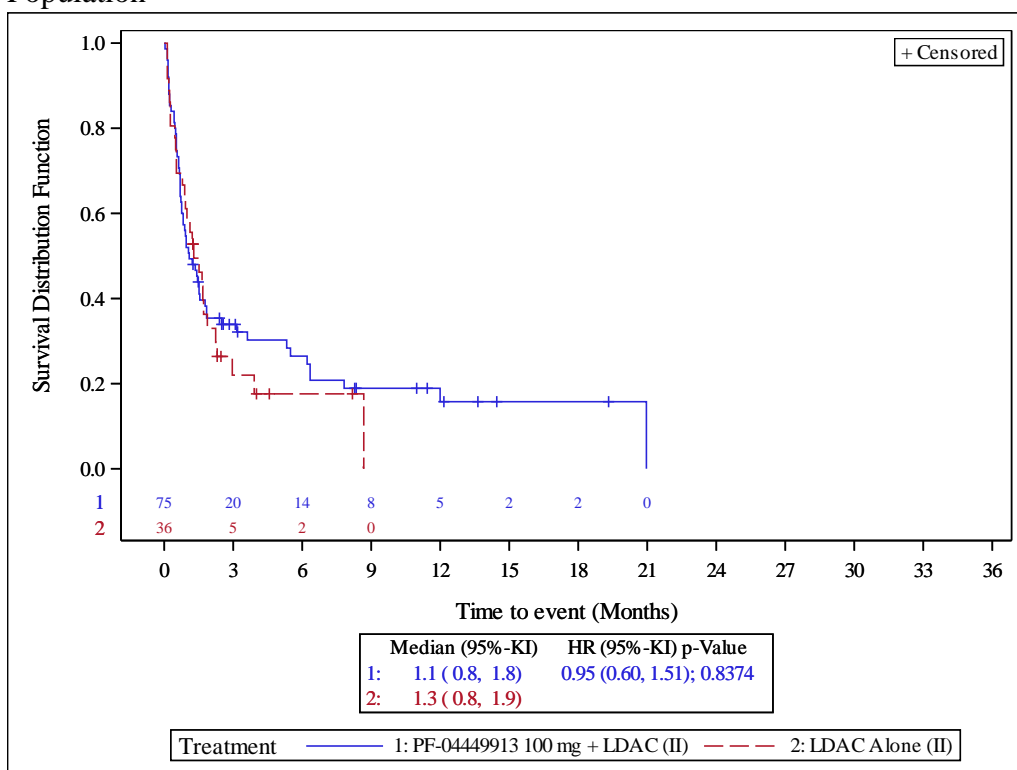


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population

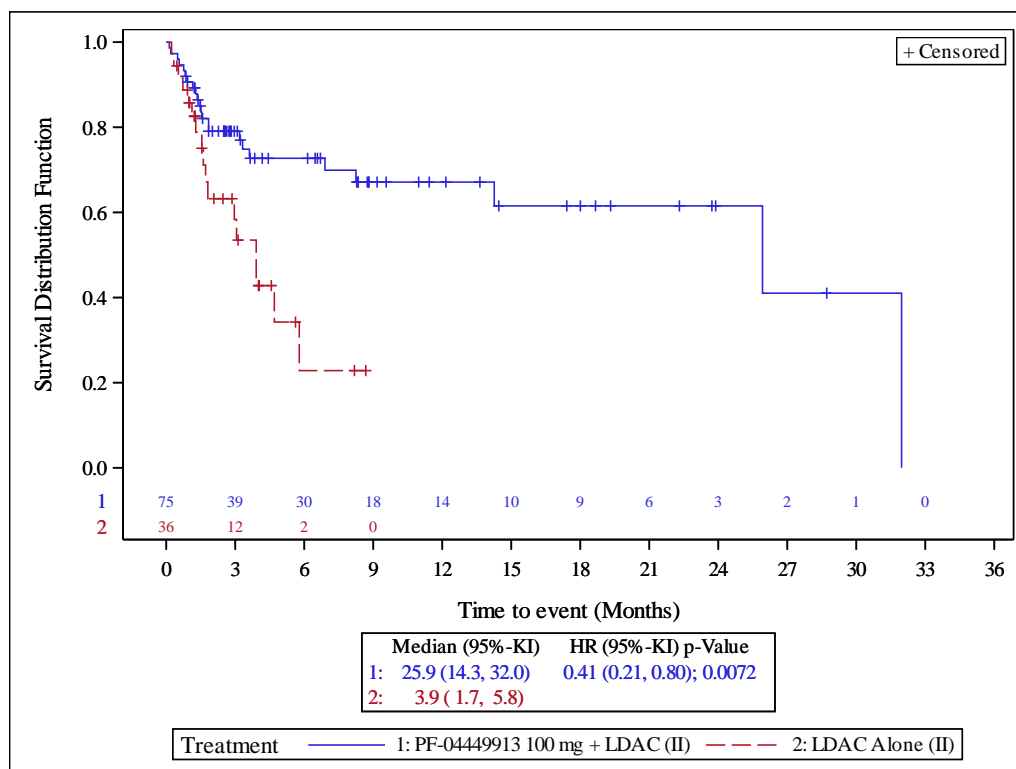


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch (alle Medikamente) führten aus B1371003, P2 Unfit – AML–Safety-Population

Alle bei der Betrachtung der UE (jeweils in den Kategorien UE, nicht schwere UE, schwere UE und SUE) auf SOC/ PT-Ebene häufig aufgetretenen UE mit signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen sind in Tabelle 4-35 dargestellt. Ebenso sind die Ergebnisse der spezifischen UE (SMQ Blutungen, SMQ QT Prolongation, PT Febrile Neutropenie und SOC Infektionen) in Tabelle 4-35 dargestellt.

Die Gesamtübersicht aller häufig aufgetretenen UE (unabhängig und differenziert nach Schweregrad) befindet sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für spezifische UE aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population

			Glasdegib + LDAC	LDAC	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
			n/N (%)	n/N (%)	
SOC: Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	PT: Übelkeit	Jeglichen Schweregrades	27/75 (36,0)	4/36 (11,1)	2,92 [1,02; 8,39] 0,0365
		CTCAE-Grad 1-2	27/75 (36,0)	4/36 (11,1)	2,92 [1,02; 8,39] 0,0365

			Glasdegib + LDAC	LDAC	HR [95 %-KI] p-Wert^a
			n/N (%)	n/N (%)	
SOC: Untersuchungen	<i>PT: INR erhöht</i>	Jeglichen Schweregrades	3/75 (4,0)	5/36 (13,9)	0,19 [0,04; 0,86] 0,0174
		CTCAE-Grad 1-2	2/75 (2,7)	5/36 (13,9)	0,16 [0,03; 0,85] 0,0144
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	<i>Jeglicher PT</i>	Jeglichen Schweregrades	44/75 (58,7)	8/36 (22,2)	2,69 [1,26; 5,76] 0,0076
		CTCAE-Grad 1-2	39/75 (52,0)	7/36 (19,4)	2,61 [1,16; 5,88] 0,0160
	<i>PT: Geschmacksstörung</i>	Jeglichen Schweregrades	18/75 (24,0)	1/36 (2,8)	8,26 [1,10; 62,23] 0,0143
		CTCAE-Grad 1-2	18/75 (24,0)	1/36 (2,8)	8,26 [1,10; 62,23] 0,0143
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	<i>PT: Angst</i>	Jeglichen Schweregrades	1/75 (1,3)	4/36 (11,1)	0,12 [0,01; 1,04] 0,0210
		CTCAE-Grad 1-2	1/75 (1,3)	4/36 (11,1)	0,12 [0,01; 1,04] 0,0210
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>PT: Neutropenie</i>	CTCAE-Grad 1-2	3/75 (4,0)	4/36 (11,1)	0,12 [0,02; 0,72] 0,0072
	<i>PT: Febrile Neutropenie</i>	Jeglichen Schweregrades	26/75 (34,7)	9/36 (25,0)	1,25 [0,58; 2,69] 0,5682
		CTCAE-Grad 1-2	0/75 (0,0)	0/36 (0,0)	NA
		CTCAE-Grad 3-5	26/75 (34,7)	9/36 (25,0)	1,25 [0,58; 2,69] 0,5682
		Schwerwiegend	21/75 (28,0)	6/36 (16,7)	1,52 [0,61; 3,81] 0,3664
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Jeglicher PT</i>	Jeglichen Schweregrades	46/75 (61,3)	20/36 (55,6)	0,90 [0,52; 1,54] 0,6916
		CTCAE-Grad 1-2	36/75 (48,0)	12/36 (33,3)	1,17 [0,60; 2,28] 0,6476
		CTCAE-Grad 3-5	29/75 (38,7)	15/36 (41,7)	0,68 [0,35; 1,30] 0,2347
		Schwerwiegend	26/75 (34,7)	13/36 (36,1)	0,69 [0,34; 1,38] 0,2865
	<i>PT: Sepsis</i>	Schwerwiegend	3/75 (4,0)	5/36 (13,9)	0,22 [0,05; 0,92] 0,0237

			Glasdegib + LDAC	LDAC	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
			n/N (%)	n/N (%)	
SMQ QT Verlängerung	n/a	Jeglichen Schweregrades	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
		Schwerwiegend	7/75 (9,3)	0/36 (0,0)	NA
SMQ Blutungen	n/a	Jeglichen Schweregrades	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
		Schwerwiegend	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>					

Für schwere UE (CTCAE \geq 3) ergaben sich in keiner SOC/ keinem PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei schwerwiegenden UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den PT Sepsis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zugunsten von Glasdegib + LDAC (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,05; 0,92]; p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests = 0,0237, Abbildung 20). In keiner anderen SOC bzw. keinem anderen PT traten in der Kategorie SUE signifikante Unterschiede auf.

Bei den weiteren spezifischen UE SMQ Blutungen, SMQ QT-Verlängerung, SOC Infektionen oder PT Febrile Neutropenie ergaben sich unabhängig vom Schweregrad keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Bei Betrachtung der UE unabhängig vom Schweregrad und bei nicht schweren UE traten bei einzelnen SOC oder PT folgende Unterschiede auf:

- In der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes zeigte sich für den PT Übelkeit ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Glasdegib + LDAC (HR [95 %-KI]: 2,92 [1,02; 8,39]; $p = 0,0365$). Dabei handelt es sich ausschließlich um nicht schwere UE (Abbildung 12).
- In der SOC Untersuchungen zeigte sich für den PT INR erhöht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Glasdegib + LDAC (HR [95 %-KI]: 0,19 [0,04; 0,86]; $p = 0,0174$). Auch dabei handelte es sich überwiegend um nicht schwere Ereignisse (Abbildung 13 und Abbildung 14).
- In der SOC Erkrankungen des Nervensystems (jeglicher Schweregrad bzw. nicht schwer) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Glasdegib + LDAC (HR [95 %-KI]: 2,69 [1,26; 5,76]; $p = 0,0076$ bzw. 2,61 [1,16; 5,88]; $p = 0,0160$) (Abbildung 15 und Abbildung 16). Dabei handelt es sich überwiegend um nicht schwere Ereignisse des PT Geschmacksstörung (HR [95 %-KI]: 8,26 [1,10; 62,23]; $p = 0,0143$) (Abbildung 17). Bei schweren UE in dieser SOC oder bei anderen PT in dieser SOC zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.
- In der SOC Psychiatrische Erkrankungen zeigte sich für den PT Angst ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Glasdegib + LDAC (HR [95 %-KI]: 0,12 [0,01; 1,04]; $p = 0,0210$). Dabei handelt es sich ausschließlich um nicht schwere Ereignisse (Abbildung 18).
- In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ergab sich für den PT Neutropenie bei leichten Schweregraden ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Glasdegib + LDAC (HR [95 %-KI]: 0,12 [0,02; 0,72]; $p = 0,0072$) (Abbildung 19). Dieser Unterschied bestätigte sich jedoch nicht bei Betrachtung aller Schweregrade zu diesem PT.

In keiner anderen SOC oder in keinem anderen PT ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Kaplan-Meier-Plots sowohl für diese UE als auch für die spezifischen UE unabhängig vom Schweregrad sind in Anhang 4-G dargestellt.

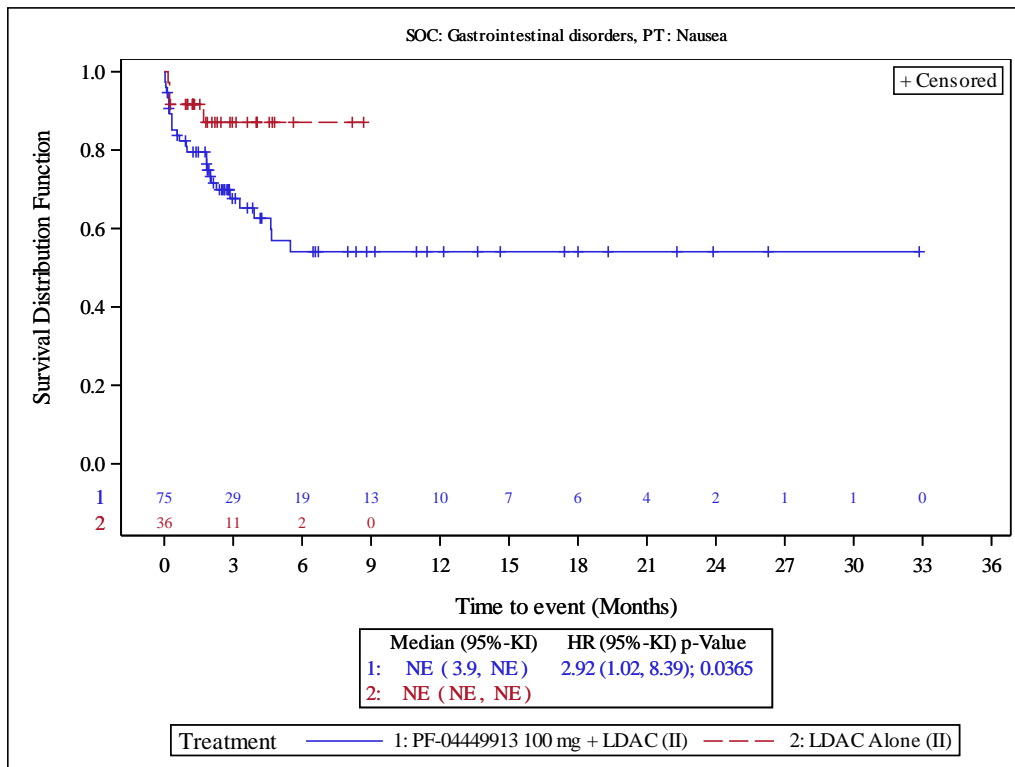


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für den PT Übelkeit (jeglichen Schweregrades bzw. nicht schwer) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population

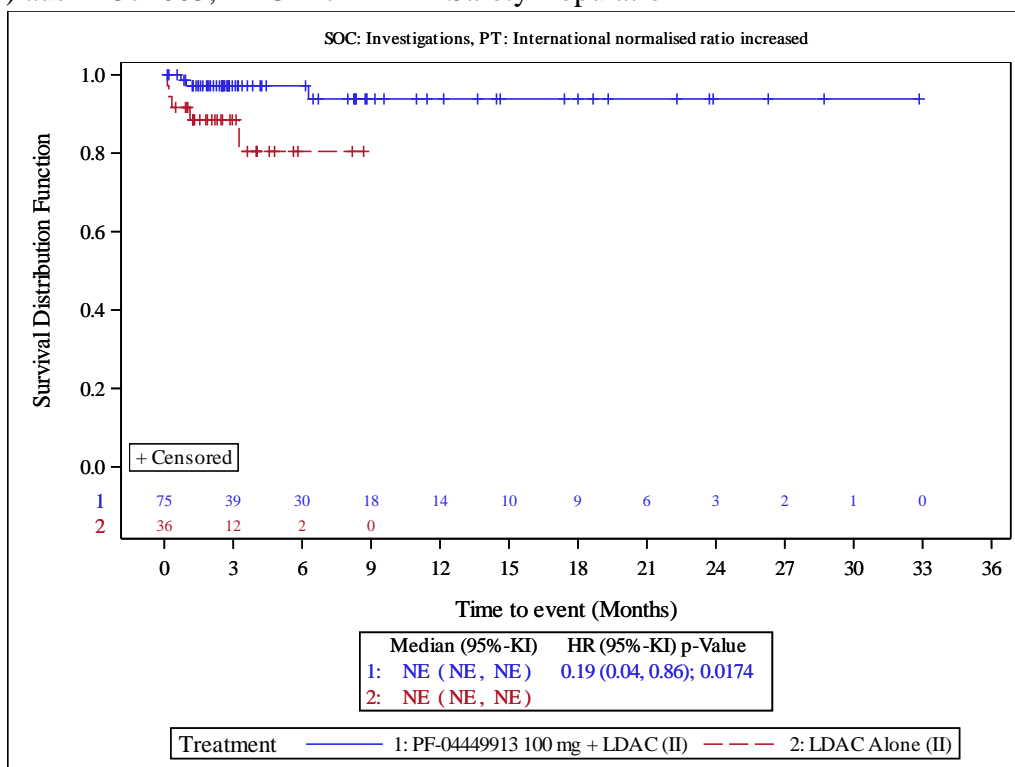


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für den PT International Normalised Ratio (INR) erhöht (jeglichen Schweregrades) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population

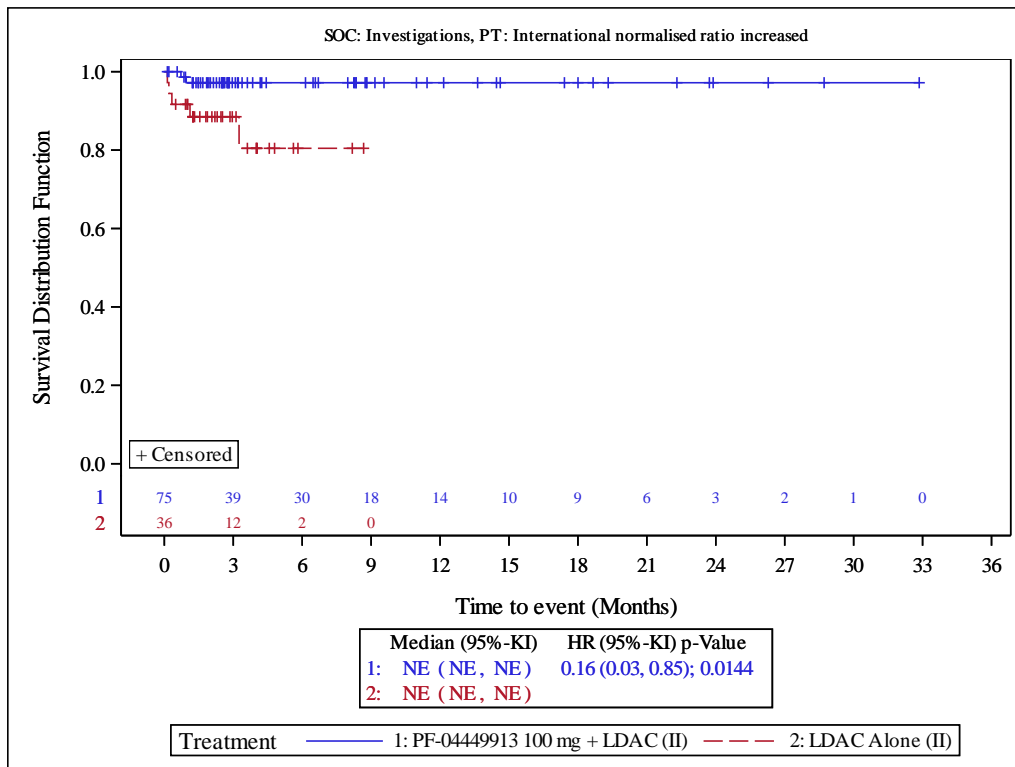


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für den PT International Normalised Ratio (INR) erhöht (nicht schwer) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population

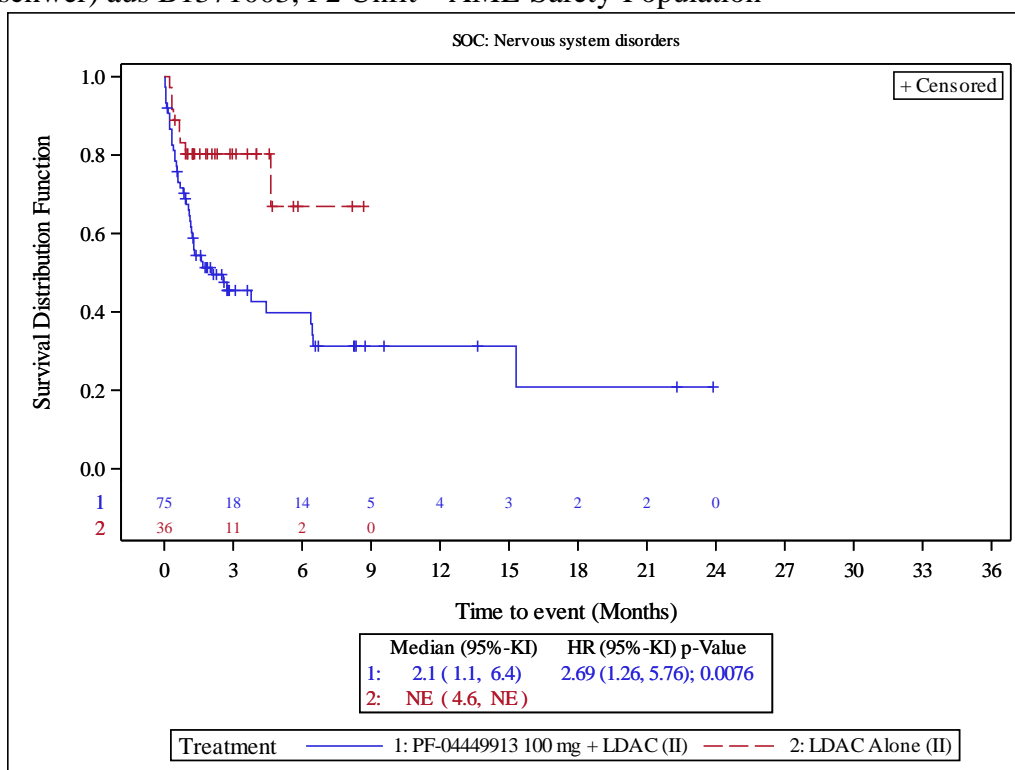


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für die SOC Erkrankungen des Nervensystems (jeglichen Schweregrades) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population

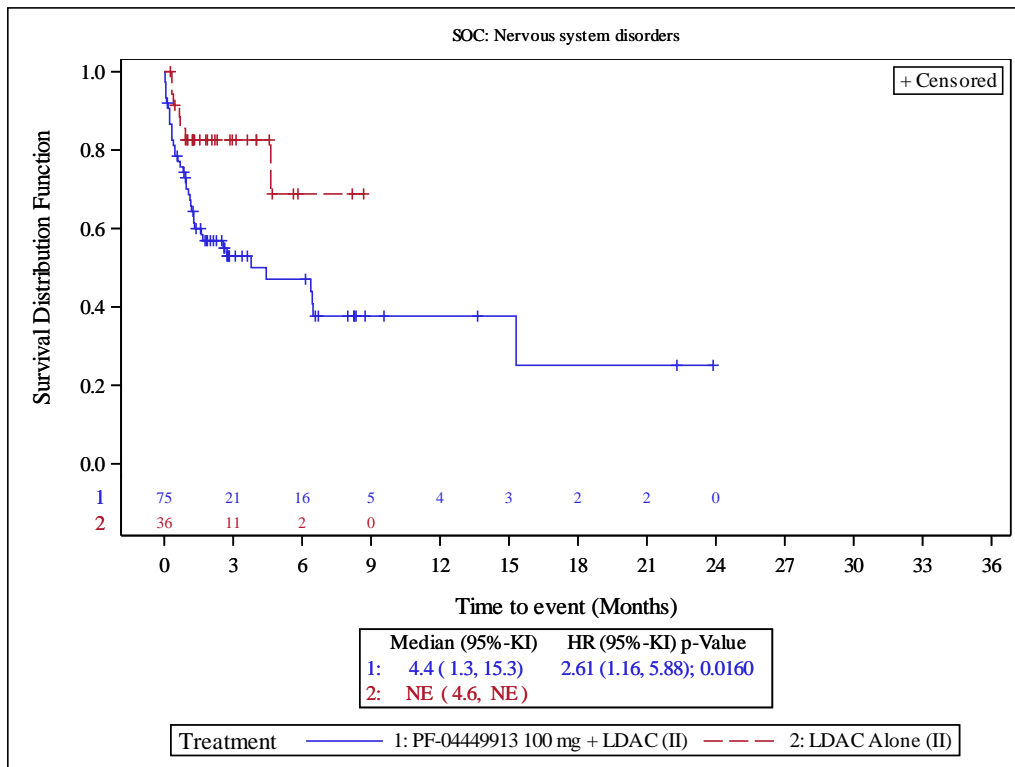


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für die SOC Erkrankungen des Nervensystems (nicht schwer) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population

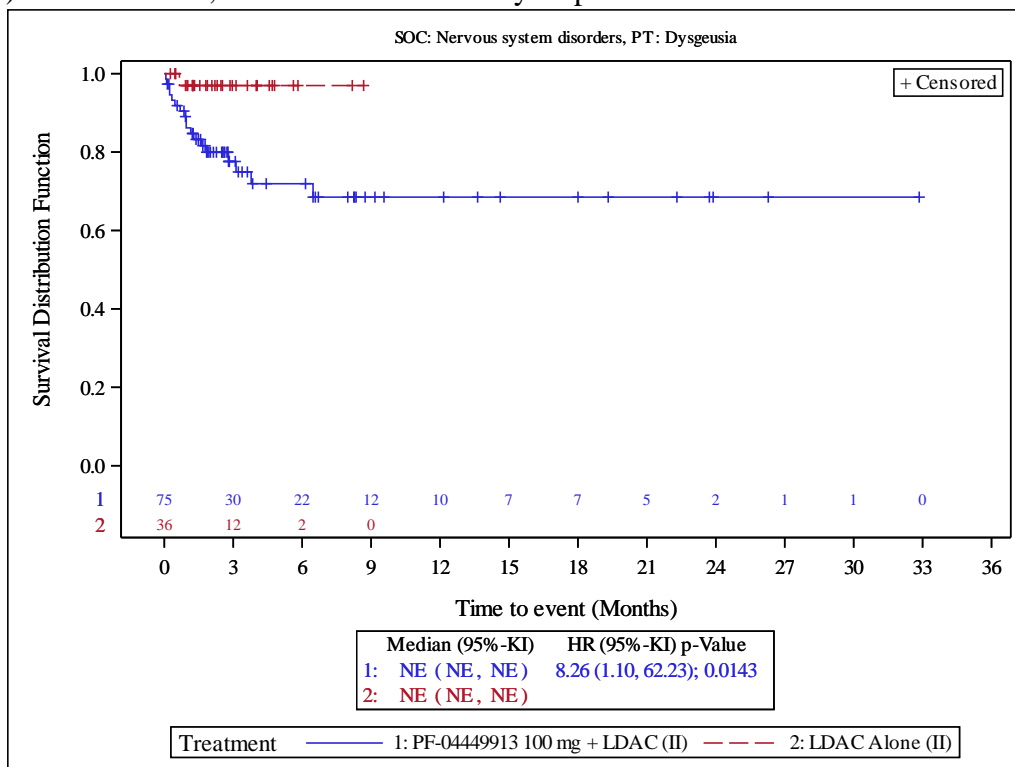


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für den PT Geschmacksstörung (jeglichen Schweregrades bzw. nicht schwer) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population

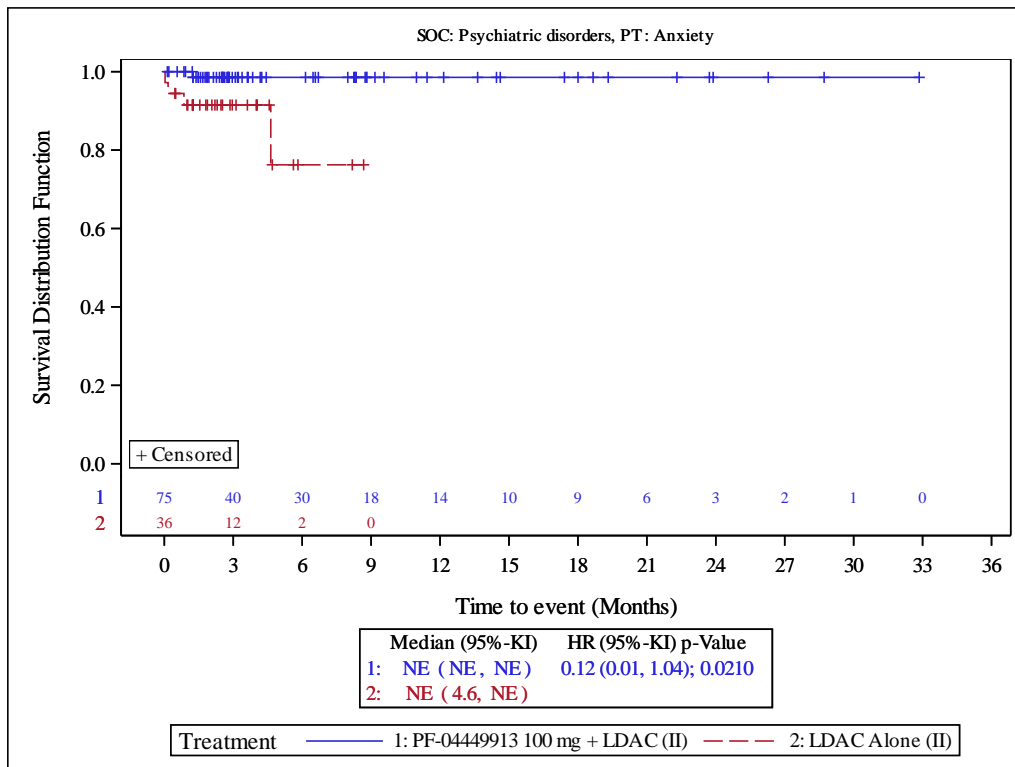


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für den PT Angst (jeglichen Schweregrades bzw. nicht schwer) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population

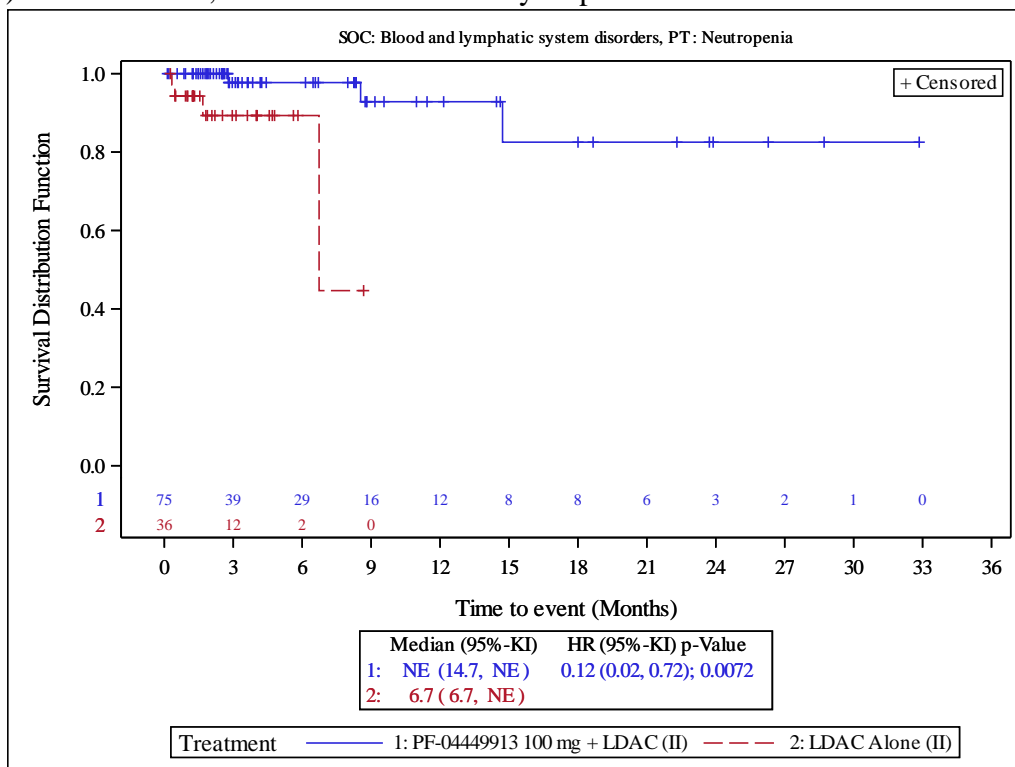


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für den PT Neutropenie (nicht schwer) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population

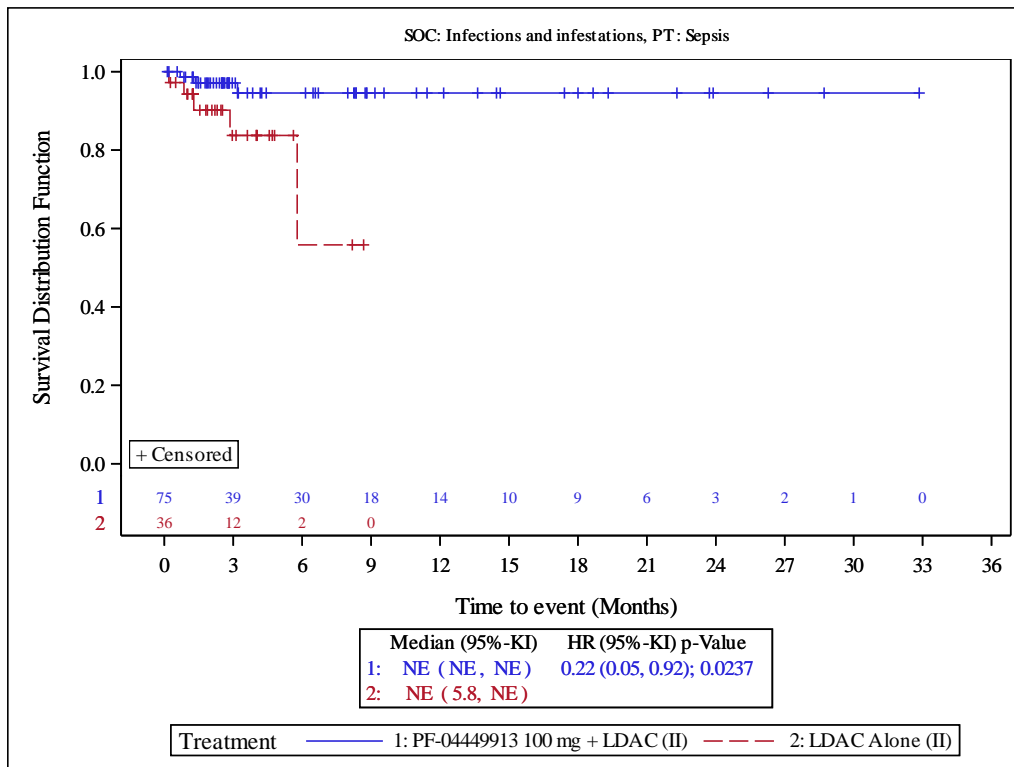


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für den PT Sepsis (schwerwiegend) aus B1371003, P2 Unfit – AML–Safety-Population

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Glasdegib vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-36: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Studie: B1371003, P2 Unfit	Alter	Geschlecht	ECOG PS	Geo- grafische Region	Zytogene- tisches Risiko
Gesamtüberleben	○	○	○	○	●
Komplettes Ansprechen	○	○	○	○	○
Transfusions- unabhängigkeit	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status					

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-37 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Subgruppenanalysen werden für die Studie B1371003, P2 Unfit für die Endpunkte Gesamtüberleben, komplettes Ansprechen, Transfusionsunabhängigkeit und für die unerwünschten Ereignisse dargestellt. Für die unterstützenden Endpunkte werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da die Ergebnisse nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Des Weiteren werden Subgruppenanalysen ausschließlich anhand der maßgeblichen Analysen durchgeführt. Es werden Subgruppenanalysen auch nur dann dargestellt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind, da die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse sonst sehr stark eingeschränkt ist. Des Weiteren ist zu beachten, dass bei einer großen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests (160 Tests) sich rein zufällig für 5 % der Tests p-Werte kleiner als 0,05 ergeben (8 Tests), welche dann zu falsch positiven Aussagen führen können.

Die Tabelle 4-37 gibt einen Überblick über die p-Werte der betrachteten Interaktionsterme. Falls der p-Wert unter 0,05 liegt, wird im Folgenden eine nach Subgruppen getrennte Darstellung der Ergebnisse des betreffenden Endpunktes durchgeführt (Tabelle 4-37). Zudem sind die Subgruppenergebnisse vollständig in den Zusatzanalysen für diese Nutzenbewertung in Anhang 4-G abgelegt. Um den Vorgaben des G-BA zu entsprechen, erfolgt die Darstellung

der Ergebnisse zu den Interaktionstests für alle patientenrelevanten Endpunkte für folgende Subgruppen:

- Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Region (Nordamerika [Kanada, USA], Europa [Deutschland, Italien, Polen, Spanien])
- ECOG PS (0/ 1, 2)
- zytogenetisches Risikoprofil (günstig/ intermediär, ungünstig)

Die Begründungen zur Wahl der Trennpunkte von stetigen bzw. kategoriellen Merkmalen sowie weitere Informationen zum methodischen Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen sind dem Abschnitt 4.2.5.5 zu entnehmen.

Tabelle 4-37: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für B1371003, P2 Unfit und Effektmodifikatoren

Endpunkt	Merkmal (Interaktion; p-Wert) ^a				
	Alter	Geschlecht	ECOG PS	Geografische Region	Zytogenetisches Risikoprofil
Mortalität					
Gesamtüberleben	0,1307	0,8591	0,0726	0,8500	0,5987
Komplettes Ansprechen					
CR (basierend auf dem CRF)	_b	_b	0,3907	0,6025	0,4172
Transfusionsunabhängigkeit					
≥ 8 Wochen	0,4541	0,5726	0,4152	0,9409	0,4019
≥ 12 Wochen	0,3972	0,3567	0,4168	0,9815	0,5141
≥ 16 Wochen	0,3178	0,4086	0,3249	0,9418	0,5884
≥ 20 Wochen	0,3178	0,4086	0,3249	0,9418	0,5884
≥ 24 Wochen	0,9794	0,6483	0,9837	0,4886	0,6614
Unerwünschte Ereignisse					
Gesamtrate UE	0,7258	0,2110	0,2709	0,8965	0,4478
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad 1-2)	0,1205	0,1938	0,0515	0,8222	0,1347
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-5)	0,1722	0,6450	0,7261	0,1049	0,1396
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)	0,2221	0,6312	0,8100	0,1176	0,1898
Schwere UE (CTCAE-Grad 5)	0,3203	0,7569	0,0050	0,9218	0,7804
SUE	0,9332	0,8229	0,3328	0,2989	0,7260

Endpunkt	Merkmal (Interaktion; p-Wert) ^a				
	Alter	Geschlecht	ECOG PS	Geografische Region	Zytogenetisches Risikoprofil
UE, die zum Therapieabbruch (alle Medikamente) führten	0,2748	0,7312	0,6639	0,7537	0,2862
Spezifische UE					
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
<i>PT: Übelkeit (jeglicher Schweregrad)</i>	0,6044	0,5065	0,4972	0,2199	0,9906
<i>PT: Übelkeit (CTCAE-Grad 1-2)</i>	0,6044	0,5065	0,4972	0,2199	0,9906
SOC: Untersuchungen					
<i>PT: INR erhöht (jeglicher Schweregrad)</i>	_b	_b	_b	_b	_b
<i>PT: International Normalised Ratio erhöht (CTCAE-Grad 1-2)</i>	_b	_b	_b	_b	_b
SOC: Erkrankungen des Nervensystems					
SOC: Erkrankungen des Nervensystems (jeglicher Schweregrad)	0,5641	0,9485	0,7518	0,1096	0,5522
SOC: Erkrankungen des Nervensystems (CTCAE-Grad 12)	0,8386	0,9718	0,9777	0,1378	0,7656
<i>PT: Geschmacksstörung (jeglicher Schweregrad)</i>	0,9925	0,9917	0,9917	0,9917	0,9907
<i>PT: Geschmacksstörung (CTCAE-Grad 1-2)</i>	0,9925	0,9917	0,9917	0,9917	0,9907
SOC: Psychiatrische Erkrankungen					
<i>PT: Angst (jeglicher Schweregrad)</i>	_b	_b	_b	_b	_b
<i>PT: Angst (CTCAE-Grad 1-2)</i>	_b	_b	_b	_b	_b
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
<i>PT: Neutropenie (CTCAE-Grad 1-2)</i>	_b	_b	_b	_b	_b

Endpunkt	Merkmal (Interaktion; p-Wert) ^a				
	Alter	Geschlecht	ECOG PS	Geografische Region	Zytogenetisches Risikoprofil
<i>PT: Febrile Neutropenie (jeglicher Schweregrad)</i>	0,5254	0,6574	0,8235	0,8681	0,3536
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (jeglicher Schweregrad)	0,5504	0,7061	0,6481	0,3893	0,9056
<i>PT: Sepsis (schwerwiegend)</i>	_b	_b	_b	_b	_b
SMQ QT-Verlängerung					
SMQ QT-Verlängerung (jeglicher Schweregrad)	0,7350	0,5917	0,9902	0,1796	0,6959
SMQ Blutungen					
SMQ Blutungen (jeglicher Schweregrad)	0,0162	0,9846	0,0155	0,0523	0,7591
<p>a: Die p-Werte der Interaktionstests für Ereigniszeit-Analysen basieren auf dem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppenvariable sowie dem Interaktionsterm Subgruppenvariable*Behandlung als Kovariablen, die p-Werte für die dichotomen Endpunkte wurden mittels Test für Heterogenität basierend auf den RR in den Subgruppen mittels Cochran's Q-Statistik berechnet.</p> <p>b: p-Wert wird aufgrund von zu wenigen Patienten/ Ereignissen nicht berechnet.</p> <p>p-Werte < 0,05 sind fett geschrieben.</p> <p>CR: Komplettes Ansprechen; CRF: Case Report Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; INR: International Normalised Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>					

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt

dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Für keines der Merkmale zeigte sich hinsichtlich der Mortalität, des kompletten Ansprechens oder der Transfusionsunabhängigkeit ein Signal für eine mögliche Effektmodifikation.

Hinsichtlich der UE zeigten sich vereinzelt Signale für eine Effektmodifikation. Bezüglich der Gesamtrate UE mit dem CTCAE-Grad 5 zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal ECOG PS. Für die spezifischen UE zeigte sich hinsichtlich der SMQ Blutungen eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter und ECOG PS. Die Subgruppenergebnisse sind in Tabelle 4-38 aufgeführt.

Tabelle 4-38: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population

	Glasdegib + LDAC	LDAC	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	
Gesamtrate UE CTCAE-Grad 5			
ECOG PS (p = 0,0050)			
0/ 1	14/35 (40,0)	6/20 (30,0)	0,77 [0,28; 2,12] 0,6164
2	8/40 (20,0)	10/16 (62,5)	0,14 [0,05; 0,40] <0,0001
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

	Glasdegib + LDAC	LDAC	HR [95 %-KI] p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	
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

Es zeigte sich für den Endpunkt Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad 5 eine Effektmodifikation durch das Merkmal ECOG PS. Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG PS von 0 oder 1 als auch in der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG PS von 2 zeigte das HR Effekte zugunsten von Glasdegib + LDAC, wobei aber der Effektschätzer ausschließlich in der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG PS von 2 statistisch signifikant war (HR [95 %-KI]: 0,14 [0,05; 0,40]; $p < 0,0001$).

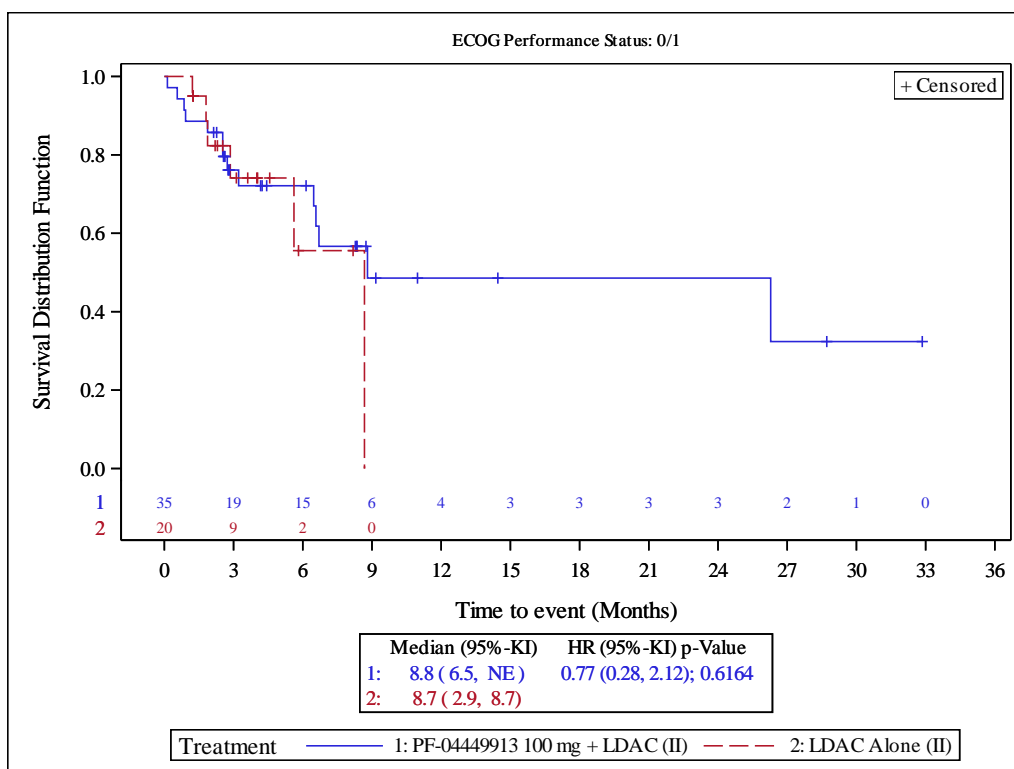


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtrate UE CTCAE-Grad 5 (Subgruppe ECOG PS = 0/1) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population

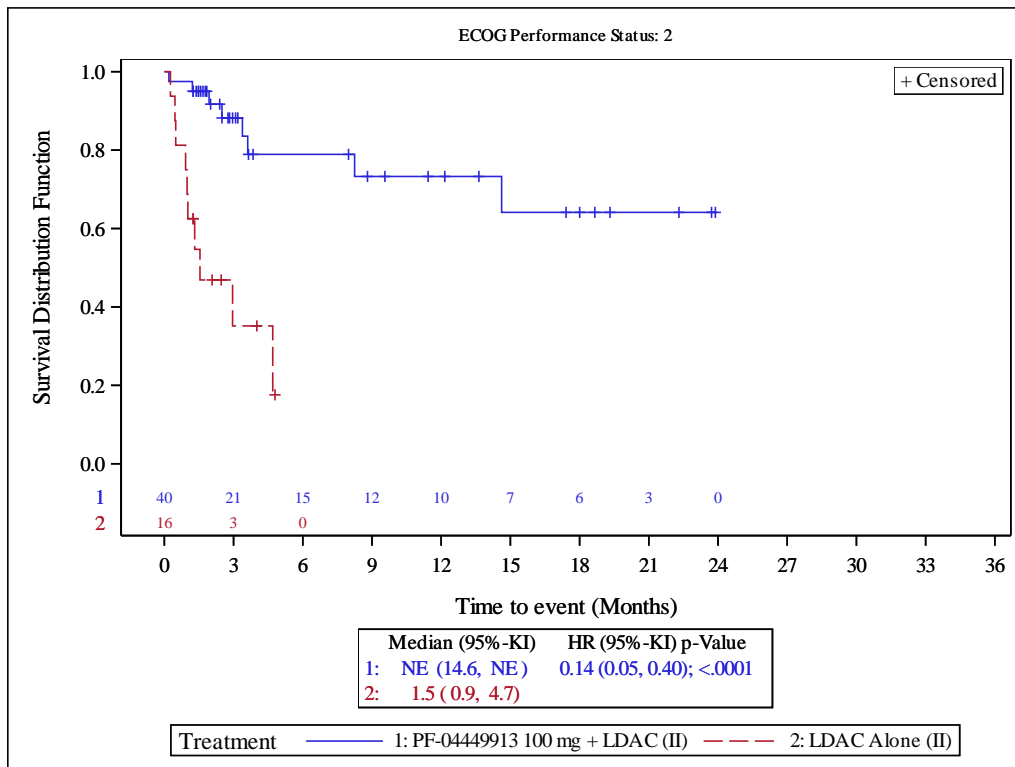


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtrate UE CTCAE-Grad 5 (Subgruppe ECOG PS = 2) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population

Für das SMQ Blutungen zeigte sich jeweils eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und ECOG PS. Bezüglich des Alters zeigte die Subgruppe der unter 75-jährigen Patienten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Glasdegib + LDAC (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,13; 0,79]; $p = 0,0085$), während es in der Subgruppe der über 75-jährigen Patienten keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied gab. Bezüglich des ECOG PS ergab sich in der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG PS von 2 ein statistisch signifikanter Vorteil von Glasdegib + LDAC (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,15; 0,73]; $p = 0,0040$), während es in der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG PS von 0 oder 1 keinen statistisch signifikanten Unterschied gab.

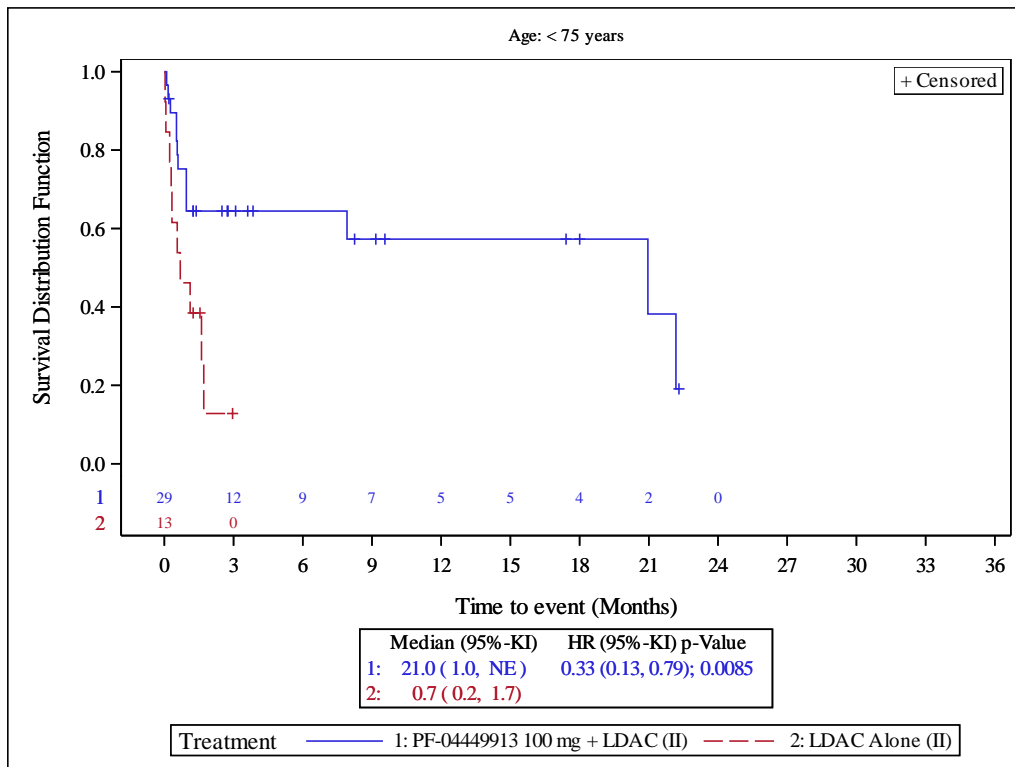


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve SMQ Blutungen (Subgruppe Alter < 75 Jahre) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population

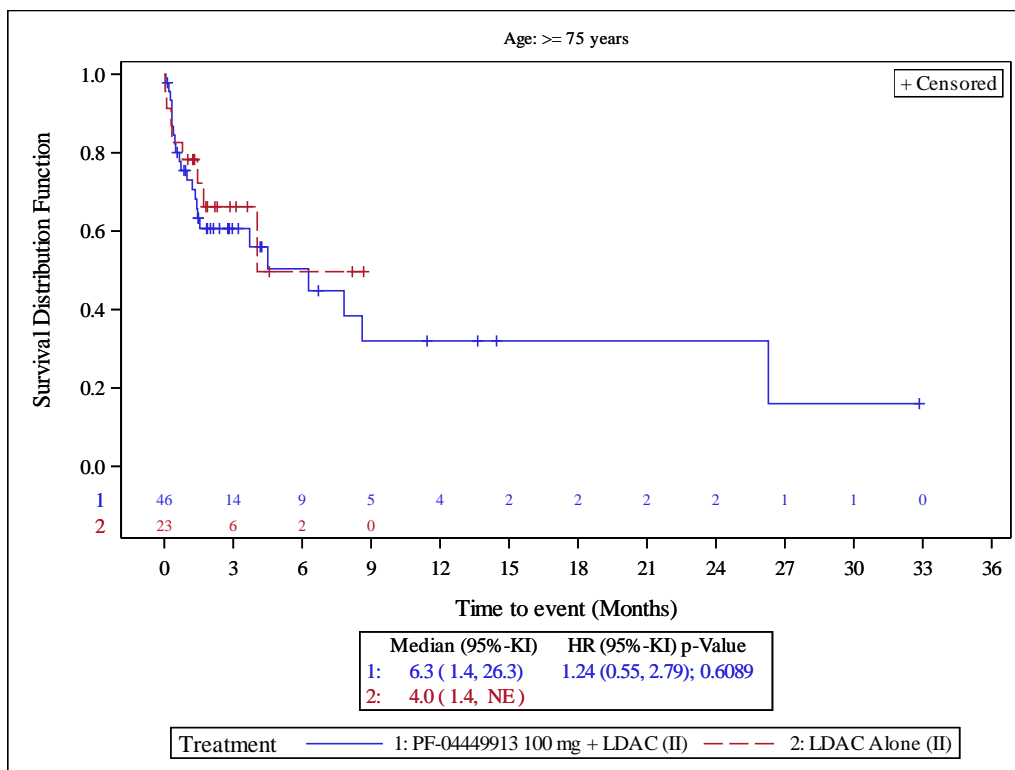


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve SMQ Blutungen (Subgruppe Alter ≥ 75 Jahre) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population

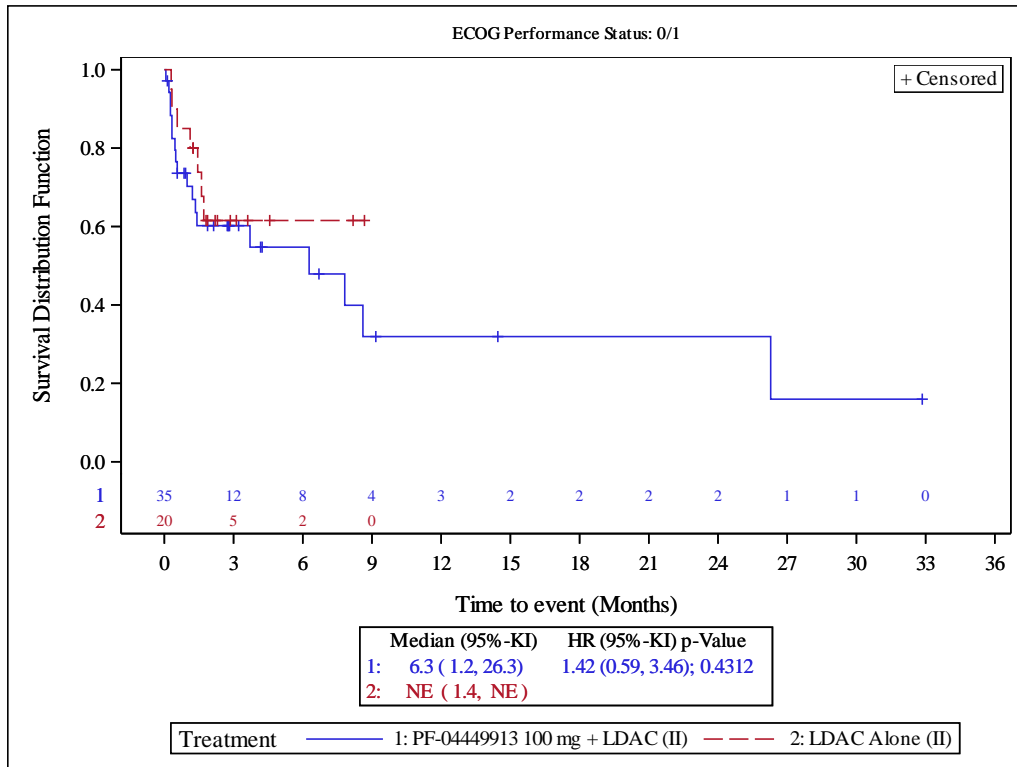


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve SMQ Blutungen (Subgruppe ECOG PS = 0/1) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population

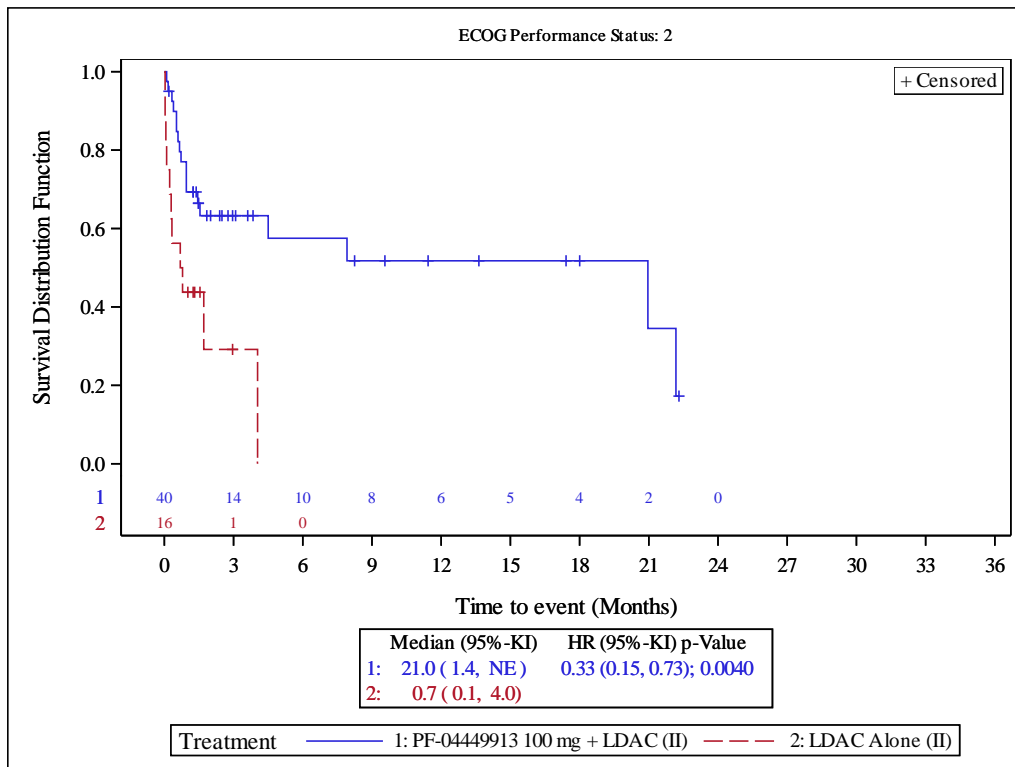


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve SMQ Blutungen (Subgruppe ECOG PS 2) aus B1371003, P2 Unfit – AML-Safety-Population

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-39: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quelle
B1371003 (NCT01546038), P2 Unfit	Studienbericht (44) Zusatzauswertungen (55) Publikation (42) Registereinträge (5, 41, 43)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-41: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß 4.3.2.2.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Auf Basis des Orphan Drug Status gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Glasdegib in Kombination mit LDAC zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen, durch die Zulassung, die durch die EU Kommission am 26.06.2020 vergeben wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V, als belegt. Zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird im Folgenden die Aussagekraft der Nachweise beurteilt.

Für die Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie B1371003, einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-Ib/II-Studie herangezogen. Die Studie B1371003, P2 Unfit ist nach § 5 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA der Evidenzstufe Ib (randomisierte klinische Studie) zuzuordnen (9). Das Verzerrungspotenzial der Studie B1371003, P2 Unfit wird als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die aus der Studie B1371003, P2 Unfit extrahierte Population umfasste erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen. Diese entspricht der Zielpopulation von Glasdegib gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet und ist sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika als auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Kriterien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Verträglichkeit im Rahmen der Nutzenbewertung von Glasdegib herangezogen wurden und für die Ableitung des Zusatznutzens verwendet wurden, sind patientenrelevant. Die Endpunkte wurden mittels valider Instrumente erhoben und unter Verwendung adäquater Methoden analysiert.

In der Gesamtaussage ist auf der Basis der Ergebnisse der Studie B1371003, P2 Unfit die Ableitung eines **Hinweises** auf einen Zusatznutzen möglich.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen

Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Glasdegib + LDAC erfolgt unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit, die im vorliegenden Modul 4 anhand verschiedener Endpunkte operationalisiert wurden. Dabei werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
 - OS
- Morbidität
 - CR
 - Transfusionsunabhängigkeit
- Sicherheit
 - UE (jeglichen Schweregrades)
 - UE differenziert nach Schweregrad
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - Abbrüche wegen UE
 - Spezifische UE:
 - QT-Verlängerung (SMQ)
 - Febrile Neutropenie (PT)

- Infektionen (SOC)
- Blutungen (SMQ)
- Weitere UE auf Basis der Häufigkeit und der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen

Die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Glasdegib + LDAC zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen, erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellten Ergebnisse. In der nachfolgenden Tabelle 4-51 werden die Ergebnisse für jeden patientenrelevanten Endpunkt zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzens anhand dieser Ergebnisse bestimmt.

Tabelle 4-51: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt	Glasdegib + LDAC vs. LDAC Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
OS	75,6 % vs. 92,1 % 8,3 Monate vs. 4,3 Monate HR: 0,46 [0,30; 0,72]; 0,0004	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Morbidität		
CR	17,9 % vs. 2,6 % RR: 7,10 [0,89; 56,83]; 0,0235	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar
Transfusionsunabhängigkeit	≥ 8 Wochen: 28,2 % vs. 5,3 % RR: 5,17 [1,25; 21,41]; 0,0056 ≥ 12 Wochen: 23,1 % vs. 5,3 % RR: 4,27 [1,02; 17,86]; 0,0214 ≥ 16 Wochen: 20,5 % vs. 5,3 % RR: 3,82 [0,91; 16,08]; 0,0396 ≥ 20 Wochen: 20,5 % vs. 5,3 % RR: 3,82 [0,91; 16,08]; 0,0396 ≥ 24 Wochen: 17,9 % vs. 0,0 % RR: nicht berechenbar; 0,0067	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß gering
Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)		
UE	100,0 % vs. 100,0 % HR: 0,85 [0,56; 1,27]; 0,3641	Zusatznutzen nicht belegt
Nicht schwere UE: CTCAE-Grad 1-2	97,3 % vs. 97,2 % HR: 0,92 [0,61; 1,40]; 0,6828	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE: CTCAE-Grad 3-4	89,3 % vs. 94,4 % HR: 0,88 [0,57; 1,35]; 0,5349	Zusatznutzen nicht belegt
CTCAE-Grad 5	29,3 % vs. 44,4 % HR: 0,36 [0,18; 0,73]; 0,0031	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß erheblich

Endpunkt	Glasdegib + LDAC vs. LDAC Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SUE	78,7 % vs. 77,8 % HR: 0,95 [0,60; 1,51]; 0,8374	Zusatznutzen nicht belegt
UE, die zum Therapieabbruch (alle Medikamente) führten	30,7 % vs. 47,2 % HR: 0,41 [0,21; 0,80]; 0,0072	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Spezifische unerwünschte Ereignisse^b		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (jeglichen Schweregrades)/ PT: Sepsis (schwerwiegende UE)	SOC: 61,3 % vs. 55,6 % HR: 0,90 [0,52; 1,54]; 0,6916 PT: 4,0 % vs. 13,9 % HR: 0,22 [0,05; 0,92]; 0,0237	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß gering
SMQ Blutungen (jeglichen Schweregrades)	48,0 % vs. 50,0 % HR: 0,72 [0,40; 1,30]; 0,2728	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems/ PT: Neutropenie (nicht schwere UE) PT: Febrile Neutropenie (jeglichen Schweregrades)	4,0 % vs. 11,1 % HR: 0,12 [0,02; 0,72]; 0,0072 34,7 % vs. 25,0 % HR: 1,25 [0,58; 2,69]; 0,5682	
SMQ QT-Verlängerung (jeglichen Schweregrades)	20,0 % vs. 11,1 % HR: 1,37 [0,44; 4,29]; 0,5808	
SOC: Untersuchungen/ PT: INR erhöht (nicht schwere UE)	2,7 % vs. 13,9 % HR: 0,16 [0,03; 0,85]; 0,0144	
SOC: Psychiatrische Erkrankungen/ PT: Angst (nicht schwere UE)	1,3 % vs. 11,1 % HR: 0,12 [0,01; 1,04]; 0,0210	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts/ PT: Übelkeit (nicht schwere UE)	36,0 % vs. 11,1 % HR: 2,92 [1,02; 8,39]; 0,0365	

Endpunkt	Glasdegib + LDAC vs. LDAC Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SOC: Erkrankungen des Nervensystems (jeglichen Schweregrades)/ PT: Geschmacksstörungen (nicht schwere UE)	SOC: 52,0 % vs. 19,4 % HR: 2,69 [1,26; 5,76]; 0,0076 PT: 24,0 % vs. 2,8 % HR: 8,26 [1,10; 62,23]; 0,0143	
<p>a: Für die Ereigniszeitanalysen (Mortalität und unerwünschte Ereignisse) wurde das HR mit 95 %-KI mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (stratifiziert nach IVRS-basiertem zytogenetischem Risikoprofil) angegeben, der p-Wert wurde anhand des stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet. Für die dichotomen Endpunkte (komplettes Ansprechen und Transfusionsunabhängigkeit) wurden jeweils das stratifizierte RR inkl. 95 %-KI sowie der p-Wert des CMH-Tests angegeben.</p> <p>b: Als spezifische UE gelten Infektionen (SOC), Blutungen (SMQ), QT-Verlängerung (SMQ) und Febrile Neutropenie (PT) (Auswahl dieser UE siehe Abschnitt 4.2.5.2) sowie alle bei der Betrachtung der UE (jeweils in den Kategorien UE, nicht schwere UE, schwere UE und SUE) auf SOC/ PT-Ebene häufig aufgetretenen UE mit signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: Komplettes Ansprechen; 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; OS: Gesamtüberleben; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Im Folgenden werden nun die Ergebnisse der Nutzendimensionen der in Tabelle 4-51 dargestellten Endpunkte diskutiert und das jeweilige Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung begründet. Die hier genannten Endpunkte sind patientenrelevant.

Das Ausmaß des Zusatznutzens je Endpunkt gilt für die Patientenpopulation mit Zusatznutzen, d. h. für erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen.

Die AML ist eine maligne, heterogene Neoplasie des blutbildenden Systems, die durch einen raschen und prognostisch sehr ungünstigen Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist (56). Charakteristisch für diese seltene Erkrankung ist eine erhöhte Proliferation undifferenzierter myeloider Vorläuferzellen (Myeloblasten), die zu einer Verdrängung der gesunden Blutzellen und damit zu einer Störung der normalen Hämatopoese führt (14). Aufgrund der hohen Proliferationsraten entwickelt sich die AML rasant, sodass diese Erkrankung unbehandelt in der Regel innerhalb von Wochen bis wenigen Monaten zum Tod der betroffenen Patienten führt und daher mit einer hohen Mortalität assoziiert ist (56). Die Überlebensraten älterer, für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht infrage kommender Patienten im Zusammenhang mit den verfügbaren Therapieoptionen sind im Allgemeinen schlecht. Das mittlere Gesamtüberleben mit LDAC beträgt etwa 5 Monate (57). Weder Azacitidin noch Decitabin haben einen statistisch signifikanten Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben gegenüber LDAC als Monotherapie gezeigt (10, 11, 17).

Glasdegib wurde am 16.10.2017 als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ausgewiesen (Orphan Designation, EU/3/17/1923) (2, 4). Die Ausweisung eines Arzneimittels als Orphan Drug berücksichtigt neben der Seltenheit auch den Schweregrad der Erkrankung sowie den Mangel an effektiven Behandlungsoptionen. Daher impliziert bereits die Orphan Designation von Glasdegib den hohen Bedarf an neuen, alternativen bzw. zusätzlichen Therapieoptionen im zugrundeliegenden Indikationsgebiet. Für AML-Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen, besteht durch die ungünstige Prognose, die hohe Mortalität und die limitierten Behandlungsoptionen ein klarer Mangel und hoher therapeutischer Bedarf an effektiven Therapieoptionen, die das Gesamtüberleben verlängern, die Lebensqualität des Patienten verbessern und dabei ein tolerierbares bzw. kontrollierbares Sicherheitsprofil aufweisen (58).

Durch die Gabe des Hedgehog-Inhibitors Glasdegib in Kombination mit LDAC steht nun eine neue Behandlungsoption für erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen, zur Verfügung.

Mortalität

Das OS, definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Versterbens, unabhängig von der Todesursache, zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit als harter patientenrelevanter Endpunkt und ist wegen seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten unbestritten patientenrelevant. Die Verlängerung des Überlebens des Patienten stellt bei der AML das wichtigste Therapieziel dar, da die Patienten unbehandelt nach nur wenigen Wochen versterben (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.2) (6-9). Dies gilt besonders für AML-Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen.

In der Studie B1371003, P2 Unfit beträgt das OS bei AML-Patienten unter Behandlung mit Glasdegib + LDAC im Median 8,3 Monate, während die AML-Patienten unter LDAC-Behandlung im Median nur 4,3 Monate überlebten (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,30; 0,72]; $p = 0,0004$). Diese signifikante Verlängerung des OS der Patienten unter Glasdegib + LDAC um 4 Monate entspricht nahezu einer Verdopplung des medianen Überlebens im Vergleich zu Patienten unter LDAC-Therapie. Die Überlebenschancen unter Glasdegib + LDAC betrug nach einem Jahr 39,4 % gegenüber 8,4 % unter LDAC.

Die Robustheit dieses signifikanten Ergebnisses zeigte sich konsistent über alle durchgeführten Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen hinweg.

Keine der alternativ verfügbaren nicht intensiven Therapieoptionen (Decitabin oder Azacitidin) konnte bisher eine solche signifikante Verbesserung des OS bei Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen, gegenüber LDAC alleine zeigen (10, 11). Somit stellt die gezeigte erhebliche Verlängerung der Lebensdauer durch Glasdegib + LDAC gegenüber LDAC eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für die Kategorie Mortalität ergibt sich damit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.**

Morbidität

Komplettes Ansprechen

Ein CR erreichte unter Glasdegib + LDAC mit 17,9 % der Patienten ein deutlich größerer Anteil als unter LDAC mit nur 2,6 % der Patienten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0235$). Die Robustheit des Ergebnisses zeigte sich konsistent über die durchgeführten Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen hinweg.

Das CR umfasst per Definition neben der Reduktion der Blasten auf < 5 % im Knochenmark die Regeneration der Thrombozyten und Neutrophilen im peripheren Blut sowie die Unabhängigkeit von Transfusionen. Das CR geht somit mit einem Rückgang krankheitsspezifischer Symptome einher, die sich aus Neutropenie und Thrombozytopenie (Infektionsrisiko, Blutungsrisiko) sowie aus der Infiltration des Knochenmarks mit Blasten (z. B. Knochen- und Gelenkschmerzen) ergeben. Der Vorteil im CR, der durch die Behandlung von Glasdegib + LDAC erreicht wird, ist daher auch direkt für den Patienten spürbar.

Auch die das CR unterstützenden Endpunkte CR/CRi und CRc konnten den Vorteil der Glasdegib + LDAC-Behandlung hinsichtlich des Erreichens eines CR bestätigen.

Der Effekt des CR ist statistisch signifikant, lässt sich jedoch anhand der Matrix des IQWiG zur Feststellung des Ausmaßes nicht quantifizieren.

Somit ergibt sich für den Endpunkt CR ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Transfusionsunabhängigkeit

Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit ist definiert durch den Zeitraum, in dem ein Patient keine Transfusionen erhielt. Es werden die Zeiträume $\geq 8, 12, 16, 20$ und 24 Wochen dargestellt. Ergänzend dazu wurden die Transfusionsraten, d. h. die Anzahl der transfundierten Einheiten, die ein Patient pro Monat erhielt, dargestellt.

Unter der Behandlung mit Glasdegib + LDAC erreichten Patienten auch häufiger als unter LDAC alleine eine langfristige Transfusionsfreiheit von mindestens 8 Wochen (28,2 % vs. 5,3 %; $p = 0,0056$). Diese konnte häufig auch deutlich länger erhalten bleiben: unter der Behandlung von Glasdegib + LDAC waren statistisch signifikant mehr Patienten über einen Zeitraum von mindestens 24 Wochen transfusionsunabhängig als unter LDAC-Behandlung (17,9 % gegenüber 0,0 %; $p = 0,0067$). Die Robustheit dieses Ergebnisses bestätigte sich auch in den Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen. Zudem wiesen die Patienten unter Glasdegib + LDAC-Behandlung verminderte Transfusionsraten auf im Vergleich zu Patienten unter LDAC-Behandlung (Mittelwert der Transfusionsrate pro Monat: 4,83 unter Glasdegib + LDAC gegenüber 8,07 unter LDAC alleine). Generell war der Bedarf an Transfusionen bei Patienten mit CR geringer als bei Patienten ohne CR (1,65 Transfusionen pro Monat bei Patienten mit CR gegenüber 6,54 bei Patienten ohne CR). Auch bei Patienten, die kein CR erreicht haben, war der Transfusionsbedarf im Mittel im Glasdegib + LDAC-Arm deutlich geringer als im LDAC-Arm (5,54 vs. 8,28 Transfusionen pro Monat).

AML-Patienten erhalten zur Linderung ihrer Symptome bzw. der Vorbeugung oder Behandlung von Blutungskomplikationen häufig Transfusionen. Schon eine Transfusionsunabhängigkeit von 8 Wochen (RR: 5,17 [1,25; 21,41]; $p = 0,0056$) stellt für Patienten in der Zielpopulation mit einem durchschnittlichen Überleben von wenigen Monaten eine relevante Verbesserung der Lebensqualität dar. Der Patient muss weniger Zeit im Krankenhaus bzw. ambulanten Versorgungseinrichtungen verbringen und transfusionsbedingte Komplikationen werden vermieden. Aufgrund der hier dargestellten Überlegenheit der Behandlung mit Glasdegib + LDAC ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Zusammenfassung der Kategorie Morbidität

Somit liegt durch die in den Endpunkten CR und Transfusionsunabhängigkeit für Glasdegib + LDAC im Vergleich zu LDAC erreichte deutliche, spürbare Linderung der Erkrankung ein **Hinweis auf einen mindestens geringen Zusatznutzen** vor.

Sicherheit

Gesamtraten UE

Die Vermeidung von Nebenwirkungen zählt zu den gemäß AM-NutzenV festgelegten Kriterien zur Feststellung eines Zusatznutzens (8, 9). Um den sehr unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den beiden Studienarmen Rechnung zu tragen, wurden TTE-Analysen durchgeführt.

Die Behandlung mit Glasdegib + LDAC führte zu einer statistisch signifikanten Verringerung von UE CTCAE-Grad 5 – UE, die zum Tod führen – gegenüber LDAC (29,3 % gegenüber 44,4 %; HR [95 %-KI]: 0,36 [0,18; 0,73]; $p = 0,0031$). Ebenso zeigte sich gegenüber LDAC alleine eine statistisch signifikante Verringerung der UE, die zum Therapieabbruch aller Medikamente führten (30,7 % gegenüber 47,2 %; HR [95 %-KI]: 0,41 [0,21; 0,80]; $p = 0,0072$). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten diese Ergebnisse. Es ergibt sich somit für den Endpunkt UE CTCAE-Grad 5 ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**, während der Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch aller Medikamente führten, einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** liefert.

Für die Gesamtraten der UE, der nicht schweren UE (CTCAE-Grad 1-2), der schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) und der SUE zeigen sich hingegen keine Unterschiede zwischen der Behandlung mit Glasdegib + LDAC und der Behandlung mit LDAC. Auch die Sensitivitätsanalysen bestätigten die Ergebnisse.

Spezifische UE

In der Studie B1371003, P2 Unfit wurden keine UE von besonderem Interesse präspezifiziert. Die Auswahl spezifischer UE erfolgte daher auf Basis patientenrelevanter Symptome in der AML und vom EUnetHTA als in der Indikation AML bzw. spezifisch für die eingesetzten Wirkstoffe besonders relevant benannten UE (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Als solche wurden Infektionen (SOC), Blutungen (SMQ), Febrile Neutropenie (PT) und QT-Verlängerung (SMQ) identifiziert.

Infektionen traten über alle Schweregrade hinweg bei 61,3 % der Patienten im Glasdegib + LDAC-Arm und bei 55,6 % im LDAC-Arm auf. Mehrheitlich handelte es sich dabei um schwere (CTCAE-Grad 3-5) und schwerwiegende Ereignisse. Infektionen waren auch das häufigste UE, das zum Therapieabbruch führte. Zwischen den Behandlungsarmen zeigte sich für die Gesamtraten der Infektionen jedoch unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen kein Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,90 [0,52; 1,54] $p = 0,6916$). Ein signifikanter Vorteil für Glasdegib + LDAC zeigte sich hingegen bei der schwerwiegenden Sepsis (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,05; 0,92] $p = 0,0237$) – aus der Verringerung dieses schwerwiegenden Symptoms, das lebensbedrohlich und mit Hospitalisierungen verbunden ist, ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Blutungen jeglichen Schweregrades traten bei 48,0 % der Patienten im Glasdegib + LDAC-Arm und bei 50 % der Patienten im LDAC-Arm auf – es zeigte sich für die Gesamtrate der Blutungen kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,40; 1,30] $p = 0,2728$).

Febrile Neutropenien traten bei 34,7 % der Patienten im Glasdegib + LDAC-Arm und 25 % im LDAC-Arm auf, alle mit hohem Schweregrad (CTCAE-Grad 3-5) und überwiegend schwerwiegend. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungsdauern zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,25 [0,58; 2,69] $p = 0,5682$). Insgesamt konnte für Neutropenien aller Schweregrade kein Vor- oder Nachteil der Behandlung von Glasdegib + LDAC gegenüber LDAC festgestellt werden, ein **signifikanter Vorteil** zeigte sich bei Neutropenien der leichten Schweregrade (CTCAE-Grad 1-2) (HR [95 %-KI]: 0,12 [0,02; 0,72]; $p = 0,0072$).

UE der SMQ QT-Verlängerung traten bei 20 % der Patienten im Interventionsarm und bei 11,1 % der Patienten im Kontrollarm auf. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungsdauer ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,37 [0,44; 4,29] $p = 0,5808$).

Bei Betrachtung der UE auf SOC-/ PT-Ebene ergaben sich insgesamt nur für wenige UE signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, keines davon mit hohem Schweregrad (CTCAE-Grad 3-5).

Signifikante Unterschiede zugunsten von Glasdegib + LDAC ergaben sich für den PT INR erhöht (Grad 1-2: HR [95 %-KI]: 0,16 [0,03; 0,85]; $p = 0,0144$) und für den PT Angst (Grad 1-2: HR [95 %-KI]: 0,12 [0,01; 1,04]; $p = 0,0210$).

Signifikante Unterschiede zuungunsten von Glasdegib + LDAC ergaben sich für leichte Übelkeit (Grad 1-2: HR [95 %-KI]: 2,92 [1,02; 8,39]; $p = 0,0365$) und Geschmacksstörungen (Grad 1-2: HR [95 %-KI]: 8,26 [1,10; 62,23]; $p = 0,0143$). Der Effekt in dem PT Geschmacksstörungen spiegelt sich auch bei Betrachtung der zugehörigen SOC Erkrankungen des Nervensystems wider (HR [95 %-KI]: 2,69 [1,26; 5,76] $p = 0,0076$).

Somit ist besonders hervorzuheben, dass die Add-on-Therapie mit Glasdegib zu LDAC im Vergleich zur alleinigen Gabe von LDAC nur wenige signifikante Unterschiede hinsichtlich

des Auftretens spezifischer unerwünschter Ereignisse zeigt. Die Unterschiede, die bestehen, zeigen jedoch überwiegend einen Vorteil der Kombinationstherapie Glasdegib + LDAC. Für spezifische UE wird daher ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

Zusammenfassung der Kategorie Sicherheit

Insgesamt ergibt sich daher in der Kategorie Sicherheit aufgrund des sehr guten Sicherheitsprofils und nur weniger signifikanter Unterschiede im Vergleich zu LDAC ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Glasdegib im Vergleich zu LDAC.

Zusatznutzen in der Gesamtschau:

Durch Glasdegib steht eine gut verträgliche Therapiemöglichkeit zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen, zur Verfügung.

Die Therapie mit Glasdegib + LDAC ermöglicht eine bisher nicht erreichte erhebliche Verlängerung der Lebensdauer. Durch diese annähernde Verdopplung des Gesamtüberlebens liegt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** vor. Gleichzeitig wurden dabei wesentliche Symptome der AML verringert, was sich unter anderem durch die geringeren Transfusionsraten zeigt. Unter der Behandlung mit Glasdegib + LDAC erreichten Patienten auch häufiger als unter LDAC alleine eine langfristige Transfusionsfreiheit von mindestens 8 Wochen. Diese konnte auch deutlich länger bis mindestens 6 Monate erhalten bleiben. Dadurch gewinnt der Patient wertvolle Zeit, die er zuhause verbringen kann. Somit liegt durch die in den Endpunkten CR und Transfusionsunabhängigkeit für Glasdegib + LDAC im Vergleich zu LDAC erreichte deutliche, spürbare Linderung der Erkrankung ein **Hinweis auf einen mindestens geringen Zusatznutzen** vor. Obwohl es sich bei Glasdegib um eine Add-on-Therapie zu LDAC handelt, konnten nur wenige Unterschiede hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden; es ergab sich kein Zusatzschaden durch Glasdegib. Der Patient gewinnt somit wertvolle Lebenszeit. Aufgrund des sehr guten Sicherheitsprofils von Glasdegib im Vergleich zur alleinigen Gabe von LDAC liegt daher ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Insgesamt ergibt sich somit eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Es wird daher ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Daurismo® (Glasdegib) 25/100 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2020.
2. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Public summary of opinion on orphan designation. EMA/623187/2017. 2018.
3. Europäische Gemeinschaft. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.01.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 2019/1243 des Europäischen Parlaments und des Rates (ABl. L 198 vom 25.07.2019, S. 241–344) vom 20. Juni 2019.
4. Europäische Kommission (EC). Durchführungsbeschluss der Kommission vom 26.6.2020 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Daurismo - Glasdegib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2020.
5. ClinicalTrials.gov. A Study To Evaluate PF-04449913 With Chemotherapy In Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. 2020.
6. Kompetenznetz Leukämien. Akute myeloische Leukämie (AML). 2017. Verfügbar unter: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/aml/>. [Zugriff am: 05.05.2020]
7. Röllig C, Beelen, D. W., Braess, J., Greil, R., Niederwieser, D., Passweg, J., Reinhardt, D., Schlenk, R.F. DGHO Leitlinie Akute Myeloische Leukämie (AML) - Stand: Oktober 2019.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0. 2017.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 16. November 2019.
10. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291-9.
11. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2670-7.
12. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*. 2006;94(4):451-5.
13. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-74.

14. Dohner 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):424-47.
15. Kumar CC. Genetic abnormalities and challenges in the treatment of acute myeloid leukemia. *Genes & cancer*. 2011;2(2):95-107.
16. Brandts C, Kim A, Serve H. Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen - Wissenswerte Informationen rund um die AML für Patienten und Angehörige. Kompetenznetz Leukämien. 2017.
17. Stone A, Zukerman T, Flaishon L, Yakar RB, Rowe JM. Efficacy outcomes in the treatment of older or medically unfit patients with acute myeloid leukaemia: A systematic review and meta-analysis. *Leukemia Research*. 2019;82:36-42.
18. Dombret H, Itzykson R. How and when to decide between epigenetic therapy and chemotherapy in patients with AML. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):45-53.
19. Ferrara F, Lessi F, Vitagliano O, Birkenghi E, Rossi G. Current Therapeutic Results and Treatment Options for Older Patients with Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *Cancers*. 2019;11(2):224.
20. 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):4642-9.
21. Marcucci G, Mrózek K, Ruppert AS, Archer KJ, Pettenati MJ, Heerema NA, et al. Abnormal cytogenetics at date of morphologic complete remission predicts short overall and disease-free survival, and higher relapse rate in adult acute myeloid leukemia: results from cancer and leukemia group B study 8461. *J Clin Oncol*. 2004;22(12):2410-8.
22. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006;108(2):419-25.
23. Ma E, Bonthapally V, Chawla A, Lefebvre P, Swords R, Lafeuille M-H, et al. An Evaluation of Treatment Patterns and Outcomes in Elderly Patients Newly Diagnosed With Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Analysis of Electronic Medical Records From US Community Oncology Practices. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2016;16(11):625-36.e3.
24. Deckert AL, Gheihman G, Nissim R, Chung C, Schimmer AD, Zimmermann C, et al. The importance of meaningful activity in people living with acute myeloid leukemia. *Leukemia research*. 2018;67:86-91.
25. Bundesärztekammer. Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) - Aufgestellt gemäß §§ 12a und 18 Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut. 2017.
26. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2014;311(13):1317-26.
27. onmeda.de. Bluttransfusion: Risiken. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onmeda.de/behandlung/bluttransfusion-risiken-5927-6.html>. [Zugriff am: 05.05.2020]
28. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev*. 2007;21(6):327-48.

29. Goubran H, Sheridan D, Radosevic J, Burnouf T, Seghatchian J. Transfusion-related immunomodulation and cancer. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(3):336-40.
30. Reil A, Bux J. Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz. *Dtsch Arztebl International.* 2007;104(15):A-1018.
31. Jahn-Jochem H. Sicherheit von Blutprodukten Teil 2 – Unerwünschte Wirkungen von Bluttransfusionen. *Bayerisches Ärzteblatt* 3/2003. 2003.
32. Gavillet M, Noetzli J, Blum S, Duchosal MA, Spertini O, Lambert JF. Transfusion independence and survival in patients with acute myeloid leukemia treated with 5-azacytidine. *Haematologica.* 2012;97(12):1929-31.
33. He J, Xiu L, De Porre P, Dass R, Thomas X. Decitabine reduces transfusion dependence in older patients with acute myeloid leukemia: results from a post hoc analysis of a randomized phase III study. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(4):1033-42.
34. Ovlisen AK, Oest A, Bendtsen MD, Baech J, Johansen P, Lynggaard LS, et al. Stringent or nonstringent complete remission and prognosis in acute myeloid leukemia: a Danish population-based study. *Blood Adv.* 2018;2(5):559-64.
35. Ramos F, Thepot S, Pleyer L, Maurillo L, Itzykson R, Bargay J, et al. Azacitidine frontline therapy for unfit acute myeloid leukemia patients: clinical use and outcome prediction. *Leuk Res.* 2015;39(3):296-306.
36. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324). Zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202.
37. Klepin HD. Definition of Unfit for Standard Acute Myeloid Leukemia Therapy. *Current hematologic malignancy reports.* 2016;11(6):537-44.
38. 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):4287-94.
39. 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.
40. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Mauri SB, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020.
41. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). A Study To Evaluate PF-04449913 With Chemotherapy In Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. 2012.
42. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, Fiedler W, Smith BD, Robak T, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* 2019;33(2):379-89.
43. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 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. 2017.
44. Pfizer Inc. Full Clinical Study Report B1371003: 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. 2017.
45. Kraywinkel K, Spix C. Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland. *Der Onkologe.* 2017;23(7):499-503.

46. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113(18):4179-87.
47. Kompetenznetz Leukämien. Häufigkeit von Leukämien in Deutschland. 2015. Verfügbar unter: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/epidemiologie/>. [Zugriff am: 05.05.2020]
48. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. 2019 (12. Ausgabe).
49. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107(9):3481-5.
50. Southam CM, Craver LF, Dargeon HW, Burchenal JH. A study of the natural history of acute leukemia with special reference to the duration of the disease and the occurrence of remissions. *Cancer*. 1951;4(1):39-59.
51. Juliusson G, Lazarevic V, Horstedt AS, Hagberg O, Hoglund M. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood*. 2012;119(17):3890-9.
52. 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):1090-8.
53. Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010;116(22):4422-9.
54. 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):997-9.
55. Pfizer Deutschland GmbH. Zusatzanalysen zur Studie B1371003. 2020.
56. Deschler B, Lubbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006;107(9):2099-107.
57. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer*. 2007;109(6):1114-24.
58. Aberger F, Hutterer E, Sternberg C, Del Burgo PJ, Hartmann TN. Acute myeloid leukemia - strategies and challenges for targeting oncogenic Hedgehog/GLI signaling. *Cell Commun Signal*. 2017;15(1):8.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-53 (Anhang): Suchstrategie EMBASE Classic + EMBASE 1947 bis heute: 22.06.2020

Datenbankname	EMBASE Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	22.06.2020	
Zeitsegment	1947 to 2020 June 19	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (12)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Glasdegib/	236
2	Glasdegib.mp.	245
3	Daurismo.mp.	11
4	exp PF-04449913	236
5	(PF-04449913 or PF04449913 or PF-4449913 or PF4449913).mp.	189
6	1095173-27-5.rn.	219
7	1095173-64-0.rn.	0
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	334
9	random*.tw.	1.555.131
10	placebo*.mp.	465.448
11	double-blind*.tw.	215.406
12	9 or 10 or 11	1.822.580
13	8 and 12	69

Tabelle 4-54 (Anhang): Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis heute: 15.04.2020

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	22.06.2020	
Zeitsegment	1946 to June 19, 2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (12)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Glasdegib.mp.	56
2	Daurismo.mp.	3
3	(PF-04449913 or PF04449913 or PF-4449913 or PF4449913).mp.	22
4	1095173-27-5.rn.	0
5	1095173-64-0.rn	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	62
7	randomi#ed controlled trial.pt. ²⁵	507.996
8	randomi#ed.mp. ²⁵	881.749
9	placebo.mp.	215.560
10	7 or 8 or 9	940.734
11	6 and 10	15

²⁵ Der RCT-Filter nach Wong et al. (12) wurde in den Suchschritten 7 und 8 modifiziert („randomi#ed“, statt „randomized“), um sowohl Publikationen mit der englischen als auch der amerikanischen Schreibweise zu identifizieren.

Tabelle 4-55 (Anhang): Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 15.04.2020

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials May 2020	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.06.2020	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Glasdegib.mp.	50
2	Daurismo.mp.	1
3	(PF-04449913 or PF04449913 or PF-4449913 or PF4449913).mp.	26
	1095173-27-5.mp.	0
4	1 or 2 or 3 or 4	56

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov (CT.gov)
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	22.06.2020
Suchstrategie	Glasdegib OR Daurismo OR PF-04449913 OR PF04449913 OR PF 04449913 OR PF-4449913 OR PF4449913 OR PF 4449913 [intervention]
Treffer	28

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	22.06.2020
Suchstrategie	Glasdegib OR daurismo OR PF-04449913 OR PF04449913 OR "PF 04449913" OR PF-4449913 OR PF4449913 OR "PF 4449913"
Treffer	7

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO) (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	22.06.2020
Suchstrategie	Glasdegib OR Daurismo OR PF-04449913 OR PF04449913 OR PF 04449913 OR PF-4449913 OR PF4449913 OR PF 4449913
Treffer	53 Treffer für 34 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1-1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1-1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-8
ClinicalTrials.gov	28	27 (Laufende Nr. 1-27)	1
EU-CTR	7	6 (Laufende Nr. 28-33)	1
ICTRP	34	33 (Laufende Nr. 34-66)	1
Summe	$\Sigma=69$	$\Sigma=66$	$\Sigma=3$

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00953758	A Study Of PF-04449913 In Select Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953758	A5 Studientyp
(2)	NCT01286467	A Study Of PF-04449913 Administered Alone In Select Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01286467	A5 Studientyp
(3)	NCT01749085	Study To Determine The Effect Of Food And Strong CYP3A4 Enzyme Inhibitor On PF-04449913 Drug Levels. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01749085	A1 Studienpopulation
(4)	NCT01841333	PF-04449913 For Patients With Acute Myeloid Leukemia at High Risk of Relapse After Donor Stem Cell Transplant. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841333	A5 Studientyp
(5)	NCT01842646	Phase II Hedgehog Inhibitor for Myelodysplastic Syndrome (MDS). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842646	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(6)	NCT02038777	A Study Of PF-04449913 In Japanese Patients With Select Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02038777	A4 Endpunkte
(7)	NCT02110342	A Study To Understand How Radiolabelled PF-04449913 Is Taken Up By The Body, Broken Down And Then Removed From The Body. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02110342	A1 Studienpopulation
(8)	NCT02226172	Single-Agent Glasdegib In Patients With Myelofibrosis Previously Treated With Ruxolitinib. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226172	A2 Intervention
(9)	NCT02367456	A Combination Study of PF-04449913 (Glasdegib) and Azacitidine In Untreated MDS, AML and CMML Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367456	A2 Intervention
(10)	NCT02430545	Understanding The Effect Of A Strong CYP3A4 Inducer On Glasdegib Pharmacokinetics. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02430545	A2 Intervention
(11)	NCT03130556	A Study Of Glasdegib In Healthy Volunteers To Establish The Bioequivalence Of The Phase 2 Formulation To The ICH Formulation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03130556	A1 Studienpopulation
(12)	NCT03162900	A Phase 1 Study To Evaluate The Effect Of Glasdegib On The Cardiac Repolarization In Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162900	A2 Intervention
(13)	NCT03226418	Integrating Geriatric Assessment and Genetic Profiling to Personalize Therapy Selection in Older Adults With Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226418	A5 Studientyp
(14)	NCT03270878	Glasdegib Absolute Bioavailability Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03270878	A2 Intervention
(15)	NCT03390296	OX40, Venetoclax, Avelumab, Glasdegib, Gemtuzumab Ozogamicin, and Azacitidine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390296	A2 Intervention
(16)	NCT03415867	Glasdegib in Refractory Patients With Sclerotic Chronic Graft-Versus-Host Disease. ClinicalTrials.gov. 2020	A1 Studienpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03415867	
(17)	NCT03416179	A Study Evaluating Intensive Chemotherapy With or Without Glasdegib or Azacitidine With or Without Glasdegib In Patients With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03416179	A2 Intervention
(18)	NCT03466450	Glasdegib (PF-04449913) With Temozolomide Newly Diagnosed Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03466450	A1 Studienpopulation
(19)	NCT03596567	Glasdegib Renal Impairment Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03596567	A1 Studienpopulation
(20)	NCT03627754	A Study to Evaluate the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Glasdegib. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03627754	A1 Studienpopulation
(21)	NCT03784014	Molecular Profiling of Advanced Soft-tissue Sarcomas. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03784014	A2 Intervention
(22)	NCT04051996	GLAD-AML - Glasdegib (Pf-04449913) With Two Standard Decitabine Regimens for Older Patients With Poor-risk Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04051996	A2 Intervention
(23)	NCT04093505	Gemtuzumab Ozogamicin in Induction and Glasdegib in Postremission Therapy in Patients With AML (Acute Myeloid Leukemia). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04093505	A2 Intervention
(24)	NCT04111497	Glasdegib for Chronic Graft-Versus-Host Disease. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04111497	A5 Studientyp
(25)	NCT04168502	Gemtuzumab Chemotherapy MRD Levels; Glasdegib Post-transplant, Adult Untreated, de Novo, Fav Interm Risk AML. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04168502	A2 Intervention
(26)	NCT04230564	Acute Myeloid Leukemia Real World Treatment Patterns. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230564	A5 Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(27)	NCT04231851	CPX-351 and Glasdegib for Newly Diagnosed Acute Myelogenous Leukemia With MDS Related Changes or Therapy-related Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04231851	A5 Studientyp
EU-CTR			
(28)	2014-001048-40	A phase 2, double-blind, randomized safety and efficacy study of Glasdegib (PF-04449913) versus placebo in patients with Myelofibrosis previously treated with ruxolitinib. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001048-40	A1 Studienpopulation
(29)	2014-001345-24	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND PHASE 1B/2 STUDY OF PF-04449913 IN COMBINATION WITH AZACITIDINE IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED INTERMEDIATE-2 OR HIGH-RISK MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME, ACUTE MYELOID.. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001345-24	A2 Intervention
(30)	2014-003811-13	Selecting cancer patients for treatment using Tumor Organoids, the SENSOR study. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003811-13	A1 Studienpopulation
(31)	2017-000862-31	A phase Ib/IIa pilot trial of the oral Hedgehog Signalling Inhibitor, Glasdegib, in Patients with sclerotic chronic graft-versus-host disease refractory to second-line treatment. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000862-31	A1 Studienpopulation
(32)	2017-002410-31	Phase Ib/II Multicentric Study Combining Glasdegib with temozolomide in patients with newly diagnosed Glioblastoma, safety and preliminary efficacy for the combination. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002410-31	A1 Studienpopulation
(33)	2017-002822-19	A RANDOMIZED (1:1), DOUBLE-BLIND, MULTI-CENTER, PLACEBO CONTROLLED STUDY EVALUATING INTENSIVE CHEMOTHERAPY WITH OR WITHOUT GLASDEGIB (PF-04449913) OR AZACITIDINE (AZA) WITH OR WITHOUT GLASDEGIB IN.. EU-CTR. 2020 [Zugriffsdatum: 15.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002822-19	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ICTRP			
(34)	EUCTR2014-001048-40-GB	Study to test the safety and efficacy of Glasdegib (PF-04449913) versus placebo in patients with Myelofibrosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001048-40-GB	A1 Studienpopulation
(35)	EUCTR2014-001345-24-BE	Study to test the safety and efficacy of PF-04449913 with azacitidine versus placebo with azacitidine in patients with Intermediate-2 or high risk myelodysplastic syndrome, acute myeloid leukemia with 20-30% blasts and multi-lineage dysplasia, or chronic myelomonocytic. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001345-24-BE	A2 Intervention
(36)	EUCTR2014-003811-13-NL	Improving treatment selection in patients with cancer using a personalized screening test. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003811-13-NL	A1 Studienpopulation
(37)	EUCTR2017-000862-31-ES	Trial of a new drug to prevent the rejection which could occur after a transplantation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000862-31-ES	A1 Studienpopulation
(38)	EUCTR2017-002410-31-ES	Study to test the use of glasdegib and temozolomide in patients with central nervous system tumor (Glioblastoma). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002410-31-ES	A1 Studienpopulation
(39)	EUCTR2017-002822-19-AT	A STUDY EVALUATING INTENSIVE CHEMOTHERAPY WITH OR WITHOUT GLASDEGIB (PF-04449913) OR AZACITIDINE (AZA) WITH OR WITHOUT GLASDEGIB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ACUTE MYELOID LEUKEMIA. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002822-19-AT	A2 Intervention
(40)	NCT00953758	A Study Of PF-04449913 In Select Hematologic Malignancies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00953758	A2 Intervention
(41)	NCT01286467	A Study Of PF-04449913 Administered Alone In Select Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01286467	A2 Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(42)	NCT01749085	Study To Determine The Effect Of Food And Strong CYP3A4 Enzyme Inhibitor On PF-04449913 Drug Levels. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01749085	A1 Studienpopulation
(43)	NCT01841333	PF-04449913 For Patients With Acute Myeloid Leukemia at High Risk of Relapse After Donor Stem Cell Transplant. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01841333	A5 Studientyp
(44)	NCT01842646	Phase II Hedgehog Inhibitor for Myelodysplastic Syndrome (MDS). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01842646	A5 Studientyp
(45)	NCT02038777	A Study Of PF-04449913 In Japanese Patients With Select Hematologic Malignancies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02038777	A5 Studientyp
(46)	NCT02110342	A Study To Understand How Radiolabelled PF-04449913 Is Taken Up By The Body, Broken Down And Then Removed From The Body. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02110342	A1 Studienpopulation
(47)	NCT02226172	Single-Agent Glasdegib In Patients With Myelofibrosis Previously Treated With Ruxolitinib. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02226172	A1 Studienpopulation
(48)	NCT02367456	A Combination Study of PF-04449913 (Glasdegib) and Azacitidine In Untreated MDS, AML and CMML Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02367456	A2 Intervention
(49)	NCT02430545	Understanding The Effect Of A Strong CYP3A4 Inducer On Glasdegib Pharmacokinetics. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02430545	A1 Studienpopulation
(50)	NCT03130556	A Study Of Glasdegib In Healthy Volunteers To Establish The Bioequivalence Of The Phase 2 Formulation To The ICH Formulation. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03130556	A1 Studienpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(51)	NCT03162900	A Phase 1 Study To Evaluate The Effect Of Glasdegib On The Cardiac Repolarization In Healthy Subjects. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03162900	A1 Studienpopulation
(52)	NCT03226418	Integrating Geriatric Assessment and Genetic Profiling to Personalize Therapy Selection in Older Adults With Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03226418	A5 Studientyp
(53)	NCT03270878	Glasdegib Absolute Bioavailability Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03270878	A1 Studienpopulation
(54)	NCT03390296	OX40, Venetoclax, Avelumab, Glasdegib, Gemtuzumab Ozogamicin, and Azacitidine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03390296	A1 Studienpopulation
(55)	NCT03415867	Glasdegib in Refractory Patients With Sclerotic Chronic Graft-Versus-Host Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03415867	A1 Studienpopulation
(56)	NCT03416179	A Study Evaluating Intensive Chemotherapy With or Without Glasdegib or Azacitidine With or Without Glasdegib In Patients With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03416179	A2 Intervention
(57)	NCT03466450	Glasdegib (PF-04449913) With Temozolomide Newly Diagnosed Glioblastoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03466450	A1 Studienpopulation
(58)	NCT03596567	Glasdegib Renal Impairment Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03596567	A1 Studienpopulation
(59)	NCT03627754	A Study to Evaluate the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Glasdegib. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03627754	A1 Studienpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(60)	NCT03784014	Molecular Profiling of Advanced Soft-tissue Sarcomas. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03784014	A1 Studienpopulation
(61)	NCT04051996	GLAD-AML - Glasdegib (Pf-04449913) With Two Standard Decitabine Regimens for Older Patients With Poor-risk Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04051996	A2 Intervention
(62)	NCT04093505	Gemtuzumab Ozogamicin in Induction and Glasdegib in Postremission Therapy in Patients With AML (Acute Myeloid Leukemia). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04093505	A2 Intervention
(63)	NCT04111497	Glasdegib for Chronic Graft-Versus-Host Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04111497	A5 Studientyp
(64)	NCT04168502	Gemtuzumab Chemotherapy MRD Levels; Glasdegib Post-transplant, Adult Untreated, de Novo, Fav Interm Risk AML. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04168502	A2 Intervention
(65)	NCT04230564	Acute Myeloid Leukemia Real World Treatment Patterns. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04230564	A5 Studientyp
(66)	NCT04231851	CPX-351 and Glasdegib for Newly Diagnosed Acute Myelogenous Leukemia With MDS Related Changes or Therapy-related Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 16.04.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04231851	A5 Studientyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-56 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-56 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-56 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie B1371003, P2 Unfit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die primären Ziele dieser Studie sind die Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Glasdegib in Kombination bei einer Erstlinienbehandlung bei AML oder Hochrisiko-MDS. Diese Studie umfasst zwei Teile – die Bewertung der Sicherheit und einer empfohlenen Phase-II-Dosis (RP2D) und die Bestimmung von drei First-Line-Kombinationsschemata (Phase Ib Teil), gefolgt von einer Phase-II-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit von zwei Kombinationsschemata:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phase II Fit Cytarabin/ Daunorubicin + Glasdegib in der fitten Patientenpopulation, die für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommt - Phase II Unfit Glasdegib + LDAC in einer unfitten Population, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommt. <p>Spezifisches primäres Ziel für den in dieser Nutzenbewertung relevanten Teil (Phase II Unfit [P2 Unfit]):</p> <p>Vergleich von Glasdegib + LDAC gegenüber LDAC anhand des Gesamtüberlebens bei erwachsenen Patienten mit AML oder Hochrisiko-MDS, die zuvor noch nicht behandelt wurden (Nullhypothese: HR = 1 vs. Alternativhypothese: HR = 0,625)</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <p>Vergleich von Glasdegib + LDAC gegenüber LDAC:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - anhand der klinischen Wirksamkeit (inklusive krankheitsspezifischer Messungen) - anhand der Sicherheit und Verträglichkeit - anhand der Pharmakodynamik - anhand der Pharmakokinetik
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>P2 Unfit (für die Nutzenbewertung relevant)</p> <p>Multizentrische, internationale, offene, kontrollierte, randomisierte Studie mit Zuteilungsverhältnis 2 : 1 (Glasdegib + LDAC vs. LDAC).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerungen</p> <p>Es wurden nur relevante Änderungen aufgelistet, die einen Bezug zu P2 Unfit aufweisen:</p> <p>Amendment 1 (15.05.2012):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Einschlusskriterien (Klarstellung von ECOG PS, Alter und Geschlecht) - Krankheitsspezifische Endpunkte wurden hinzugefügt (CR, PR, PRi, MR, SD, CRc, CRm für AML-Patienten und HI, mCR, PR, SD, partielles oder komplettes zytogenetisches Ansprechen für MDS-Patienten) - Patienten werden registriert anhand eines IRS - Zeitpunkte zur Erhebung des EKG wurden geändert - Zeitpunkte zur Erhebung der Pharmakokinetik wurden geändert - Aktualisierung der Kriterien für „fit“ und „unfit“ - Beschreibung der Behandlung wurde überarbeitet (um Redundanzen und Inkonsistenzen zu vermeiden) - Aktualisierung der Berichterstattung der UE (um mit den Richtlinien der FDA und EMA übereinzustimmen) - Anforderung an die Knochenmarkentnahme für den zentralen Reviewer wurde hinzugefügt - Anleitung zur Prophylaxe des Tumorlyse-Syndroms wurde hinzugefügt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Weitere geringfügige administrative Änderungen <p>Amendment 2 (01.11.2012):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Studiendesigns zu einer Phase-Ib/II-Studie - Anforderung für einen Review der Studienergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit von einem internen Komitee (IOBU—SDMC) wurde aufgenommen - Patienten der P2 Unfit werden im Verhältnis 2 : 1 (Glasdegib + LDAC vs. LDAC) randomisiert und stratifiziert basierend auf ihrer Prognose (zytogenetisches Risikoprofil: ungünstig vs. günstig/intermediär) - Aktualisierung der Definition der Analysepopulation - Aktualisierung der Studienziele und Endpunkte - Aktualisierung der Ein- und Ausschlusskriterien - Weitere geringfügige administrative Änderungen <p>Amendment 3 (26.03.2014):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die empfohlene Dosierung P2 Unfit ist 100 mg QD - Ausschlusskriterien für nicht erlaubte Begleitmedikamente (u. a. CYP3A4-Inhibitoren oder P-Glykoprotein-Inhibitoren/ Induktoren) wurden entfernt. - Ein weiteres Ausschlusskriterium wurde entfernt (Ausschlusskriterien für Transplantate). - Die Fastenbeschränkungen für die Einnahme von Glasdegib entfallen mit der aktuellen Formulierung. - Veränderung der Zeitpunkte für das EKG - Veränderung der Zeitpunkte für die Biomarker-Analyse und der Begriff Pharmakodynamik wurde aktualisiert zu Biomarker-Bewertungen. - Plasma-Untersuchung beim Screening wurde hinzugefügt. - Kreatinin Kinase wurde hinzugefügt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Klarstellung der Bewertung der Knochenmarksuntersuchung - Klarstellung der Dosierung von Glasdegib - Verlängerte Verwendung von Verhütungsmitteln auf 180 Tage nach letzter Dosis der Prüfpräparate (um sich der Fachinformation von Cytarabin und Daunorubicin anzupassen) - Die Restriktionen der Begleitmedikation wurden minimalisiert und/ oder entfernt. - Die unabhängige Überprüfung der Knochenmarkpathologie wurde entfernt. - Klarstellung einzelner Kriterien zum Ansprechen - Appendizes 6 bis 8 zum Protokoll wurden hinzugefügt. - Aktualisierung des Abschnitts zur Berichterstattung der UE - Weitere geringfügige administrative Änderungen <p>Amendment 4 (20.04.2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Korrektur eines Einschlusskriteriums - Abschnitte 5.3.7 und 7.1.6: Überarbeitete Richtlinien zur Dosisänderung für behandlungsbezogene QTcF-Verlängerung - Abschnitte 7.5.1 und 7.6.1: Entfernung der Anforderungen der Knochenmarksbiopsie - Aktualisierung Abschnitte 8 und 15.1 (um mit dem Protokolltemplate übereinzustimmen) - Änderung der AML-Kriterien zum Ansprechen für CRi - Weitere geringfügige administrative Änderungen <p>Amendment 5 (08.02.2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Entfernung von sekundären Endpunkten in der Phase II (CIR, RFS, EFS, CID und hämatologisches Ansprechen) - Aktualisierung der Abschnitte 3 und 5 (Anforderungen für das Follow-up des Gesamtüberlebens bei Patienten, die die Behandlung nicht begonnen haben)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Aktualisierung des Abschnitts 1.2.8.5 (Bewertung des Nutzen/ Risiko) hinsichtlich Informationen die QTc-Intervallverlängerung betreffend - Neuer Titel für Tabellen 7 und 8 - Abschnitt 5.3.7.1 wurde hinzugefügt - Aktualisierung des Abschnitts 5.5/ der Abschnitte 7.1.6, 8.6.1 und 9.3.2. - Aktualisierung der Appendizes 6, 7 und 8 - Weitere geringfügige administrative Änderungen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Es wurden nur relevante Ein- und Ausschlusskriterien aufgelistet, die einen Bezug zur P2 Unfit aufweisen:</p> <p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit AML oder refraktärer Anämie mit Blastenüberschuss (Hochrisiko-MDS) die nach den WHO-Kriterien 2008 neu diagnostiziert wurden und bisher nicht behandelt wurden. Geeignete Patienten mit MDS sowie Patienten, deren AML, aus einer vorangehenden hämatologische Krankheit oder MDS entstanden ist, können ein vorangegangenes Regime mit verfügbaren Substanzen (z. B. AZA oder DEC) für die Behandlung ihrer vorangegangenen hämatologischen Erkrankung erhalten haben. Die Patienten dürfen keine vorherige Therapie für ihre AML erhalten haben. - Patienten in der P2 Unfit müssen ihr zytogenetisches Risikoprofil kennen - Zu den AML-Patienten gehören: de novo AML, AML, die sich aus MDS oder anderen vorangehenden hämatologischen Krankheiten entwickelt und AML nach vorangegangener zytotoxischer Therapie oder Bestrahlung (sekundäre AML). - Für die Diagnose von AML war ein Knochenmarkblasenanteil von $\geq 20\%$ erforderlich. - Bei der durch zytogenetische Aberrationen t(8;21), inv(16) oder t(16;16) definierten AML und einigen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Fällen von Erythroleukämie konnte der Anteil der Knochenmarksplaten < 20 % betragen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. - Für die Diagnose von Hochrisiko MDS (RAEB-2) war ein Knochenmarkblastenanteil von 10–19 % erforderlich. - Alter: ≥ 55 Jahre für P2 Unfit - ECOG PS 0–2 - Unfit-Kriterien (mindestens eines oder mehrere mussten zutreffen) für P2 Unfit: <ul style="list-style-type: none"> - Alter ≥ 75 Jahre - ECOG PS: 2 - Serum-Kreatinin-Wert: $> 1,3$ mg/dl - Vorliegen einer schweren Herz-erkrankung - 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 zugrundeliegende Malignität zurückzuführen ist - Total Bilirubin im Serum $\leq 2 \times$ ULN (außer bei Patienten mit dokumentiertem Gilbert's Syndrom) - Serum-Kreatinin $\leq 1,5 \times$ ULN oder geschätzte Kreatinin-Clearance 60 ml/min (berechnet mit Standardmethoden) - Alle Krebstherapien mussten ≥ 2 Wochen vor Studienbeginn beendet sein (z. B. Radiotherapie, Hormontherapie) - Zur Kontrolle einer schnell fortschreitenden Leukämie konnten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hydroxyharnstoff oder Leukopherese vor und bis zu 1 Woche nach der ersten Dosis Glasdegib angewendet werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit kontrollierter Leukämie des zentralen Nervensystems (ZNS) und Patienten, die bei Studieneintritt noch eine intrathekale Therapie erhalten, wurden als geeignet angesehen, und konnten weiterhin eine intrathekale Therapie erhalten. - UE mit CTCAE ≤ 1 (mit Ausnahme der UE, die gemäß dem Urteil des Prüfarztes kein Sicherheitsrisiko darstellen), die von irgendeiner Therapie vor Studienbeginn auftraten, mussten überwunden sein. - Schwangerschaftstest musste für alle gebärfähigen Frauen negativ sein <p>Männliche und weibliche gebärfähige Patienten mussten zustimmen zwei hocheffektive Verhütungsmethoden während der Studie und für mindestens 180 Tage nach der letzten Dosis der zugewiesenen Behandlung zu benutzen. Ein Patient galt als gebärfähig, wenn er oder sie nach der Meinung des Prüfarztes biologisch fähig war, Kinder zu haben und sexuell aktiv war.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis einer persönlich unterschriebenen und datierten Einwilligungserklärung, die zeigt, dass der Patient (oder ein gesetzlicher Vertreter) über alle relevanten Aspekte der Studie informiert wurde. - Patienten waren willig und fähig den geplanten Untersuchungen, dem Behandlungsplan, den Labortests und anderen Studienabläufen Folge zu leisten. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit APL mit t(15:17) oder Patienten mit einer t(9:22) zytogenetische Translokation - Hyperleukozytose (Leukozyten $30 \times 10^9/l$) bei Studienbeginn - Patienten, von denen bekannt ist, dass sie auf Thrombozyten- oder Erythrozytentransfusionen gemäß Richtlinien nicht reagieren, oder Patienten, die Blutprodukte verweigern

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Patienten 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 betrachtet. - Eines der folgenden Ereignisse (aktuell oder in den letzten 6 Monaten): Herzinfarkt, kongenitales langes QT-Syndrom, Torsades de Pointes oder klinisch signifikanten ventrikuläre Arrhythmien - QTc (nach Fridericia's Formel) > 470 msec - Patienten mit einer aktiven, lebensbedrohlichen oder klinisch signifikanten unkontrollierten systemischen Infektion - Patienten mit einer bekannten aktiven unkontrollierten ZNS-Leukämie - Bekannte HIV-Infektion oder Hepatitis B oder C-Infektion - 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 Hb-Inhibitor - einem experimentellen Produkt für die Behandlung einer vorangehenden hämatologischen Krankheit - Vorangegangene Behandlung der primären Diagnose oder einer vorhergehenden hämatologischen Krankheit mit Cytarabin (bei P2 Unfit) - Vorliegen einer Hypersensitivität gegen Cytarabin - Gleichzeitige Behandlung mit experimentellen oder zugelassenen onkologischen Wirkstoffen - Gleichzeitige Gabe von pflanzlichen Präparaten - Aktuelle Einnahme oder zum Zeitpunkt des Studieneintritts erwartete

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einnahme von Medikamenten, von denen bekannt sind, dass sie starke CYP3A4/5-Induktoren sind</p> <ul style="list-style-type: none"> - Drogen- oder Alkohol-Missbrauch - Patienten mit einer anderen schweren, akuten oder chronischen, medizinischen oder psychiatrischen Erkrankung oder laboratorischen Abnormalitäten, die das Risiko bezüglich Studienteilnahme oder Verabreichung des Prüfpräparates erhöhen oder die Interpretation des Studienergebnisses beeinträchtigen könnten und die den Patienten, dem Urteil des Prüfarztes nach, verhindert hätten, an der Studie teilzunehmen. - Patienten, die als Mitarbeiter am Untersuchungsstandort und direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren sowie deren Familienmitglieder, oder Patienten, die anderweitig als Mitarbeiter am Untersuchungsstandort dem Prüfarzt unterstellt waren oder Angestellte von Pfizer, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren. - Schwangere Patientinnen; stillende Patientinnen; Patienten und Patientinnen mit Kinderwunsch, die für die Dauer der Studie und bis 180 Tage nach der letzten Dosis des Prüfpräparates nicht bereit waren, zwei hocheffektive Verhütungsmethoden zu benutzen. - Kürzlich vorangegangene oder aktive Selbstmordgedanken oder -verhalten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 48 Studienzentren in 6 Ländern (Nordamerika [USA (21), Kanada (2)], Europa [Deutschland (10), Italien (4), Polen (3), Spanien (8)]); es gab noch 6 zusätzliche Zentren, die aber keine Patienten einschlossen)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>P2 Unfit: Glasdegib + LDAC-Arm: Glasdegib 100 mg QD zur oralen Einnahme in Kombination mit 20 mg LDAC, BID an den Tagen 1–10 eines 28-Tage-Zyklus subkutan. Studienmedikation wird für 12 Monate fortgesetzt bis zur Krankheitsprogression, Rückfall, inakzeptabler Toxizität oder bis sich der Patient weigert die Studienmedikation zu nehmen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		LDAC-Arm: LDAC 20 mg subkutan BID an Tag 1–10 eines 28-Tage-Zyklus.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Es wurden nur relevante Zielkriterien aufgelistet, die einen Bezug zur P2 Unfit aufweisen: <u>Primäres Zielkriterium:</u> Vergleich von Glasdegib + LDAC gegenüber LDAC anhand des Gesamtüberlebens bei erwachsenen Patienten mit AML oder Hochrisiko-MDS, die zuvor noch nicht behandelt wurden <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Klinische Wirksamkeitsmessungen (inklusive krankheitsspezifischer Messungen) Sicherheit und Verträglichkeit Pharmakodynamik Pharmakokinetik QT-Intervall
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine relevanten Änderungen nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Historischer Median für OS für LDAC: 5 Monate Erwarteter Median für OS für Glasdegib + LDAC: 8 Monate → Erwartetes HR = 0,625 Basierend auf einer 2 : 1 Zuteilung und einer geplanten Rekrutierung von ca. 13 Monaten, einer Follow-up-Periode von ca. 6 Monaten, einem 1-seitigen Log-Rank-Test mit $\alpha = 0,1$ (Typ-I-Fehler) und einer Futility-Analyse, wenn 46 OS-Ereignisse beobachtet wurden, werden insgesamt 92 OS-Ereignisse 80 % Power liefern, um einen Unterschied zwischen den beiden Armen zu zeigen. Insgesamt werden 132 Patienten (88 im Glasdegib + LDAC-Arm und 44 im LDAC-Arm) randomisiert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für die P2 Unfit wurde eine Futility-Interimanalyse geplant, wenn 46 OS-Ereignisse beobachtet wurden. Die Futility-Grenze ist erreicht bei einem HR > 0,92.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergeneriert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach zytogenetischem Risikoprofil (günstig/ intermediär vs. ungünstig)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Durchführung mithilfe des IVRS. Eine Geheimhaltung der Behandlungsfolge ist durch die zentrale Zuteilung gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Prüfarzte bestätigten die Eignung jedes Patienten im Hinblick auf Einschluss- und Ausschlusskriterien. Die Randomisierung wurde mithilfe des IVRS vorgenommen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nein b) nein c) nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da keine Verblindung der Studienmedikation stattfand.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Gesamtüberleben wurde analysiert anhand der Kaplan-Meier-Methode inklusive grafischer Darstellung für die FAS-Population. Um das Gesamtüberleben vergleichen zu können, wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test (einseitig, $\alpha = 10\%$) angewandt. Das HR inkl. des 80 %-Konfidenzintervalls wurde geschätzt, sowie die 6 und 12 Monate Überlebenschancen inkl. 80 %-KI (log-log und back-Transformation). Ein unstratifizierter Log-Rank-Test und ein Cox-Regressionmodell wurden ebenfalls berechnet, um auch den Einfluss der Stratifizierungsvariablen zu untersuchen. Der Anteil der Patienten mit CR inkl. 80 %-KI wurde anhand der FAS-Population geschätzt. Ein Pearson Chi ² und ein stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test wurden verwendet, um die Behandlungsarme zu vergleichen. Für AML-Patienten wurden folgende binäre Endpunkte (inkl. 80 %-KI) analog ausgewertet: Anteil der Patienten mit CRi, CR/ CRi, MLFS, PR, PRi, MR, SD, CRc und CRm.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Für MDS-Patienten: Anteil der Patienten mit CR, CRi, mCR, PR, SD und partiellem oder komplettem zytogenetischen Ansprechen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen: - Zytogenetisches Risikoprofil (günstig/intermediär vs. ungünstig)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Glasdegib + LDAC-Arm:</u> a) 88 b) 84 c) 88 <u>LDAC-Arm:</u> a) 44 b) 41 c) 44
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (siehe Abbildung 27)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Untersuchung des ersten Patienten: 27.06.2012 Primärer Data cut off: 03.01.2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist beendet (04.03.2019).
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; AST: Aspartat-Aminotransferase; AZA: Azacitidin; BID: Zweimal täglich; CID: Kumulative Inzidenz des Todes; CIR: Kumulative Inzidenz von Relapse; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CR: Komplettes Ansprechen; CRc: Zytogenetisches komplettes Ansprechen; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger Erholung; CRm: Molekulares komplettes Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DEC: Decitabin; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EFS: Ereignisfreies Überleben; EKG: Elektrokardiogramm; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; FAB-Klassifikation: Französisch-amerikanisch-britische Klassifikation; FAS: Full-Analysis-Set; FDA: Amerikanische Arzneimittelagentur; HI: Hematologic Improvement; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; IRS: Interactive Registration System; IVRS: Interactive Voice Response Technology System; KI: Konfidenzintervall; LDAC: niedrig dosiertes Cytarabin; mCR: Komplettes Ansprechen des Knochenmarks; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; MLFS: Morphologisch leukämiefreier Zustand; MR: Minimales Ansprechen; OS: Gesamtüberleben; PR: Partielles Ansprechen; PRi: Partielles Ansprechen mit unvollständiger Erholung; QD: Einmal täglich; RAEB: Refraktäre Anämie mit übermäßiger Blastenbildung; RFS: Rezidivfreies Überleben; RP2D: Empfohlene Phase-II-Dosis; SD: Stable Disease; UE: Unerwünschtes Ereignis, ULN: Upper limit normal; WHO: Weltgesundheitsorganisation; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

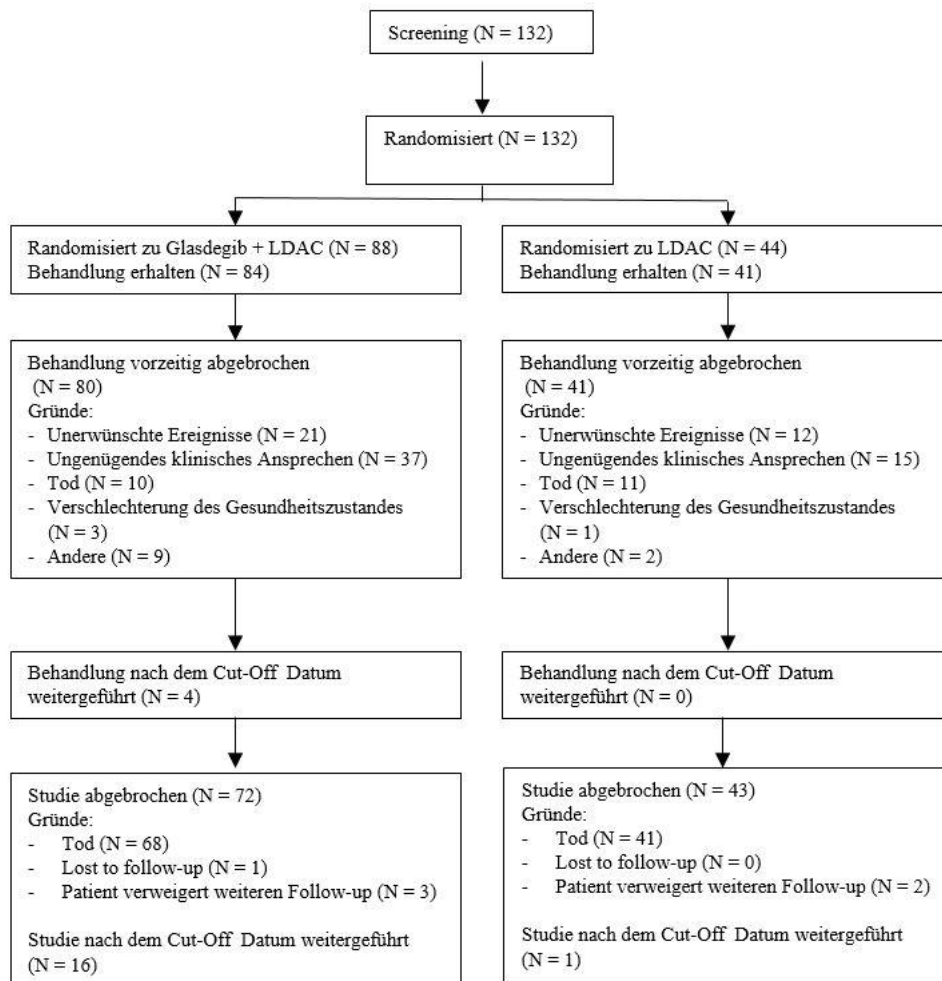


Abbildung 27: Flow-Chart der Studie B1371003, P2 Unfit (Studienpopulation)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-57 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie B1371003, P2 Unfit

Studie: B1371003, P2 Unfit

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Protocol	CSP
Statistical Analysis Plan	SAP
Clinical Study Report 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	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie B1371003, P2 Unfit handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, offene und kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computerbasiert erzeugt. Weder die Patienten noch die Behandler waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Trotz des offenen Studiendesigns ist das Gesamtüberleben ein klar definierter und objektiv messbarer Endpunkt, sodass der Endpunkt als niedrig verzerrt betrachtet werden kann. Es erfolgte zudem eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: Komplettes Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Trotz des offenen Studiendesign ist die Bewertung des Ansprechens (CR) ein klar definierter und objektiv messbarer Endpunkt, sodass der Endpunkt als niedrig verzerrt betrachtet werden kann. Es erfolgte zudem eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: Transfusionsunabhängigkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Trotz des offenen Studiendesign ist kann die Entscheidung, ob Transfusionen gegeben werden sollen, anhand von objektiven Empfehlungen getroffen werden, sodass der Endpunkt als niedrig verzerrt betrachtet werden kann. Es erfolgte zudem eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Trotz des offenen Studiendesign erfolgt die Auswertung der SUE anhand klar definierter objektiver Kriterien, sodass der Endpunkt als niedrig verzerrt betrachtet werden kann. Es erfolgte zudem eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor. Hinsichtlich UE, nicht schwere UE, schwere UE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, kann aufgrund der fehlenden Verblindung eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

- nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
 - Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*

- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.

- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen**Inhaltsverzeichnis**

	Seite
Anhang 4-G1: Kriterien für das Ansprechen	186
Anhang 4-G2: Zusammenfassung der Unfit-Kriterien zu Baseline	187
Anhang 4-G3: Ergänzende Analysen zur Wirksamkeit	188
Anhang 4-G4: Ergänzende Analysen zur Sicherheit	196
Anhang 4-G5: Kaplan-Meier-Kurven.....	447

Anhang 4-G1: Kriterien für das Ansprechen

<i>Response Criteria</i>	<i>Neutrophils (μL)</i>	<i>Platelets (μL)</i>	<i>Bone Marrow Blasts (%)</i>	<i>Other</i>
Morphologic Complete Response (CR) This is morphologic leukemia-free plus neutrophil & platelet response	$\geq 1,000$	$\geq 100,000$	<5 with spicules present, no Auer rods	Transfusion independent, no EMD
Morphologic CR with incomplete blood count recovery (CRi)	<1,000 -or-	<100,000	<5	Either neutrophils or platelets not recovered, no EMD.
Morphologic leukemia-free state	<1,000 -and-	<100,000	<5 blasts in BM with spicules and no blasts with Auer rods	Neutrophils and platelets not recovered. Flow cytometry negative. No EMD
Partial remission (PR)	$\geq 1,000$	$\geq 100,000$	decrease to 5-25 & $\geq 50\%$ decrease from start	Blasts $\leq 5\%$ if Auer rod positive
Partial remission with incomplete blood count recovery (PRi)	<1,000 -or-	<100,000	decrease to 5-25 & $\geq 50\%$ decrease from start	
Minor Response	NA	NA	>25% decrease from start	
Stable Disease	NA	NA	Blasts stable $\pm 25\%$	

There is no minimum requirement for bone marrow cellularity or hemoglobin concentration for response criteria

Abbildung 28 (Anhang): Kriterien für das Ansprechen aus B1371003

Anhang 4-G2: Zusammenfassung der Unfit-Kriterien zu Baseline

Table 2.5.2.E1A
 Glasdegib Protocol B1371003 Cut-off Date: 03JAN2017
 Summary of Non-intensive Criteria at Baseline (Cohort E1A)

Page 1 of 1

	glasdegib 100 mg + LDAC	LDAC Alone
Number of Subjects (%)	78	38
Number of Subjects Age >= 75 years (1)	48 (61.5)	23 (60.5)
Number of Subjects with ECOG of 2 (2)	41 (52.6)	18 (47.4)
Number of Subjects with Serum Creatinine > 1.3 mg/dL (3)	15 (19.2)	5 (13.2)
Number of Subjects with Severe Cardiac Disease (4)	52 (66.7)	20 (52.6)
Number of Subjects:		
Meeting 0 of the Criteria	0	0
Meeting 1 of the Criteria	23 (29.5)	17 (44.7)
Number of Subjects Age >= 75 years (1)	11 (14.1)	8 (21.1)
Number of Subjects with ECOG of 2 (2)	8 (10.3)	6 (15.8)
Number of Subjects with Serum Creatinine > 1.3 mg/dL (3)	2 (2.6)	0
Number of Subjects with Severe Cardiac Disease (4)	2 (2.6)	3 (7.9)
Meeting 2 of the Criteria	34 (43.6)	15 (39.5)
1 and 2	3 (3.8)	2 (5.3)
1 and 3	0	2 (5.3)
1 and 4	18 (23.1)	5 (13.2)
2 and 3	1 (1.3)	0
2 and 4	12 (15.4)	5 (13.2)
3 and 4	0	1 (2.6)
Meeting 3 of the Criteria	19 (24.4)	5 (13.2)
Meeting 4 of the Criteria	2 (2.6)	1 (2.6)

Subjects may have multiple terms for severe cardiac disease.

Baseline is defined as the first assessment prior to or on the first dose date.

Preferred Terms for severe cardiac disease were determined by study team review of medical history and this list is saved in the programming plan.

Source Data: Table 16.2.4.1.1.3, Table 16.2.4.3.3, Table 16.2.6.1.3 and Table 16.2.8.1.1.1.3

PFIZER CONFIDENTIAL Date of Reporting Dataset Creation: 27JUL2017 Date of Table Generation: 06SEP2017 (02:51)

Abbildung 29 (Anhang): Zusammenfassung der Unfit-Kriterien zu Baseline aus B1371003, P2
 Unfit - AML-ITT-Population

Anhang 4-G3: Ergänzende Analysen zur Wirksamkeit

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Overall Survival - Subgroup analysis
 Full Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=78)		LDAC Alone (II) (N=38)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[5]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[4]	
Age							
< 75 years	21/ 30 (70.0)	8.3 (3.5 , 16.5)	13/ 15 (86.7)	3.5 (1.3 , 4.8)	0.32 (0.15, 0.6)	0.0023	0.1307
>= 75 years	38/ 48 (79.2)	8.8 (4.4 , 11.1)	22/ 23 (95.7)	4.9 (1.9 , 7.2)	0.55 (0.32, 0.9)	0.0258	
Gender							
male	46/ 59 (78.0)	8.3 (4.0 , 12.4)	22/ 23 (95.7)	4.3 (1.9 , 5.7)	0.42 (0.25, 0.7)	0.0010	0.8591
female	13/ 19 (68.4)	7.5 (4.1 , 26.8)	13/ 15 (86.7)	4.2 (1.0 , 10.7)	0.49 (0.22, 1.0)	0.0667	
Region							
North America	24/ 28 (85.7)	7.4 (3.3 , 9.9)	7/ 7 (100.0)	4.5 (0.5 , 6.9)	0.39 (0.15, 0.9)	0.0397	0.8500
Europe	35/ 50 (70.0)	9.1 (4.4 , 13.9)	28/ 31 (90.3)	3.5 (1.8 , 6.4)	0.42 (0.25, 0.7)	0.0005	
ECOG Performance Status							
0/1	29/ 36 (80.6)	7.1 (3.5 , 11.1)	20/ 20 (100.0)	6.0 (2.3 , 8.7)	0.59 (0.33, 1.0)	0.0733	0.0726
2	29/ 41 (70.7)	9.1 (4.1 , 14.7)	15/ 18 (83.3)	1.8 (1.0 , 4.5)	0.31 (0.16, 0.6)	0.0003	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	35/ 49 (71.4)	11.1 (7.1 , 14.9)	19/ 21 (90.5)	4.4 (1.8 , 8.7)	0.42 (0.23, 0.7)	0.0023	0.5987
Poor	24/ 29 (82.8)	4.4 (3.4 , 9.1)	16/ 17 (94.1)	3.1 (1.1 , 6.4)	0.53 (0.27, 1.0)	0.0539	

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Complete Remission (CR) (derived) - Subgroup analysis
 Full Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=78)		LDAC Alone (II) (N=38)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[3]
	n/	N (%)	n/	N (%)	Relative Risk (95% CI) [1]	p-Value[2]	
Age							
< 75 years	8/	30 (26.7)	0/	15 (0.0)	8.77 (0.54,142.51)	0.0292	0.5160
>= 75 years	6/	48 (12.5)	1/	23 (4.3)	2.88 (0.37, 22.51)	0.2843	
Gender							
male	9/	59 (15.3)	0/	23 (0.0)	7.60 (0.46,125.50)	0.0485	0.7011
female	5/	19 (26.3)	1/	15 (6.7)	3.95 (0.51, 30.28)	0.1415	
Region							
North America	4/	28 (14.3)	0/	7 (0.0)	2.48 (0.15, 41.44)	0.2950	0.6025
Europe	10/	50 (20.0)	1/	31 (3.2)	6.20 (0.83, 46.10)	0.0333	
ECOG Performance Status							
0/1	4/	36 (11.1)	1/	20 (5.0)	2.22 (0.27, 18.55)	0.4463	0.3907
2	10/	41 (24.4)	0/	18 (0.0)	9.50 (0.59,153.87)	0.0226	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	10/	49 (20.4)	0/	21 (0.0)	9.24 (0.57,150.79)	0.0264	0.4172
Poor	4/	29 (13.8)	1/	17 (5.9)	2.34 (0.28, 19.30)	0.4105	

[1] Calculated using normal approximation (Wald).
 [2] Based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
 [3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the RRs in the subgroups using Cochran's Q statistic.
 PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Transfusion Independance >=8 Weeks - Subgroup analysis
 Full Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	_PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=78)_		LDAC Alone (II) (N=38)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[3]
	n/	N (%)	n/	N (%)	Relative Risk (95% CI) [1]	p-Value[2]	
Age							
< 75 years	9/	30 (30.0)	0/	15 (0.0)	9.81 (0.61,157.92)	0.0190	0.4541
>= 75 years	13/	48 (27.1)	2/	23 (8.7)	3.11 (0.77, 12.67)	0.0778	
Gender							
male	18/	59 (30.5)	1/	23 (4.3)	7.02 (0.99, 49.58)	0.0122	0.5726
female	4/	19 (21.1)	1/	15 (6.7)	3.16 (0.39, 25.38)	0.2466	
Region							
North America	7/	28 (25.0)	0/	7 (0.0)	4.14 (0.26, 64.96)	0.1449	0.9409
Europe	15/	50 (30.0)	2/	31 (6.5)	4.65 (1.14, 18.97)	0.0119	
ECOG Performance Status							
0/1	11/	36 (30.6)	2/	20 (10.0)	3.06 (0.75, 12.44)	0.0836	0.4152
2	11/	41 (26.8)	0/	18 (0.0)	10.40 (0.65,167.56)	0.0157	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	18/	49 (36.7)	1/	21 (4.8)	7.71 (1.10, 54.10)	0.0062	0.4019
Poor	4/	29 (13.8)	1/	17 (5.9)	2.34 (0.28, 19.30)	0.4105	

[1] Calculated using normal approximation (Wald).
 [2] Based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
 [3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the RRs in the subgroups using Cochran's Q statistic.
 PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Transfusion Independance >=12 Weeks - Subgroup analysis
 Full Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	_PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=78)_		LDAC Alone (II) (N=38)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[3]
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI) [1]	p-Value[2]	
Age							
< 75 years	8/ 30 (26.7)		0/ 15 (0.0)		8.77 (0.54,142.51)	0.0292	0.3972
>= 75 years	10/ 48 (20.8)		2/ 23 (8.7)		2.40 (0.57, 10.06)	0.2048	
Gender							
male	16/ 59 (27.1)		1/ 23 (4.3)		6.24 (0.88, 44.37)	0.0231	0.3567
female	2/ 19 (10.5)		1/ 15 (6.7)		1.58 (0.16, 15.80)	0.6979	
Region							
North America	6/ 28 (21.4)		0/ 7 (0.0)		3.59 (0.23, 57.11)	0.1848	0.9815
Europe	12/ 50 (24.0)		2/ 31 (6.5)		3.72 (0.89, 15.52)	0.0436	
ECOG Performance Status							
0/1	9/ 36 (25.0)		2/ 20 (10.0)		2.50 (0.60, 10.46)	0.1797	0.4168
2	9/ 41 (22.0)		0/ 18 (0.0)		8.60 (0.53,140.18)	0.0323	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	14/ 49 (28.6)		1/ 21 (4.8)		6.00 (0.84, 42.74)	0.0272	0.5141
Poor	4/ 29 (13.8)		1/ 17 (5.9)		2.34 (0.28, 19.30)	0.4105	

[1] Calculated using normal approximation (Wald).
 [2] Based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
 [3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the RRs in the subgroups using Cochran's Q statistic.
 PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Transfusion Independance >=16 Weeks - Subgroup analysis
 Full Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=78)		LDAC Alone (II) (N=38)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[3]
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI) [1]	p-Value[2]	
Age							
< 75 years	8/ 30 (26.7)		0/ 15 (0.0)		8.77 (0.54,142.51)	0.0292	0.3178
>= 75 years	8/ 48 (16.7)		2/ 23 (8.7)		1.92 (0.44, 8.32)	0.3696	
Gender							
male	14/ 59 (23.7)		1/ 23 (4.3)		5.46 (0.76, 39.16)	0.0427	0.4086
female	2/ 19 (10.5)		1/ 15 (6.7)		1.58 (0.16, 15.80)	0.6979	
Region							
North America	5/ 28 (17.9)		0/ 7 (0.0)		3.03 (0.19, 49.27)	0.2340	0.9418
Europe	11/ 50 (22.0)		2/ 31 (6.5)		3.41 (0.81, 14.37)	0.0655	
ECOG Performance Status							
0/1	7/ 36 (19.4)		2/ 20 (10.0)		1.94 (0.45, 8.49)	0.3608	0.3249
2	9/ 41 (22.0)		0/ 18 (0.0)		8.60 (0.53,140.18)	0.0323	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	12/ 49 (24.5)		1/ 21 (4.8)		5.14 (0.71, 37.06)	0.0535	0.5884
Poor	4/ 29 (13.8)		1/ 17 (5.9)		2.34 (0.28, 19.30)	0.4105	

[1] Calculated using normal approximation (Wald).
 [2] Based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
 [3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the RRs in the subgroups using Cochran's Q statistic.
 PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Transfusion Independance >=20 Weeks - Subgroup analysis
 Full Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=78)		LDAC Alone (II) (N=38)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[3]
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI) [1]	p-Value[2]	
Age							
< 75 years	8/ 30 (26.7)		0/ 15 (0.0)		8.77 (0.54,142.51)	0.0292	0.3178
>= 75 years	8/ 48 (16.7)		2/ 23 (8.7)		1.92 (0.44, 8.32)	0.3696	
Gender							
male	14/ 59 (23.7)		1/ 23 (4.3)		5.46 (0.76, 39.16)	0.0427	0.4086
female	2/ 19 (10.5)		1/ 15 (6.7)		1.58 (0.16, 15.80)	0.6979	
Region							
North America	5/ 28 (17.9)		0/ 7 (0.0)		3.03 (0.19, 49.27)	0.2340	0.9418
Europe	11/ 50 (22.0)		2/ 31 (6.5)		3.41 (0.81, 14.37)	0.0655	
ECOG Performance Status							
0/1	7/ 36 (19.4)		2/ 20 (10.0)		1.94 (0.45, 8.49)	0.3608	0.3249
2	9/ 41 (22.0)		0/ 18 (0.0)		8.60 (0.53,140.18)	0.0323	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	12/ 49 (24.5)		1/ 21 (4.8)		5.14 (0.71, 37.06)	0.0535	0.5884
Poor	4/ 29 (13.8)		1/ 17 (5.9)		2.34 (0.28, 19.30)	0.4105	

[1] Calculated using normal approximation (Wald).
 [2] Based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
 [3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the RRs in the subgroups using Cochran's Q statistic.
 PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Transfusion Independance >=24 Weeks - Subgroup analysis
 Full Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=78)		LDAC Alone (II) (N=38)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[3]
	n/ N (%)		n/ N (%)		Relative Risk (95% CI) [1]	p-Value[2]	
Age							0.9794
< 75 years	7/ 30 (23.3)		0/ 15 (0.0)		7.74 (0.47,127.11)	0.0441	
>= 75 years	7/ 48 (14.6)		0/ 23 (0.0)		7.35 (0.44,123.35)	0.0554	
Gender							0.6483
male	12/ 59 (20.3)		0/ 23 (0.0)		10.00 (0.62,162.29)	0.0200	
female	2/ 19 (10.5)		0/ 15 (0.0)		4.00 (0.21, 77.53)	0.2019	
Region							0.4886
North America	5/ 28 (17.9)		0/ 7 (0.0)		3.03 (0.19, 49.27)	0.2340	
Europe	9/ 50 (18.0)		0/ 31 (0.0)		11.92 (0.72,197.87)	0.0128	
ECOG Performance Status							0.9837
0/1	6/ 36 (16.7)		0/ 20 (0.0)		7.38 (0.44,124.55)	0.0555	
2	8/ 41 (19.5)		0/ 18 (0.0)		7.69 (0.47,126.49)	0.0457	
Cytogenetic Risk (IVRS)							0.6614
Good/Intermediate	11/ 49 (22.4)		0/ 21 (0.0)		10.12 (0.62,164.22)	0.0189	
Poor	3/ 29 (10.3)		0/ 17 (0.0)		4.20 (0.23, 76.71)	0.1749	

[1] Calculated using normal approximation (Wald).
 [2] Based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
 [3] p-Value for interaction from test for heterogeneity of the RRs in the subgroups using Cochran's Q statistic.
 PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Anhang 4-G4: Ergänzende Analysen zur Sicherheit

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Age							
< 75 years	29/ 29 (100.0)	0.2 (0.1 , 0.2)	13/ 13 (100.0)	0.1 (0.0 , 0.3)	0.69 (0.35, 1.3)	0.2520	0.7258
>= 75 years	46/ 46 (100.0)	0.1 (0.0 , 0.3)	23/ 23 (100.0)	0.0 (0.0 , 0.2)	0.90 (0.55, 1.5)	0.6476	
Gender							
male	57/ 57 (100.0)	0.2 (0.1 , 0.3)	22/ 22 (100.0)	0.1 (0.0 , 0.3)	1.02 (0.62, 1.6)	0.9445	0.2110
female	18/ 18 (100.0)	0.1 (0.0 , 0.2)	14/ 14 (100.0)	0.0 (0.0 , 0.1)	0.69 (0.33, 1.4)	0.1946	
Region							
North America	26/ 26 (100.0)	0.2 (0.1 , 0.3)	7/ 7 (100.0)	0.1 (0.0 , 0.4)	0.85 (0.36, 1.9)	0.6782	0.8965
Europe	49/ 49 (100.0)	0.1 (0.0 , 0.2)	29/ 29 (100.0)	0.0 (0.0 , 0.2)	0.85 (0.54, 1.3)	0.4405	
ECOG Performance Status							
0/1	35/ 35 (100.0)	0.1 (0.0 , 0.2)	20/ 20 (100.0)	0.1 (0.0 , 0.3)	1.02 (0.59, 1.7)	0.9263	0.2709
2	40/ 40 (100.0)	0.1 (0.1 , 0.2)	16/ 16 (100.0)	0.0 (0.0 , 0.1)	0.66 (0.37, 1.2)	0.1167	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	46/ 46 (100.0)	0.1 (0.1 , 0.3)	20/ 20 (100.0)	0.1 (0.0 , 0.3)	0.75 (0.44, 1.2)	0.2344	0.4478
Poor	29/ 29 (100.0)	0.2 (0.0 , 0.2)	16/ 16 (100.0)	0.1 (0.0 , 0.2)	0.99 (0.53, 1.8)	0.9773	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Age							
< 75 years	27/ 29 (93.1)	1.1 (0.7 , 1.8)	11/ 13 (84.6)	1.2 (0.2 , 2.3)	0.80 (0.39, 1.6)	0.5502	0.9332
>= 75 years	32/ 46 (69.6)	1.1 (0.7 , 3.2)	17/ 23 (73.9)	1.6 (0.8 , 2.2)	0.91 (0.50, 1.6)	0.7417	
Gender							
male	43/ 57 (75.4)	1.1 (0.7 , 1.5)	18/ 22 (81.8)	1.6 (0.5 , 2.2)	0.94 (0.54, 1.6)	0.8138	0.8229
female	16/ 18 (88.9)	1.6 (0.7 , 5.5)	10/ 14 (71.4)	0.9 (0.3 , NE)	0.84 (0.38, 1.9)	0.6778	
Region							
North America	16/ 26 (61.5)	1.5 (0.7 , 21.0)	5/ 7 (71.4)	1.7 (0.1 , NE)	0.67 (0.24, 1.8)	0.4438	0.2989
Europe	43/ 49 (87.8)	1.0 (0.7 , 1.5)	23/ 29 (79.3)	1.3 (0.5 , 2.2)	1.04 (0.62, 1.7)	0.8773	
ECOG Performance Status							
0/1	29/ 35 (82.9)	1.2 (0.6 , 1.8)	15/ 20 (75.0)	1.6 (0.5 , 2.3)	1.10 (0.59, 2.0)	0.7645	0.3328
2	30/ 40 (75.0)	1.1 (0.7 , 3.6)	13/ 16 (81.3)	1.1 (0.3 , 3.0)	0.73 (0.37, 1.4)	0.3417	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	35/ 46 (76.1)	1.4 (0.8 , 5.3)	13/ 20 (65.0)	1.3 (0.3 , 8.7)	0.86 (0.45, 1.6)	0.6463	0.7260
Poor	24/ 29 (82.8)	0.8 (0.6 , 1.5)	15/ 16 (93.8)	1.3 (0.5 , 1.7)	1.05 (0.55, 2.0)	0.8774	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Events (CTCAE >=3) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Age							
< 75 years	28/ 29 (96.6)	0.3 (0.2 , 0.7)	13/ 13 (100.0)	0.4 (0.1 , 1.0)	1.34 (0.67, 2.6)	0.3969	0.1722
>= 75 years	41/ 46 (89.1)	0.4 (0.3 , 0.9)	22/ 23 (95.7)	0.2 (0.0 , 0.5)	0.67 (0.39, 1.1)	0.1120	
Gender							
male	51/ 57 (89.5)	0.4 (0.3 , 0.5)	22/ 22 (100.0)	0.4 (0.1 , 1.3)	0.89 (0.54, 1.4)	0.6387	0.6450
female	18/ 18 (100.0)	0.4 (0.2 , 0.9)	13/ 14 (92.9)	0.2 (0.0 , 0.7)	0.72 (0.35, 1.5)	0.3532	
Region							
North America	21/ 26 (80.8)	0.7 (0.3 , 1.4)	7/ 7 (100.0)	0.3 (0.0 , 0.7)	0.44 (0.18, 1.0)	0.0556	0.1049
Europe	48/ 49 (98.0)	0.3 (0.2 , 0.4)	28/ 29 (96.6)	0.3 (0.0 , 0.7)	1.06 (0.67, 1.7)	0.7889	
ECOG Performance Status							
0/1	33/ 35 (94.3)	0.4 (0.3 , 0.9)	20/ 20 (100.0)	0.3 (0.0 , 0.5)	0.74 (0.42, 1.3)	0.2715	0.7261
2	36/ 40 (90.0)	0.3 (0.2 , 0.5)	15/ 16 (93.8)	0.3 (0.1 , 1.0)	0.88 (0.48, 1.6)	0.6758	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	41/ 46 (89.1)	0.4 (0.2 , 0.9)	19/ 20 (95.0)	0.2 (0.0 , 0.7)	0.64 (0.37, 1.1)	0.0974	0.1396
Poor	28/ 29 (96.6)	0.3 (0.2 , 0.5)	16/ 16 (100.0)	0.4 (0.0 , 1.5)	1.27 (0.67, 2.4)	0.4445	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Events of CTCAE Grade 3,4 - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Age							
< 75 years	27/ 29 (93.1)	0.4 (0.2 , 0.8)	13/ 13 (100.0)	0.4 (0.1 , 1.0)	1.29 (0.65, 2.5)	0.4548	0.2221
>= 75 years	40/ 46 (87.0)	0.4 (0.3 , 0.9)	21/ 23 (91.3)	0.2 (0.0 , 0.5)	0.68 (0.40, 1.1)	0.1397	
Gender							
male	49/ 57 (86.0)	0.4 (0.3 , 0.6)	21/ 22 (95.5)	0.4 (0.1 , 1.3)	0.90 (0.54, 1.5)	0.6750	0.6312
female	18/ 18 (100.0)	0.4 (0.2 , 0.9)	13/ 14 (92.9)	0.2 (0.0 , 0.7)	0.72 (0.35, 1.5)	0.3532	
Region							
North America	21/ 26 (80.8)	0.7 (0.3 , 1.4)	7/ 7 (100.0)	0.3 (0.0 , 0.7)	0.44 (0.18, 1.0)	0.0556	0.1176
Europe	46/ 49 (93.9)	0.3 (0.2 , 0.4)	27/ 29 (93.1)	0.3 (0.0 , 0.7)	1.05 (0.65, 1.7)	0.8271	
ECOG Performance Status							
0/1	32/ 35 (91.4)	0.4 (0.3 , 1.1)	19/ 20 (95.0)	0.3 (0.0 , 0.5)	0.75 (0.42, 1.3)	0.3176	0.8100
2	35/ 40 (87.5)	0.4 (0.2 , 0.5)	15/ 16 (93.8)	0.3 (0.1 , 1.0)	0.86 (0.46, 1.5)	0.6144	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	40/ 46 (87.0)	0.4 (0.2 , 1.1)	18/ 20 (90.0)	0.2 (0.0 , 0.7)	0.66 (0.37, 1.1)	0.1288	0.1898
Poor	27/ 29 (93.1)	0.3 (0.2 , 0.5)	16/ 16 (100.0)	0.4 (0.0 , 1.5)	1.23 (0.65, 2.3)	0.5061	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Events of CTCAE Grade 5 - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Age							
< 75 years	8/ 29 (27.6)	NE (8.2 , NE)	7/ 13 (53.8)	4.7 (1.2 , 5.6)	0.23 (0.08, 0.7)	0.0059	0.3203
>= 75 years	14/ 46 (30.4)	26.3 (6.6 , NE)	9/ 23 (39.1)	8.7 (1.8 , 8.7)	0.45 (0.19, 1.0)	0.0701	
Gender							
male	18/ 57 (31.6)	26.3 (8.2 , NE)	10/ 22 (45.5)	4.7 (1.8 , 8.7)	0.34 (0.15, 0.7)	0.0090	0.7569
female	4/ 18 (22.2)	NE (6.6 , NE)	6/ 14 (42.9)	NE (0.9 , NE)	0.36 (0.10, 1.3)	0.1066	
Region							
North America	5/ 26 (19.2)	NE (6.5 , NE)	2/ 7 (28.6)	NE (0.5 , NE)	0.34 (0.06, 2.0)	0.2155	0.9218
Europe	17/ 49 (34.7)	26.3 (8.2 , NE)	14/ 29 (48.3)	4.7 (1.8 , 8.7)	0.36 (0.17, 0.7)	0.0066	
ECOG Performance Status							
0/1	14/ 35 (40.0)	8.8 (6.5 , NE)	6/ 20 (30.0)	8.7 (2.9 , 8.7)	0.77 (0.28, 2.1)	0.6164	0.0050
2	8/ 40 (20.0)	NE (14.6 , NE)	10/ 16 (62.5)	1.5 (0.9 , 4.7)	0.14 (0.05, 0.4)	<.0001	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	15/ 46 (32.6)	26.3 (8.2 , NE)	7/ 20 (35.0)	4.7 (1.3 , 8.7)	0.36 (0.13, 0.9)	0.0341	0.7804
Poor	7/ 29 (24.1)	NE (3.6 , NE)	9/ 16 (56.3)	3.0 (1.0 , NE)	0.36 (0.13, 0.9)	0.0377	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Age							
< 75 years	29/ 29 (100.0)	0.2 (0.1 , 0.4)	13/ 13 (100.0)	0.1 (0.0 , 0.3)	0.49 (0.24, 1.0)	0.0333	0.1205
>= 75 years	44/ 46 (95.7)	0.2 (0.1 , 0.3)	22/ 23 (95.7)	0.2 (0.1 , 0.5)	1.11 (0.66, 1.8)	0.6727	
Gender							
male	55/ 57 (96.5)	0.3 (0.1 , 0.3)	21/ 22 (95.5)	0.2 (0.1 , 0.4)	1.15 (0.69, 1.9)	0.5726	0.1938
female	18/ 18 (100.0)	0.1 (0.0 , 0.3)	14/ 14 (100.0)	0.1 (0.0 , 0.2)	0.72 (0.35, 1.4)	0.3075	
Region							
North America	26/ 26 (100.0)	0.2 (0.1 , 0.3)	7/ 7 (100.0)	0.1 (0.1 , 0.4)	0.96 (0.41, 2.2)	0.9120	0.8222
Europe	47/ 49 (95.9)	0.2 (0.1 , 0.3)	28/ 29 (96.6)	0.1 (0.0 , 0.3)	0.90 (0.56, 1.4)	0.6375	
ECOG Performance Status							
0/1	33/ 35 (94.3)	0.2 (0.1 , 0.3)	19/ 20 (95.0)	0.2 (0.1 , 0.5)	1.25 (0.71, 2.2)	0.4235	0.0515
2	40/ 40 (100.0)	0.2 (0.1 , 0.3)	16/ 16 (100.0)	0.1 (0.0 , 0.1)	0.59 (0.32, 1.0)	0.0486	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	44/ 46 (95.7)	0.3 (0.1 , 0.4)	20/ 20 (100.0)	0.1 (0.0 , 0.4)	0.73 (0.42, 1.2)	0.2132	0.1347
Poor	29/ 29 (100.0)	0.2 (0.0 , 0.3)	15/ 16 (93.8)	0.1 (0.0 , 0.2)	1.26 (0.66, 2.4)	0.4404	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of all study drug - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Age							
< 75 years	11/ 29 (37.9)	14.3 (3.6 , NE)	5/ 13 (38.5)	4.7 (1.0 , NE)	0.53 (0.17, 1.6)	0.2553	0.2748
>= 75 years	12/ 46 (26.1)	32.0 (25.9 , 32.0)	12/ 23 (52.2)	3.1 (1.5 , NE)	0.31 (0.13, 0.7)	0.0041	
Gender							
male	19/ 57 (33.3)	25.9 (8.2 , 32.0)	11/ 22 (50.0)	3.9 (1.6 , NE)	0.42 (0.19, 0.9)	0.0262	0.7312
female	4/ 18 (22.2)	NE (3.3 , NE)	6/ 14 (42.9)	5.8 (1.0 , NE)	0.37 (0.10, 1.3)	0.1061	
Region							
North America	6/ 26 (23.1)	NE (3.3 , NE)	2/ 7 (28.6)	NE (0.3 , NE)	0.65 (0.13, 3.2)	0.5962	0.7537
Europe	17/ 49 (34.7)	25.9 (8.2 , 32.0)	15/ 29 (51.7)	3.9 (1.6 , 5.8)	0.35 (0.17, 0.7)	0.0046	
ECOG Performance Status							
0/1	8/ 35 (22.9)	32.0 (25.9 , 32.0)	9/ 20 (45.0)	3.9 (1.6 , NE)	0.31 (0.11, 0.8)	0.0180	0.6639
2	15/ 40 (37.5)	14.3 (3.6 , NE)	8/ 16 (50.0)	3.0 (1.0 , 4.7)	0.38 (0.15, 0.9)	0.0307	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	13/ 46 (28.3)	25.9 (14.3 , 32.0)	9/ 20 (45.0)	3.9 (1.3 , NE)	0.28 (0.11, 0.7)	0.0049	0.2862
Poor	10/ 29 (34.5)	NE (1.8 , NE)	8/ 16 (50.0)	3.1 (1.7 , NE)	0.60 (0.24, 1.5)	0.2730	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest: Haemorrhages (SMQ) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Age							
< 75 years	13/ 29 (44.8)	21.0 (1.0 , NE)	10/ 13 (76.9)	0.7 (0.2 , 1.7)	0.33 (0.13, 0.7)	0.0085	0.0162
>= 75 years	23/ 46 (50.0)	6.3 (1.4 , 26.3)	8/ 23 (34.8)	4.0 (1.4 , NE)	1.24 (0.55, 2.7)	0.6089	
Gender							
male	25/ 57 (43.9)	8.6 (1.5 , 26.3)	10/ 22 (45.5)	4.0 (1.1 , NE)	0.77 (0.36, 1.6)	0.5016	0.9846
female	11/ 18 (61.1)	6.3 (0.7 , 21.0)	8/ 14 (57.1)	1.1 (0.3 , NE)	0.72 (0.28, 1.8)	0.4800	
Region							
North America	10/ 26 (38.5)	21.0 (1.4 , 21.0)	6/ 7 (85.7)	0.8 (0.2 , 1.7)	0.22 (0.07, 0.6)	0.0033	0.0523
Europe	26/ 49 (53.1)	7.8 (1.2 , 26.3)	12/ 29 (41.4)	4.0 (1.1 , NE)	1.01 (0.50, 2.0)	0.9804	
ECOG Performance Status							
0/1	18/ 35 (51.4)	6.3 (1.2 , 26.3)	7/ 20 (35.0)	NE (1.4 , NE)	1.42 (0.59, 3.4)	0.4312	0.0155
2	18/ 40 (45.0)	21.0 (1.4 , NE)	11/ 16 (68.8)	0.7 (0.1 , 4.0)	0.33 (0.15, 0.7)	0.0040	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	23/ 46 (50.0)	7.9 (1.3 , 26.3)	10/ 20 (50.0)	1.7 (0.3 , NE)	0.71 (0.33, 1.5)	0.3699	0.7591
Poor	13/ 29 (44.8)	7.8 (1.2 , 22.2)	8/ 16 (50.0)	4.0 (0.3 , NE)	0.75 (0.30, 1.8)	0.5216	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Haemorrhages (SMQ)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
Number of subjects with events, n (%)	8 (10.7)	3 (8.3)
Number of censored subjects, n (%)	67 (89.3)	33 (91.7)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	21.0 (14.3, NE)	NE (1.7, NE)
Median	26.3 (17.5, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (26.3, NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.56	
95% CI [3]	0.13, 2.54	
p-value [4]	0.4504	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Haemorrhages (SMQ) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	_PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)_		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Age							
< 75 years	5/ 29 (17.2)	21.0 (14.3 , NE)	0/ 13 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	0.9945
>= 75 years	3/ 46 (6.5)	NE (26.3 , NE)	3/ 23 (13.0)	NE (NE , NE)	0.29 (0.05, 1.7)	0.1464	
Gender							
male	4/ 57 (7.0)	NE (14.3 , NE)	2/ 22 (9.1)	NE (NE , NE)	0.38 (0.05, 2.7)	0.3160	0.3348
female	4/ 18 (22.2)	21.0 (17.5 , 21.0)	1/ 14 (7.1)	NE (NE , NE)	1.03 (0.09,11.5)	0.9815	
Region							
North America	1/ 26 (3.8)	NE (21.0 , NE)	2/ 7 (28.6)	NE (0.8 , NE)	0.00 (0.00, Inf)	0.0029	0.0368
Europe	7/ 49 (14.3)	26.3 (17.5 , NE)	1/ 29 (3.4)	NE (NE , NE)	2.21 (0.25,19.7)	0.4681	
ECOG Performance Status							
0/1	3/ 35 (8.6)	NE (26.3 , NE)	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)	1.10 (0.10,12.2)	0.9361	0.6849
2	5/ 40 (12.5)	21.0 (14.3 , NE)	2/ 16 (12.5)	NE (NE , NE)	0.34 (0.05, 2.4)	0.2604	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	7/ 46 (15.2)	26.3 (17.5 , NE)	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)	1.14 (0.12,11.0)	0.9107	0.2919
Poor	1/ 29 (3.4)	NE (NE , NE)	2/ 16 (12.5)	NE (NE , NE)	0.25 (0.02, 2.7)	0.2151	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE >=3): Haemorrhages (SMQ) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Age							
< 75 years	4/ 29 (13.8)	21.0 (14.3 , NE)	1/ 13 (7.7)	NE (NE , NE)	0.42 (0.03, 6.7)	0.5267	0.6518
>= 75 years	5/ 46 (10.9)	NE (26.3 , NE)	3/ 23 (13.0)	NE (NE , NE)	0.49 (0.11, 2.2)	0.3451	
Gender							
male	3/ 57 (5.3)	NE (14.3 , NE)	2/ 22 (9.1)	NE (NE , NE)	0.19 (0.02, 2.0)	0.1259	0.2203
female	6/ 18 (33.3)	17.5 (6.3 , 21.0)	2/ 14 (14.3)	NE (NE , NE)	0.93 (0.16, 5.2)	0.9351	
Region							
North America	1/ 26 (3.8)	NE (21.0 , NE)	2/ 7 (28.6)	NE (0.8 , NE)	0.00 (0.00, Inf)	0.0029	0.0520
Europe	8/ 49 (16.3)	26.3 (14.3 , NE)	2/ 29 (6.9)	NE (NE , NE)	1.10 (0.21, 5.8)	0.9109	
ECOG Performance Status							
0/1	5/ 35 (14.3)	NE (26.3 , NE)	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)	1.82 (0.20,16.7)	0.5930	0.1371
2	4/ 40 (10.0)	21.0 (14.3 , NE)	3/ 16 (18.8)	NE (NE , NE)	0.11 (0.01, 1.0)	0.0225	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	8/ 46 (17.4)	26.3 (17.5 , NE)	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)	1.05 (0.11,10.0)	0.9640	0.1615
Poor	1/ 29 (3.4)	NE (NE , NE)	3/ 16 (18.8)	NE (1.7 , NE)	0.17 (0.02, 1.6)	0.0800	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE <3): Haemorrhages (SMQ) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Age							
< 75 years	12/ 29 (41.4)	22.2 (1.0 , NE)	10/ 13 (76.9)	0.7 (0.2 , 1.7)	0.33 (0.13, 0.7)	0.0085	0.0152
>= 75 years	20/ 46 (43.5)	7.8 (1.4 , NE)	7/ 23 (30.4)	NE (1.4 , NE)	1.30 (0.55, 3.0)	0.5525	
Gender							
male	24/ 57 (42.1)	8.6 (1.5 , NE)	9/ 22 (40.9)	4.0 (1.1 , NE)	0.86 (0.39, 1.8)	0.7081	0.4645
female	8/ 18 (44.4)	7.8 (0.7 , NE)	8/ 14 (57.1)	1.1 (0.3 , NE)	0.60 (0.22, 1.6)	0.3005	
Region							
North America	9/ 26 (34.6)	NE (1.4 , NE)	5/ 7 (71.4)	0.8 (0.2 , NE)	0.28 (0.09, 0.9)	0.0228	0.1056
Europe	23/ 49 (46.9)	8.6 (1.2 , NE)	12/ 29 (41.4)	4.0 (1.1 , NE)	0.94 (0.46, 1.9)	0.8711	
ECOG Performance Status							
0/1	15/ 35 (42.9)	7.8 (1.2 , NE)	6/ 20 (30.0)	NE (1.4 , NE)	1.49 (0.57, 3.8)	0.4047	0.0161
2	17/ 40 (42.5)	22.2 (1.4 , NE)	11/ 16 (68.8)	0.7 (0.1 , 4.0)	0.33 (0.15, 0.7)	0.0040	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	19/ 46 (41.3)	8.6 (1.4 , NE)	10/ 20 (50.0)	1.7 (0.3 , NE)	0.66 (0.31, 1.4)	0.2979	0.4896
Poor	13/ 29 (44.8)	7.8 (1.2 , 22.2)	7/ 16 (43.8)	4.0 (0.3 , NE)	0.85 (0.33, 2.1)	0.7297	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Age							
< 75 years	7/ 29 (24.1)	NE (5.5 , NE)	2/ 13 (15.4)	NE (NE , NE)	0.96 (0.19, 4.8)	0.9593	0.7350
>= 75 years	8/ 46 (17.4)	NE (10.5 , NE)	2/ 23 (8.7)	NE (NE , NE)	1.58 (0.32, 7.7)	0.5650	
Gender							
male	12/ 57 (21.1)	NE (10.5 , NE)	2/ 22 (9.1)	NE (NE , NE)	1.75 (0.38, 8.0)	0.4649	0.5917
female	3/ 18 (16.7)	NE (5.5 , NE)	2/ 14 (14.3)	NE (NE , NE)	0.89 (0.15, 5.4)	0.8988	
Region							
North America	5/ 26 (19.2)	NE (NE , NE)	2/ 7 (28.6)	NE (0.3 , NE)	0.65 (0.13, 3.3)	0.5994	0.1796
Europe	10/ 49 (20.4)	NE (8.6 , NE)	2/ 29 (6.9)	NE (NE , NE)	1.79 (0.37, 8.5)	0.4596	
ECOG Performance Status							
0/1	3/ 35 (8.6)	NE (8.6 , NE)	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	0.9902
2	12/ 40 (30.0)	NE (5.5 , NE)	4/ 16 (25.0)	NE (0.3 , NE)	0.79 (0.25, 2.5)	0.6836	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	8/ 46 (17.4)	NE (10.5 , NE)	2/ 20 (10.0)	NE (NE , NE)	0.87 (0.17, 4.5)	0.8700	0.6959
Poor	7/ 29 (24.1)	NE (3.6 , NE)	2/ 16 (12.5)	NE (NE , NE)	1.93 (0.40, 9.3)	0.3983	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Age							0.9999
< 75 years	4/ 29 (13.8)	NE (NE , NE)	0/ 13 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
>= 75 years	3/ 46 (6.5)	NE (NE , NE)	0/ 23 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Gender							0.9981
male	7/ 57 (12.3)	NE (NE , NE)	0/ 22 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
female	0/ 18 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Region							0.9999
North America	1/ 26 (3.8)	NE (NE , NE)	0/ 7 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Europe	6/ 49 (12.2)	NE (NE , NE)	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
ECOG Performance Status							0.9998
0/1	1/ 35 (2.9)	NE (8.6 , NE)	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
2	6/ 40 (15.0)	NE (NE , NE)	0/ 16 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Cytogenetic Risk (IVRS)							0.9999
Good/Intermediate	4/ 46 (8.7)	NE (NE , NE)	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Poor	3/ 29 (10.3)	NE (NE , NE)	0/ 16 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE >=3): Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Age							
< 75 years	6/ 29 (20.7)	NE (5.5 , NE)	0/ 13 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	0.9934
>= 75 years	5/ 46 (10.9)	NE (13.4 , NE)	2/ 23 (8.7)	NE (NE , NE)	0.79 (0.14, 4.5)	0.7949	
Gender							
male	9/ 57 (15.8)	NE (13.4 , NE)	1/ 22 (4.5)	NE (NE , NE)	2.30 (0.28,18.9)	0.4246	0.6044
female	2/ 18 (11.1)	NE (5.5 , NE)	1/ 14 (7.1)	NE (NE , NE)	0.99 (0.09,11.3)	0.9960	
Region							
North America	3/ 26 (11.5)	NE (NE , NE)	1/ 7 (14.3)	NE (0.3 , NE)	0.70 (0.07, 6.7)	0.7596	0.2511
Europe	8/ 49 (16.3)	NE (13.4 , NE)	1/ 29 (3.4)	NE (NE , NE)	2.39 (0.28,20.3)	0.4113	
ECOG Performance Status							
0/1	2/ 35 (5.7)	NE (8.6 , NE)	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	0.9923
2	9/ 40 (22.5)	NE (5.5 , NE)	2/ 16 (12.5)	NE (NE , NE)	1.03 (0.21, 4.9)	0.9713	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	6/ 46 (13.0)	NE (13.4 , NE)	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)	0.94 (0.10, 9.0)	0.9573	0.7503
Poor	5/ 29 (17.2)	NE (3.6 , NE)	1/ 16 (6.3)	NE (NE , NE)	2.55 (0.30,21.8)	0.3747	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE <3): Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Age							
< 75 years	1/ 29 (3.4)	NE (NE , NE)	2/ 13 (15.4)	NE (NE , NE)	0.21 (0.02, 2.3)	0.1601	0.9923
>= 75 years	5/ 46 (10.9)	NE (NE , NE)	0/ 23 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Gender							
male	5/ 57 (8.8)	NE (NE , NE)	1/ 22 (4.5)	NE (NE , NE)	1.57 (0.18,14.0)	0.6834	0.6113
female	1/ 18 (5.6)	NE (NE , NE)	1/ 14 (7.1)	NE (NE , NE)	0.68 (0.04,10.8)	0.7814	
Region							
North America	3/ 26 (11.5)	NE (NE , NE)	1/ 7 (14.3)	NE (0.3 , NE)	0.83 (0.09, 7.9)	0.8676	0.6186
Europe	3/ 49 (6.1)	NE (10.5 , NE)	1/ 29 (3.4)	NE (NE , NE)	1.14 (0.10,12.5)	0.9171	
ECOG Performance Status							
0/1	2/ 35 (5.7)	NE (10.5 , NE)	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	0.9930
2	4/ 40 (10.0)	NE (NE , NE)	2/ 16 (12.5)	NE (NE , NE)	0.73 (0.13, 3.9)	0.7103	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	3/ 46 (6.5)	NE (NE , NE)	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)	0.80 (0.07, 8.8)	0.8570	0.7382
Poor	3/ 29 (10.3)	NE (NE , NE)	1/ 16 (6.3)	NE (NE , NE)	1.74 (0.18,16.7)	0.6261	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest: Infections (SOC) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Age							
< 75 years	20/ 29 (69.0)	1.7 (0.7 , 5.6)	8/ 13 (61.5)	0.5 (0.1 , NE)	0.65 (0.28, 1.5)	0.3174	0.5504
>= 75 years	26/ 46 (56.5)	2.8 (0.8 , NE)	12/ 23 (52.2)	2.5 (0.5 , NE)	0.96 (0.48, 1.9)	0.9163	
Gender							
male	33/ 57 (57.9)	3.2 (1.2 , 10.3)	12/ 22 (54.5)	2.5 (0.3 , NE)	0.77 (0.39, 1.5)	0.4450	0.7061
female	13/ 18 (72.2)	1.3 (0.7 , 2.8)	8/ 14 (57.1)	1.0 (0.5 , NE)	1.06 (0.44, 2.5)	0.8886	
Region							
North America	13/ 26 (50.0)	6.2 (0.7 , NE)	2/ 7 (28.6)	NE (0.5 , NE)	1.80 (0.40, 8.0)	0.4324	0.3893
Europe	33/ 49 (67.3)	1.9 (0.8 , 5.6)	18/ 29 (62.1)	1.1 (0.5 , 3.9)	0.76 (0.42, 1.3)	0.3623	
ECOG Performance Status							
0/1	22/ 35 (62.9)	2.4 (0.8 , 6.2)	11/ 20 (55.0)	1.6 (0.3 , NE)	0.99 (0.47, 2.0)	0.9748	0.6481
2	24/ 40 (60.0)	2.1 (0.8 , 11.7)	9/ 16 (56.3)	1.3 (0.5 , NE)	0.76 (0.35, 1.6)	0.4788	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	28/ 46 (60.9)	3.2 (1.6 , 11.7)	9/ 20 (45.0)	NE (0.5 , NE)	0.85 (0.39, 1.8)	0.6844	0.9056
Poor	18/ 29 (62.1)	1.1 (0.6 , NE)	11/ 16 (68.8)	1.1 (0.3 , 3.9)	0.94 (0.44, 1.9)	0.8713	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Infections (SOC) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Age							
< 75 years	12/ 29 (41.4)	11.7 (3.2 , NE)	6/ 13 (46.2)	2.3 (0.2 , NE)	0.42 (0.15, 1.2)	0.1004	0.5546
>= 75 years	14/ 46 (30.4)	25.9 (6.3 , NE)	7/ 23 (30.4)	NE (1.3 , NE)	0.80 (0.31, 2.0)	0.6283	
Gender							
male	19/ 57 (33.3)	14.3 (11.7 , NE)	8/ 22 (36.4)	2.9 (1.5 , NE)	0.62 (0.26, 1.4)	0.2761	0.9055
female	7/ 18 (38.9)	8.3 (1.8 , NE)	5/ 14 (35.7)	NE (0.5 , NE)	0.68 (0.20, 2.2)	0.5337	
Region							
North America	6/ 26 (23.1)	NE (6.2 , NE)	0/ 7 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	0.9863
Europe	20/ 49 (40.8)	11.7 (3.5 , 25.9)	13/ 29 (44.8)	2.9 (1.3 , NE)	0.55 (0.26, 1.1)	0.1072	
ECOG Performance Status							
0/1	11/ 35 (31.4)	25.9 (6.2 , NE)	7/ 20 (35.0)	NE (1.6 , NE)	0.69 (0.26, 1.8)	0.4505	0.8694
2	15/ 40 (37.5)	14.3 (3.5 , NE)	6/ 16 (37.5)	NE (0.9 , NE)	0.54 (0.20, 1.4)	0.2142	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	16/ 46 (34.8)	25.9 (8.3 , NE)	5/ 20 (25.0)	NE (1.3 , NE)	0.73 (0.25, 2.1)	0.5527	0.8741
Poor	10/ 29 (34.5)	NE (1.5 , NE)	8/ 16 (50.0)	2.3 (1.1 , NE)	0.66 (0.26, 1.6)	0.3711	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE >=3): Infections (SOC) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Age							
< 75 years	12/ 29 (41.4)	11.7 (3.2 , NE)	7/ 13 (53.8)	2.3 (0.2 , NE)	0.37 (0.14, 1.0)	0.0406	0.2807
>= 75 years	17/ 46 (37.0)	25.9 (6.2 , NE)	8/ 23 (34.8)	3.9 (1.3 , NE)	0.85 (0.36, 2.0)	0.7128	
Gender							
male	21/ 57 (36.8)	14.3 (6.2 , NE)	9/ 22 (40.9)	2.9 (1.5 , NE)	0.60 (0.26, 1.3)	0.2063	0.9195
female	8/ 18 (44.4)	6.3 (1.7 , NE)	6/ 14 (42.9)	NE (0.5 , NE)	0.71 (0.24, 2.0)	0.5271	
Region							
North America	9/ 26 (34.6)	NE (2.8 , NE)	1/ 7 (14.3)	NE (0.5 , NE)	2.10 (0.26,16.8)	0.4751	0.2588
Europe	20/ 49 (40.8)	14.3 (3.5 , 25.9)	14/ 29 (48.3)	2.9 (1.3 , NE)	0.49 (0.24, 1.0)	0.0453	
ECOG Performance Status							
0/1	13/ 35 (37.1)	25.9 (6.2 , NE)	7/ 20 (35.0)	NE (1.6 , NE)	0.80 (0.31, 2.0)	0.6404	0.4344
2	16/ 40 (40.0)	14.3 (3.2 , NE)	8/ 16 (50.0)	1.5 (0.5 , NE)	0.46 (0.19, 1.1)	0.0713	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	17/ 46 (37.0)	25.9 (6.2 , NE)	5/ 20 (25.0)	NE (1.3 , NE)	0.76 (0.27, 2.1)	0.6050	0.6818
Poor	12/ 29 (41.4)	NE (1.1 , NE)	10/ 16 (62.5)	2.3 (0.9 , 3.9)	0.62 (0.27, 1.4)	0.2684	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE <3): Infections (SOC) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	_PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)_		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Age							
< 75 years	16/ 29 (55.2)	5.6 (1.2 , 21.4)	5/ 13 (38.5)	3.0 (0.3 , NE)	0.99 (0.35, 2.7)	0.9871	0.8401
>= 75 years	20/ 46 (43.5)	6.0 (1.9 , NE)	7/ 23 (30.4)	NE (1.5 , NE)	1.15 (0.48, 2.7)	0.7529	
Gender							
male	25/ 57 (43.9)	10.3 (2.8 , 21.4)	8/ 22 (36.4)	NE (0.9 , NE)	0.86 (0.38, 1.9)	0.7137	0.3629
female	11/ 18 (61.1)	1.8 (0.7 , NE)	4/ 14 (28.6)	3.5 (1.5 , NE)	1.88 (0.59, 5.9)	0.2741	
Region							
North America	10/ 26 (38.5)	NE (1.7 , NE)	1/ 7 (14.3)	NE (2.5 , NE)	2.41 (0.30,19.0)	0.3897	0.5663
Europe	26/ 49 (53.1)	5.6 (1.7 , 16.9)	11/ 29 (37.9)	3.5 (1.5 , NE)	1.03 (0.50, 2.1)	0.9262	
ECOG Performance Status							
0/1	17/ 35 (48.6)	5.8 (1.2 , NE)	10/ 20 (50.0)	3.0 (0.5 , NE)	0.80 (0.36, 1.7)	0.5892	0.1633
2	19/ 40 (47.5)	10.3 (1.7 , NE)	2/ 16 (12.5)	NE (NE , NE)	2.63 (0.60,11.4)	0.1796	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	21/ 46 (45.7)	10.3 (2.4 , NE)	6/ 20 (30.0)	NE (0.9 , NE)	1.02 (0.40, 2.6)	0.9618	0.6819
Poor	15/ 29 (51.7)	2.8 (1.1 , NE)	6/ 16 (37.5)	3.5 (1.5 , NE)	1.33 (0.51, 3.4)	0.5558	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event of Special Interest: Febrile Neutropenia (PT) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	_PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)_		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value[3]	
Age							
< 75 years	10/ 29 (34.5)	NE (1.4 , NE)	4/ 13 (30.8)	NE (1.0 , NE)	0.94 (0.29, 3.0)	0.9211	0.5254
>= 75 years	16/ 46 (34.8)	NE (3.2 , NE)	5/ 23 (21.7)	NE (3.5 , NE)	1.55 (0.57, 4.2)	0.3866	
Gender							
male	19/ 57 (33.3)	NE (5.3 , NE)	6/ 22 (27.3)	NE (1.7 , NE)	1.11 (0.44, 2.8)	0.8269	0.6574
female	7/ 18 (38.9)	NE (0.8 , NE)	3/ 14 (21.4)	NE (1.0 , NE)	1.81 (0.47, 7.0)	0.3834	
Region							
North America	9/ 26 (34.6)	NE (1.5 , NE)	2/ 7 (28.6)	3.5 (1.7 , NE)	1.07 (0.23, 5.0)	0.9362	0.8681
Europe	17/ 49 (34.7)	NE (5.3 , NE)	7/ 29 (24.1)	NE (NE , NE)	1.37 (0.57, 3.3)	0.4793	
ECOG Performance Status							
0/1	15/ 35 (42.9)	6.2 (1.5 , NE)	6/ 20 (30.0)	NE (1.1 , NE)	1.40 (0.54, 3.6)	0.4823	0.8235
2	11/ 40 (27.5)	NE (NE , NE)	3/ 16 (18.8)	NE (1.7 , NE)	1.33 (0.37, 4.7)	0.6603	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	16/ 46 (34.8)	NE (5.3 , NE)	6/ 20 (30.0)	NE (1.0 , NE)	0.92 (0.36, 2.3)	0.8657	0.3536
Poor	10/ 29 (34.5)	NE (1.5 , NE)	3/ 16 (18.8)	NE (1.7 , NE)	1.99 (0.55, 7.2)	0.2824	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Febrile Neutropenia (PT) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	_PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)_		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Age							0.3236
< 75 years	7/ 29 (24.1)	NE (5.3 , NE)	3/ 13 (23.1)	NE (1.7 , NE)	0.85 (0.22, 3.3)	0.8141	
>= 75 years	14/ 46 (30.4)	NE (6.2 , NE)	3/ 23 (13.0)	NE (3.5 , NE)	2.30 (0.66, 8.0)	0.1785	
Gender							0.6525
male	15/ 57 (26.3)	NE (6.2 , NE)	4/ 22 (18.2)	NE (2.0 , NE)	1.29 (0.42, 3.9)	0.6551	
female	6/ 18 (33.3)	NE (0.9 , NE)	2/ 14 (14.3)	NE (3.5 , NE)	2.40 (0.48,11.9)	0.2702	
Region							0.7216
North America	9/ 26 (34.6)	NE (1.5 , NE)	2/ 7 (28.6)	3.5 (1.7 , NE)	1.07 (0.23, 5.0)	0.9362	
Europe	12/ 49 (24.5)	NE (NE , NE)	4/ 29 (13.8)	NE (NE , NE)	1.70 (0.55, 5.2)	0.3542	
ECOG Performance Status							0.2017
0/1	13/ 35 (37.1)	NE (1.5 , NE)	3/ 20 (15.0)	NE (3.5 , NE)	2.50 (0.71, 8.8)	0.1398	
2	8/ 40 (20.0)	NE (NE , NE)	3/ 16 (18.8)	NE (1.7 , NE)	0.91 (0.24, 3.4)	0.8936	
Cytogenetic Risk (IVRS)							0.8811
Good/Intermediate	13/ 46 (28.3)	NE (6.2 , NE)	3/ 20 (15.0)	NE (2.0 , NE)	1.58 (0.44, 5.6)	0.4780	
Poor	8/ 29 (27.6)	NE (3.2 , NE)	3/ 16 (18.8)	NE (1.7 , NE)	1.46 (0.39, 5.5)	0.5738	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE >=3): Febrile Neutropenia (PT) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Age							
< 75 years	10/ 29 (34.5)	NE (1.4 , NE)	4/ 13 (30.8)	NE (1.0 , NE)	0.94 (0.29, 3.0)	0.9211	0.5254
>= 75 years	16/ 46 (34.8)	NE (3.2 , NE)	5/ 23 (21.7)	NE (3.5 , NE)	1.55 (0.57, 4.2)	0.3866	
Gender							
male	19/ 57 (33.3)	NE (5.3 , NE)	6/ 22 (27.3)	NE (1.7 , NE)	1.11 (0.44, 2.8)	0.8269	0.6574
female	7/ 18 (38.9)	NE (0.8 , NE)	3/ 14 (21.4)	NE (1.0 , NE)	1.81 (0.47, 7.0)	0.3834	
Region							
North America	9/ 26 (34.6)	NE (1.5 , NE)	2/ 7 (28.6)	3.5 (1.7 , NE)	1.07 (0.23, 5.0)	0.9362	0.8681
Europe	17/ 49 (34.7)	NE (5.3 , NE)	7/ 29 (24.1)	NE (NE , NE)	1.37 (0.57, 3.3)	0.4793	
ECOG Performance Status							
0/1	15/ 35 (42.9)	6.2 (1.5 , NE)	6/ 20 (30.0)	NE (1.1 , NE)	1.40 (0.54, 3.6)	0.4823	0.8235
2	11/ 40 (27.5)	NE (NE , NE)	3/ 16 (18.8)	NE (1.7 , NE)	1.33 (0.37, 4.7)	0.6603	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	16/ 46 (34.8)	NE (5.3 , NE)	6/ 20 (30.0)	NE (1.0 , NE)	0.92 (0.36, 2.3)	0.8657	0.3536
Poor	10/ 29 (34.5)	NE (1.5 , NE)	3/ 16 (18.8)	NE (1.7 , NE)	1.99 (0.55, 7.2)	0.2824	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE <3): Febrile Neutropenia (PT) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

Subgroup Level	_PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)_		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
Age							
< 75 years	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 13 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	NE
>= 75 years	0/ 46 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 23 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Gender							
male	0/ 57 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 22 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	NE
female	0/ 18 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Region							
North America	0/ 26 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 7 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	NE
Europe	0/ 49 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
ECOG Performance Status							
0/1	0/ 35 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	NE
2	0/ 40 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 16 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Cytogenetic Risk (IVRS)							
Good/Intermediate	0/ 46 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	NE
Poor	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 16 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	53 (70.7)	23 (63.9)
	Number of censored subjects, n (%)	22 (29.3)	13 (36.1)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	0.2 (0.1, 0.3)	0.1 (0.0, 0.3)
	Median	0.5 (0.3, 0.9)	0.5 (0.3, 5.3)
	75%	6.3 (1.4, NE)	5.3 (1.0, NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	1.02	
	95% CI [3]	0.62, 1.68	
	p-value [4]	0.9346	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Anaemia		
Number of subjects with events, n (%)	35 (46.7)	15 (41.7)
Number of censored subjects, n (%)	40 (53.3)	21 (58.3)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	0.3 (0.2, 0.5)	0.5 (0.2, 1.1)
Median	17.0 (0.5, NE)	NE (0.8, NE)
75%	22.5 (17.0, NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.14	
95% CI [3]	0.62, 2.10	
p-value [4]	0.6740	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Febrile neutropenia		
Number of subjects with events, n (%)	26 (34.7)	9 (25.0)
Number of censored subjects, n (%)	49 (65.3)	27 (75.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	1.1 (0.6, 5.3)	1.7 (0.5, NE)
Median	NE (5.3, NE)	NE (3.5, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.25	
95% CI [3]	0.58, 2.69	
p-value [4]	0.5682	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Neutropenia		
Number of subjects with events, n (%)	11 (14.7)	6 (16.7)
Number of censored subjects, n (%)	64 (85.3)	30 (83.3)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	14.7 (7.4, 29.8)	5.3 (0.7, NE)
Median	29.8 (14.7, 29.8)	NE (5.3, NE)
75%	29.8 (NE , NE)	NE (5.3, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.43	
95% CI [3]	0.14, 1.35	
p-value [4]	0.1367	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Thrombocytopenia		
Number of subjects with events, n (%)	24 (32.0)	9 (25.0)
Number of censored subjects, n (%)	51 (68.0)	27 (75.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	0.5 (0.4, 7.0)	1.8 (0.2, NE)
Median	NE (7.0, NE)	NE (NE, NE)
75%	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.12	
95% CI [3]	0.52, 2.42	
p-value [4]	0.7753	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Cardiac disorders		
Number of subjects with events, n (%)	19 (25.3)	5 (13.9)
Number of censored subjects, n (%)	56 (74.7)	31 (86.1)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	5.9 (1.1, NE)	3.9 (1.4, NE)
Median	NE (11.5, NE)	NE (3.9, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.50	
95% CI [3]	0.55, 4.09	
p-value [4]	0.4294	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Ear and labyrinth disorders		
Number of subjects with events, n (%)	9 (12.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	66 (88.0)	36 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (3.8, NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Eye disorders		
Number of subjects with events, n (%)	12 (16.0)	2 (5.6)
Number of censored subjects, n (%)	63 (84.0)	34 (94.4)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	22.2 (6.5, NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (22.2, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (22.2, NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.99	
95% CI [3]	0.43, 9.20	
p-value [4]	0.3708	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Gastrointestinal disorders			
	Number of subjects with events, n (%)	58 (77.3)	24 (66.7)
	Number of censored subjects, n (%)	17 (22.7)	12 (33.3)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	0.2 (0.1, 0.3)	0.2 (0.1, 0.3)
	Median	1.0 (0.5, 1.8)	1.0 (0.3, 2.8)
	75%	4.7 (2.0, 8.4)	2.8 (1.7, NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	1.03	
	95% CI [3]	0.63, 1.67	
	p-value [4]	0.9084	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Abdominal pain		
Number of subjects with events, n (%)	12 (16.0)	4 (11.1)
Number of censored subjects, n (%)	63 (84.0)	32 (88.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	12.5 (3.2, NE)	NE (1.0, NE)
Median	NE (12.5, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.91	
95% CI [3]	0.28, 2.95	
p-value [4]	0.8798	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Constipation		
Number of subjects with events, n (%)	19 (25.3)	6 (16.7)
Number of censored subjects, n (%)	56 (74.7)	30 (83.3)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	4.5 (1.7, NE)	3.3 (0.9, NE)
Median	NE (6.8, NE)	NE (3.3, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.01	
95% CI [3]	0.39, 2.59	
p-value [4]	0.9868	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Diarrhoea		
Number of subjects with events, n (%)	21 (28.0)	9 (25.0)
Number of censored subjects, n (%)	54 (72.0)	27 (75.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	5.8 (1.5, 8.3)	1.2 (0.2, NE)
Median	13.5 (7.4, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.76	
95% CI [3]	0.34, 1.71	
p-value [4]	0.5074	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Nausea		
Number of subjects with events, n (%)	27 (36.0)	4 (11.1)
Number of censored subjects, n (%)	48 (64.0)	32 (88.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	1.9 (0.3, 3.9)	NE (1.7, NE)
Median	NE (3.9, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	2.92	
95% CI [3]	1.02, 8.39	
p-value [4]	0.0365	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Vomiting		
Number of subjects with events, n (%)	18 (24.0)	3 (8.3)
Number of censored subjects, n (%)	57 (76.0)	33 (91.7)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	4.7 (1.0, NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (15.4, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	2.63	
95% CI [3]	0.77, 9.00	
p-value [4]	0.1091	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: General disorders and administration site conditions			
	Number of subjects with events, n (%)	57 (76.0)	24 (66.7)
	Number of censored subjects, n (%)	18 (24.0)	12 (33.3)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	0.3 (0.2, 0.5)	0.3 (0.1, 0.4)
	Median	1.0 (0.6, 1.7)	0.9 (0.3, 4.4)
	75%	3.3 (2.2, NE)	6.4 (1.2, 6.4)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	1.02	
	95% CI [3]	0.63, 1.66	
	p-value [4]	0.9290	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Asthenia		
Number of subjects with events, n (%)	10 (13.3)	5 (13.9)
Number of censored subjects, n (%)	65 (86.7)	31 (86.1)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (4.8, NE)	4.5 (2.1, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (4.5, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.75	
95% CI [3]	0.24, 2.30	
p-value [4]	0.6102	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Disease progression	7 (9.3)	4 (11.1)
Number of subjects with events, n (%)		
Number of censored subjects, n (%)	68 (90.7)	32 (88.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	8.7 (1.9, 8.7)
Median	NE (NE , NE)	8.7 (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	8.7 (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.51	
95% CI [3]	0.14, 1.82	
p-value [4]	0.2910	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Fatigue	21 (28.0)	8 (22.2)
Number of subjects with events, n (%)		
Number of censored subjects, n (%)	54 (72.0)	28 (77.8)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	2.3 (0.9, NE)	4.4 (0.5, NE)
Median	NE (NE , NE)	6.4 (4.4, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (6.4, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.18	
95% CI [3]	0.52, 2.69	
p-value [4]	0.6961	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Oedema peripheral	19 (25.3)	7 (19.4)
Number of subjects with events, n (%)		
Number of censored subjects, n (%)	56 (74.7)	29 (80.6)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	7.8 (0.6, NE)	2.6 (0.4, NE)
Median	25.4 (25.4, NE)	NE (2.6, NE)
75%	NE (25.4, NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.12	
95% CI [3]	0.46, 2.70	
p-value [4]	0.8036	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Pyrexia		
Number of subjects with events, n (%)	20 (26.7)	8 (22.2)
Number of censored subjects, n (%)	55 (73.3)	28 (77.8)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	3.9 (1.4, 21.3)	NE (0.2, NE)
Median	21.3 (7.5, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (21.3, NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.89	
95% CI [3]	0.39, 2.05	
p-value [4]	0.7834	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Infections and infestations			
	Number of subjects with events, n (%)	46 (61.3)	20 (55.6)
	Number of censored subjects, n (%)	29 (38.7)	16 (44.4)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	0.6 (0.3, 0.8)	0.5 (0.1, 0.9)
	Median	2.4 (1.1, 5.8)	1.6 (0.5, NE)
	75%	16.9 (6.2, NE)	NE (2.5, NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	0.90	
	95% CI [3]	0.52, 1.54	
	p-value [4]	0.6916	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Infections and infestations - PT: Pneumonia		
Number of subjects with events, n (%)	21 (28.0)	10 (27.8)
Number of censored subjects, n (%)	54 (72.0)	26 (72.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	6.2 (0.8, 17.1)	2.3 (0.5, NE)
Median	21.4 (14.3, NE)	NE (2.3, NE)
75%	25.9 (21.4, NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.65	
95% CI [3]	0.29, 1.44	
p-value [4]	0.2795	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Infections and infestations - PT: Sepsis		
Number of subjects with events, n (%)	5 (6.7)	6 (16.7)
Number of censored subjects, n (%)	70 (93.3)	30 (83.3)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	5.8 (1.3, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (5.8, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (5.8, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.34	
95% CI [3]	0.10, 1.13	
p-value [4]	0.0661	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Infections and infestations - PT: Urinary tract infection		
Number of subjects with events, n (%)	5 (6.7)	4 (11.1)
Number of censored subjects, n (%)	70 (93.3)	32 (88.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (13.2, NE)	NE (1.1, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.37	
95% CI [3]	0.09, 1.50	
p-value [4]	0.1472	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications			
	Number of subjects with events, n (%)	17 (22.7)	5 (13.9)
	Number of censored subjects, n (%)	58 (77.3)	31 (86.1)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	5.5 (2.4, NE)	NE (0.6, NE)
	Median	NE (8.0, NE)	NE (NE , NE)
	75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	1.13	
	95% CI [3]	0.41, 3.14	
	p-value [4]	0.8179	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications - PT: Fall		
Number of subjects with events, n (%)	10 (13.3)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	65 (86.7)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	24.7 (6.9, NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (24.7, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (24.7, NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	2.78	
95% CI [3]	0.34, 22.61	
p-value [4]	0.3180	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Investigations			
	Number of subjects with events, n (%)	45 (60.0)	18 (50.0)
	Number of censored subjects, n (%)	30 (40.0)	18 (50.0)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	0.4 (0.3, 0.9)	0.4 (0.1, 1.5)
	Median	1.9 (1.0, 6.0)	2.2 (1.2, NE)
	75%	NE (6.0, NE)	NE (3.2, NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	1.10	
	95% CI [3]	0.63, 1.92	
	p-value [4]	0.7312	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Investigations - PT: Blood creatinine increased		
Number of subjects with events, n (%)	8 (10.7)	3 (8.3)
Number of censored subjects, n (%)	67 (89.3)	33 (91.7)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (6.2, NE)	NE (1.5, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.89	
95% CI [3]	0.22, 3.54	
p-value [4]	0.8707	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Investigations - PT: C-reactive protein increased		
Number of subjects with events, n (%)	6 (8.0)	5 (13.9)
Number of censored subjects, n (%)	69 (92.0)	31 (86.1)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	3.9 (1.4, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (3.9, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.48	
95% CI [3]	0.15, 1.59	
p-value [4]	0.2227	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Investigations - PT: International normalised ratio increased	3 (4.0)	5 (13.9)
Number of subjects with events, n (%)		
Number of censored subjects, n (%)	72 (96.0)	31 (86.1)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (1.1, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.19	
95% CI [3]	0.04, 0.86	
p-value [4]	0.0174	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Investigations - PT: Neutrophil count decreased		
Number of subjects with events, n (%)	8 (10.7)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	67 (89.3)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (5.7, NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	2.48	
95% CI [3]	0.29, 21.27	
p-value [4]	0.3910	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Investigations - PT: Platelet count decreased		
Number of subjects with events, n (%)	12 (16.0)	4 (11.1)
Number of censored subjects, n (%)	63 (84.0)	32 (88.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (1.2, NE)	NE (0.4, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.26	
95% CI [3]	0.40, 3.93	
p-value [4]	0.6872	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Investigations - PT: Weight decreased		
Number of subjects with events, n (%)	15 (20.0)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	60 (80.0)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	7.8 (2.3, NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (8.5, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	5.68	
95% CI [3]	0.74, 43.81	
p-value [4]	0.0605	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Investigations - PT: White blood cell count decreased		
Number of subjects with events, n (%)	10 (13.3)	2 (5.6)
Number of censored subjects, n (%)	65 (86.7)	34 (94.4)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	16.8 (3.4, NE)	NE (1.7, NE)
Median	NE (16.8, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.87	
95% CI [3]	0.40, 8.85	
p-value [4]	0.4219	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Metabolism and nutrition disorders		
Number of subjects with events, n (%)	43 (57.3)	13 (36.1)
Number of censored subjects, n (%)	32 (42.7)	23 (63.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	0.7 (0.4, 1.0)	1.0 (0.3, 3.9)
Median	2.6 (1.7, 6.0)	NE (2.4, NE)
75%	13.8 (6.0, NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.54	
95% CI [3]	0.82, 2.89	
p-value [4]	0.1771	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT: Decreased appetite		
Number of subjects with events, n (%)	24 (32.0)	4 (11.1)
Number of censored subjects, n (%)	51 (68.0)	32 (88.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	3.9 (0.8, 6.5)	NE (2.7, NE)
Median	13.8 (6.0, 30.0)	NE (3.9, NE)
75%	30.0 (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	2.12	
95% CI [3]	0.72, 6.27	
p-value [4]	0.1653	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT: Hypokalaemia		
Number of subjects with events, n (%)	12 (16.0)	6 (16.7)
Number of censored subjects, n (%)	63 (84.0)	30 (83.3)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (2.3, NE)	3.9 (0.9, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (3.9, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.87	
95% CI [3]	0.32, 2.35	
p-value [4]	0.7811	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT: Hyponatraemia		
Number of subjects with events, n (%)	10 (13.3)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	65 (86.7)	36 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (2.6, NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders			
	Number of subjects with events, n (%)	42 (56.0)	11 (30.6)
	Number of censored subjects, n (%)	33 (44.0)	25 (69.4)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	1.0 (0.5, 1.6)	1.1 (0.5, NE)
	Median	2.9 (1.8, 3.7)	NE (1.4, NE)
	75%	15.9 (3.6, 25.5)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	1.70	
	95% CI [3]	0.87, 3.34	
	p-value [4]	0.1164	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Arthralgia		
Number of subjects with events, n (%)	9 (12.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	66 (88.0)	36 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	23.6 (4.4, NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (23.6, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Back pain		
Number of subjects with events, n (%)	8 (10.7)	3 (8.3)
Number of censored subjects, n (%)	67 (89.3)	33 (91.7)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (5.7, NE)	NE (1.4, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.02	
95% CI [3]	0.26, 3.94	
p-value [4]	0.9791	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Muscle spasms		
Number of subjects with events, n (%)	16 (21.3)	2 (5.6)
Number of censored subjects, n (%)	59 (78.7)	34 (94.4)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	4.8 (1.9, NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (15.9, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	2.66	
95% CI [3]	0.60, 11.80	
p-value [4]	0.1790	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Pain in extremity		
Number of subjects with events, n (%)	10 (13.3)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	65 (86.7)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25% Median	16.1 (3.6, NE)	NE (NE , NE)
75%	25.5 (16.1, NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	2.79	
95% CI [3]	0.34, 22.80	
p-value [4]	0.3168	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Nervous system disorders			
	Number of subjects with events, n (%)	44 (58.7)	8 (22.2)
	Number of censored subjects, n (%)	31 (41.3)	28 (77.8)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	0.6 (0.3, 1.1)	4.6 (0.4, NE)
	Median	2.1 (1.1, 6.4)	NE (4.6, NE)
	75%	15.3 (6.4, NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	2.69	
	95% CI [3]	1.26, 5.76	
	p-value [4]	0.0076	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Nervous system disorders - PT: Dizziness		
Number of subjects with events, n (%)	16 (21.3)	3 (8.3)
Number of censored subjects, n (%)	59 (78.7)	33 (91.7)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	11.2 (1.6, NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (11.2, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.85	
95% CI [3]	0.53, 6.50	
p-value [4]	0.3274	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Nervous system disorders - PT: Dysgeusia		
Number of subjects with events, n (%)	18 (24.0)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	57 (76.0)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	3.1 (1.1, NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	8.26	
95% CI [3]	1.10, 62.23	
p-value [4]	0.0143	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Nervous system disorders - PT: Headache		
Number of subjects with events, n (%)	8 (10.7)	3 (8.3)
Number of censored subjects, n (%)	67 (89.3)	33 (91.7)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.22	
95% CI [3]	0.32, 4.62	
p-value [4]	0.7696	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Psychiatric disorders		
Number of subjects with events, n (%)	23 (30.7)	9 (25.0)
Number of censored subjects, n (%)	52 (69.3)	27 (75.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	3.1 (0.9, 9.9)	4.6 (0.5, NE)
Median	25.8 (8.8, NE)	NE (4.6, NE)
75%	NE (25.8, NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.00	
95% CI [3]	0.45, 2.23	
p-value [4]	0.9950	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Psychiatric disorders - PT: Anxiety		
Number of subjects with events, n (%)	1 (1.3)	4 (11.1)
Number of censored subjects, n (%)	74 (98.7)	32 (88.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (4.6, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (4.6, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.12	
95% CI [3]	0.01, 1.04	
p-value [4]	0.0210	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Psychiatric disorders - PT: Insomnia		
Number of subjects with events, n (%)	8 (10.7)	2 (5.6)
Number of censored subjects, n (%)	67 (89.3)	34 (94.4)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (3.4, NE)	NE (1.4, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.49	
95% CI [3]	0.31, 7.23	
p-value [4]	0.6197	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Renal and urinary disorders	Number of subjects with events, n (%)	19 (25.3)	7 (19.4)
	Number of censored subjects, n (%)	56 (74.7)	29 (80.6)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	12.9 (0.8, NE)	4.5 (1.0, NE)
	Median	NE (12.9, NE)	NE (3.9, NE)
	75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	1.11	
	95% CI [3]	0.46, 2.68	
	p-value [4]	0.8229	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
	Number of subjects with events, n (%)	38 (50.7)	22 (61.1)
	Number of censored subjects, n (%)	37 (49.3)	14 (38.9)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	0.8 (0.7, 1.0)	0.6 (0.3, 1.1)
	Median	5.4 (1.1, 13.5)	1.5 (0.9, 3.9)
	75%	NE (9.4, NE)	5.9 (3.1, 5.9)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	0.62	
	95% CI [3]	0.36, 1.09	
	p-value [4]	0.0925	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT: Cough		
Number of subjects with events, n (%)	16 (21.3)	6 (16.7)
Number of censored subjects, n (%)	59 (78.7)	30 (83.3)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	9.4 (1.4, NE)	3.9 (0.5, NE)
Median	NE (13.5, NE)	NE (3.9, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.00	
95% CI [3]	0.38, 2.66	
p-value [4]	0.9944	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT: Dyspnoea		
Number of subjects with events, n (%)	16 (21.3)	11 (30.6)
Number of censored subjects, n (%)	59 (78.7)	25 (69.4)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	18.4 (1.0, NE)	2.2 (0.7, 5.9)
Median	NE (18.4, NE)	5.9 (2.7, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (5.9, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.54	
95% CI [3]	0.24, 1.22	
p-value [4]	0.1310	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT: Epistaxis		
Number of subjects with events, n (%)	5 (6.7)	5 (13.9)
Number of censored subjects, n (%)	70 (93.3)	31 (86.1)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	4.0 (1.6, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (4.0, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.40	
95% CI [3]	0.11, 1.45	
p-value [4]	0.1484	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	40 (53.3)	13 (36.1)
	Number of censored subjects, n (%)	35 (46.7)	23 (63.9)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	0.9 (0.5, 1.5)	0.7 (0.2, 6.4)
	Median	3.1 (1.7, 17.3)	6.4 (1.1, NE)
	75%	20.9 (7.4, NE)	NE (6.4, NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	1.20	
	95% CI [3]	0.63, 2.29	
	p-value [4]	0.5667	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Petechiae		
Number of subjects with events, n (%)	7 (9.3)	4 (11.1)
Number of censored subjects, n (%)	68 (90.7)	32 (88.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (0.6, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.81	
95% CI [3]	0.24, 2.80	
p-value [4]	0.7428	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Rash		
Number of subjects with events, n (%)	10 (13.3)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	65 (86.7)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (4.6, NE)	NE (3.7, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (3.7, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	4.23	
95% CI [3]	0.53, 33.63	
p-value [4]	0.1382	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Vascular disorders		
Number of subjects with events, n (%)	23 (30.7)	12 (33.3)
Number of censored subjects, n (%)	52 (69.3)	24 (66.7)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	3.2 (0.7, 7.9)	1.1 (0.2, NE)
Median	17.2 (7.9, NE)	NE (1.4, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.71	
95% CI [3]	0.34, 1.47	
p-value [4]	0.3571	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Vascular disorders - PT: Hypotension		
Number of subjects with events, n (%)	9 (12.0)	4 (11.1)
Number of censored subjects, n (%)	66 (88.0)	32 (88.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	10.0 (6.4, NE)	NE (1.4, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.71	
95% CI [3]	0.20, 2.50	
p-value [4]	0.5973	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

SOC/PT	Subgroup Level	_PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
		n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Nausea	Age							
	< 75 years	11/ 29 (37.9)	NE (3.3, NE)	2/ 13 (15.4)	NE (NE , NE)	2.06 (0.45, 9.41)	0.3368	0.6044
	>= 75 years	16/ 46 (34.8)	NE (2.9, NE)	2/ 23 (8.7)	NE (NE , NE)	3.70 (0.85,16.12)	0.0617	
	Gender							
	male	16/ 57 (28.1)	NE (4.6, NE)	1/ 22 (4.5)	NE (NE , NE)	5.68 (0.75,42.96)	0.0568	0.5065
	female	11/ 18 (61.1)	2.0 (0.7, NE)	3/ 14 (21.4)	NE (0.2, NE)	2.39 (0.66, 8.64)	0.1624	
	Region							
	North America	10/ 26 (38.5)	4.6 (1.8, NE)	2/ 7 (28.6)	NE (0.2, NE)	1.13 (0.24, 5.23)	0.8768	0.2199
	Europe	17/ 49 (34.7)	NE (3.9, NE)	2/ 29 (6.9)	NE (NE , NE)	4.45 (1.02,19.37)	0.0292	
	ECOG Performance Status							
	0/1	14/ 35 (40.0)	NE (2.0, NE)	2/ 20 (10.0)	NE (NE , NE)	4.15 (0.94,18.29)	0.0412	0.4972
	2	13/ 40 (32.5)	NE (3.9, NE)	2/ 16 (12.5)	NE (NE , NE)	1.92 (0.43, 8.66)	0.3859	
Cytogenetic Risk (IVRS)								
Good/Intermediate	19/ 46 (41.3)	NE (2.9, NE)	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	0.9906	
Poor	8/ 29 (27.6)	NE (4.7, NE)	4/ 16 (25.0)	NE (1.7, NE)	1.06 (0.32, 3.53)	0.9203		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

SOC/PT	Subgroup Level	_PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
		n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value [3]	
SOC: Investigations - PT: International normalised ratio increased	Age							0.1344
	< 75 years	1/ 29 (3.4)	NE (NE , NE)	4/ 13 (30.8)	NE (1.1, NE)	0.09 (0.01, 0.81)	0.0071	
	>= 75 years	2/ 46 (4.3)	NE (NE , NE)	1/ 23 (4.3)	NE (NE , NE)	0.69 (0.06, 8.33)	0.7684	
	Gender							0.9929
	male	0/ 57 (0.0)	NE (NE , NE)	3/ 22 (13.6)	NE (3.3, NE)	NE	NE	
	female	3/ 18 (16.7)	NE (6.3, NE)	2/ 14 (14.3)	NE (NE , NE)	0.83 (0.13, 5.17)	0.8394	
	Region							0.9949
	North America	1/ 26 (3.8)	NE (NE , NE)	0/ 7 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Europe	2/ 49 (4.1)	NE (NE , NE)	5/ 29 (17.2)	NE (3.3, NE)	0.16 (0.03, 0.88)	0.0178	
	ECOG Performance Status							0.3839
	0/1	1/ 35 (2.9)	NE (NE , NE)	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)	0.30 (0.02, 5.92)	0.4129	
	2	2/ 40 (5.0)	NE (NE , NE)	4/ 16 (25.0)	NE (3.3, NE)	0.15 (0.03, 0.84)	0.0129	
Cytogenetic Risk (IVRS)							0.4712	
Good/Intermediate	2/ 46 (4.3)	NE (NE , NE)	4/ 20 (20.0)	NE (3.3, NE)	0.12 (0.02, 0.78)	0.0102		
Poor	1/ 29 (3.4)	NE (NE , NE)	1/ 16 (6.3)	NE (NE , NE)	0.55 (0.03, 8.71)	0.6630		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

SOC/PT	Subgroup Level	_PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
		n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
SOC: Nervous system disorders	Age							
	< 75 years	18/ 29 (62.1)	2.1 (1.0, 6.4)	2/ 13 (15.4)	NE (NE , NE)	4.05 (0.94,17.56)	0.0414	0.5641
	>= 75 years	26/ 46 (56.5)	2.6 (1.1, 15.3)	6/ 23 (26.1)	NE (4.6, NE)	2.31 (0.94, 5.63)	0.0582	
	Gender							
	male	34/ 57 (59.6)	2.1 (1.1, 6.4)	5/ 22 (22.7)	NE (4.6, NE)	2.76 (1.07, 7.10)	0.0274	0.9485
	female	10/ 18 (55.6)	1.3 (0.4, NE)	3/ 14 (21.4)	NE (0.7, NE)	2.67 (0.73, 9.72)	0.1194	
	Region							
	North America	18/ 26 (69.2)	1.1 (0.5, 6.4)	4/ 7 (57.1)	0.9 (0.3, NE)	1.06 (0.35, 3.18)	0.9191	0.1096
	Europe	26/ 49 (53.1)	3.8 (1.3, NE)	4/ 29 (13.8)	NE (4.6, NE)	3.87 (1.34,11.13)	0.0067	
	ECOG Performance Status							
0/1	18/ 35 (51.4)	6.4 (1.2, NE)	4/ 20 (20.0)	NE (NE , NE)	2.85 (0.96, 8.45)	0.0487	0.7518	
2	26/ 40 (65.0)	1.3 (1.0, 4.4)	4/ 16 (25.0)	4.6 (4.6, NE)	2.45 (0.85, 7.04)	0.0841		
Cytogenetic Risk (IVRS)								
Good/Intermediate	28/ 46 (60.9)	2.6 (1.1, 6.5)	5/ 20 (25.0)	NE (0.7, NE)	2.22 (0.85, 5.80)	0.0921	0.5522	
Poor	16/ 29 (55.2)	1.3 (0.9, NE)	3/ 16 (18.8)	NE (4.6, NE)	3.54 (1.03,12.21)	0.0314		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

SOC/PT	Subgroup Level	_PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
		n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value [3]	
SOC: Nervous system disorders - PT: Dysgeusia Age								
	< 75 years	5/ 29 (17.2)	NE (3.8, NE)	0/ 13 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	0.9925
	>= 75 years	13/ 46 (28.3)	NE (6.5, NE)	1/ 23 (4.3)	NE (NE , NE)	6.42 (0.84,49.18)	0.0398	
Gender								
	male	13/ 57 (22.8)	NE (NE , NE)	1/ 22 (4.5)	NE (NE , NE)	4.78 (0.62,36.74)	0.0962	0.9917
	female	5/ 18 (27.8)	NE (1.8, NE)	0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Region								
	North America	12/ 26 (46.2)	3.1 (1.1, NE)	1/ 7 (14.3)	NE (0.7, NE)	3.19 (0.41,24.73)	0.2407	0.9917
	Europe	6/ 49 (12.2)	NE (NE , NE)	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
ECOG Performance Status								
	0/1	8/ 35 (22.9)	NE (6.5, NE)	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)	4.51 (0.56,36.33)	0.1206	0.9917
	2	10/ 40 (25.0)	NE (3.8, NE)	0/ 16 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Cytogenetic Risk (IVRS)								
	Good/Intermediate	10/ 46 (21.7)	NE (NE , NE)	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)	3.52 (0.45,27.77)	0.2026	0.9907
	Poor	8/ 29 (27.6)	NE (2.8, NE)	0/ 16 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

SOC/PT	Subgroup Level	_PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)_		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
		n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value [3]	
SOC: Psychiatric disorders - PT: Anxiety	Age							
	< 75 years	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 13 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	0.9997
	>= 75 years	1/ 46 (2.2)	NE (NE , NE)	4/ 23 (17.4)	NE (4.6, NE)	0.10 (0.01, 0.91)	0.0127	
	Gender							
	male	1/ 57 (1.8)	NE (NE , NE)	3/ 22 (13.6)	NE (4.6, NE)	0.10 (0.01, 0.97)	0.0156	0.9966
	female	0/ 18 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 14 (7.1)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Region							
	North America	1/ 26 (3.8)	NE (NE , NE)	0/ 7 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	0.9978
	Europe	0/ 49 (0.0)	NE (NE , NE)	4/ 29 (13.8)	NE (4.6, NE)	NE	NE	
	ECOG Performance Status							
	0/1	0/ 35 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	0.9998
	2	1/ 40 (2.5)	NE (NE , NE)	4/ 16 (25.0)	4.6 (4.6, NE)	0.06 (0.01, 0.60)	0.0016	
	Cytogenetic Risk (IVRS)							
	Good/Intermediate	0/ 46 (0.0)	NE (NE , NE)	3/ 20 (15.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	0.9955
Poor	1/ 29 (3.4)	NE (NE , NE)	1/ 16 (6.3)	NE (4.6, NE)	0.55 (0.03, 8.97)	0.6739		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Blood and lymphatic system disorders			
	Number of subjects with events, n (%)	26 (34.7)	9 (25.0)
	Number of censored subjects, n (%)	49 (65.3)	27 (75.0)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	1.5 (0.7, 5.3)	2.0 (0.8, NE)
	Median	NE (5.3, NE)	NE (4.5, NE)
	75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	1.21	
	95% CI [3]	0.56, 2.61	
	p-value [4]	0.6305	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Anaemia		
Number of subjects with events, n (%)	5 (6.7)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	70 (93.3)	36 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (8.0, NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Febrile neutropenia		
Number of subjects with events, n (%)	21 (28.0)	6 (16.7)
Number of censored subjects, n (%)	54 (72.0)	30 (83.3)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25% Median	1.5 (0.7, NE) NE (NE , NE)	3.5 (1.1, NE) NE (3.5, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.52	
95% CI [3]	0.61, 3.81	
p-value [4]	0.3664	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Pancytopenia		
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	2 (5.6)
Number of censored subjects, n (%)	75 (100.0)	34 (94.4)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Cardiac disorders		
Number of subjects with events, n (%)	6 (8.0)	3 (8.3)
Number of censored subjects, n (%)	69 (92.0)	33 (91.7)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (8.6, NE)	NE (1.8, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.66	
95% CI [3]	0.15, 2.85	
p-value [4]	0.5793	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Gastrointestinal disorders		
Number of subjects with events, n (%)	8 (10.7)	3 (8.3)
Number of censored subjects, n (%)	67 (89.3)	33 (91.7)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	21.0 (21.0, NE)	NE (1.7, NE)
Median	NE (21.0, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.95	
95% CI [3]	0.24, 3.70	
p-value [4]	0.9376	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: General disorders and administration site conditions			
	Number of subjects with events, n (%)	14 (18.7)	6 (16.7)
	Number of censored subjects, n (%)	61 (81.3)	30 (83.3)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	21.3 (2.5, NE)	3.1 (1.9, 8.7)
	Median	NE (21.3, NE)	8.7 (3.1, 8.7)
	75%	NE (NE , NE)	8.7 (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	0.63	
	95% CI [3]	0.23, 1.72	
	p-value [4]	0.3602	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Disease progression	7 (9.3)	4 (11.1)
Number of subjects with events, n (%)		
Number of censored subjects, n (%)	68 (90.7)	32 (88.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	8.7 (1.9, 8.7)
Median	NE (NE , NE)	8.7 (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	8.7 (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.51	
95% CI [3]	0.14, 1.82	
p-value [4]	0.2910	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Infections and infestations		
Number of subjects with events, n (%)	26 (34.7)	13 (36.1)
Number of censored subjects, n (%)	49 (65.3)	23 (63.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	3.2 (0.7, 8.3)	1.3 (0.3, 2.9)
Median	14.3 (8.3, NE)	NE (1.5, NE)
75%	25.9 (25.9, NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.69	
95% CI [3]	0.34, 1.38	
p-value [4]	0.2865	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Infections and infestations - PT: Pneumonia		
Number of subjects with events, n (%)	16 (21.3)	7 (19.4)
Number of censored subjects, n (%)	59 (78.7)	29 (80.6)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	14.3 (6.2, 25.9)	2.3 (0.5, NE)
Median	25.9 (14.3, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (25.9, NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.71	
95% CI [3]	0.28, 1.82	
p-value [4]	0.4732	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Infections and infestations - PT: Sepsis		
Number of subjects with events, n (%)	3 (4.0)	5 (13.9)
Number of censored subjects, n (%)	72 (96.0)	31 (86.1)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	5.8 (1.3, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (5.8, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (5.8, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.22	
95% CI [3]	0.05, 0.92	
p-value [4]	0.0237	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	4 (5.3)	1 (2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	71 (94.7)	35 (97.2)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	NE (12.0, NE)	NE (NE , NE)
	Median	NE (17.5, NE)	NE (NE , NE)
	75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	0.60	
	95% CI [3]	0.04, 8.09	
	p-value [4]	0.6946	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Metabolism and nutrition disorders		
Number of subjects with events, n (%)	4 (5.3)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	71 (94.7)	36 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Nervous system disorders			
	Number of subjects with events, n (%)	8 (10.7)	1 (2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	67 (89.3)	35 (97.2)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	26.3 (14.3, NE)	NE (NE , NE)
	Median	NE (26.3, NE)	NE (NE , NE)
	75%	NE (26.3, NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	2.55	
	95% CI [3]	0.31, 21.31	
	p-value [4]	0.3699	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
	Number of subjects with events, n (%)	2 (2.7)	3 (8.3)
	Number of censored subjects, n (%)	73 (97.3)	33 (91.7)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	NE (NE , NE)	NE (2.2, NE)
	Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	0.25	
	95% CI [3]	0.04, 1.53	
	p-value [4]	0.1057	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

SOC/PT	Subgroup Level	_PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)_		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
		n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value [3]	
SOC: Infections and infestations - PT: Sepsis Age								
	< 75 years	3/ 29 (10.3)	NE (NE , NE)	1/ 13 (7.7)	NE (NE , NE)	1.06 (0.11,10.26)	0.9621	0.9940
	>= 75 years	0/ 46 (0.0)	NE (NE , NE)	4/ 23 (17.4)	NE (2.9, NE)	NE	NE	
Gender								
	male	2/ 57 (3.5)	NE (NE , NE)	2/ 22 (9.1)	NE (2.9, NE)	0.27 (0.04, 1.95)	0.1653	0.8364
	female	1/ 18 (5.6)	NE (NE , NE)	3/ 14 (21.4)	5.8 (5.8, NE)	0.20 (0.02, 1.98)	0.1298	
Region								
	North America	2/ 26 (7.7)	NE (NE , NE)	0/ 7 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	0.9951
	Europe	1/ 49 (2.0)	NE (NE , NE)	5/ 29 (17.2)	NE (5.8, NE)	0.07 (0.01, 0.65)	0.0029	
ECOG Performance Status								
	0/1	0/ 35 (0.0)	NE (NE , NE)	2/ 20 (10.0)	NE (2.9, NE)	NE	NE	0.9938
	2	3/ 40 (7.5)	NE (NE , NE)	3/ 16 (18.8)	NE (1.3, NE)	0.26 (0.05, 1.33)	0.0838	
Cytogenetic Risk (IVRS)								
	Good/Intermediate	2/ 46 (4.3)	NE (NE , NE)	2/ 20 (10.0)	NE (NE , NE)	0.28 (0.04, 2.01)	0.1775	0.7871
	Poor	1/ 29 (3.4)	NE (NE , NE)	3/ 16 (18.8)	5.8 (2.9, NE)	0.16 (0.02, 1.52)	0.0677	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	51 (68.0)	23 (63.9)
	Number of censored subjects, n (%)	24 (32.0)	13 (36.1)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	0.2 (0.2, 0.3)	0.2 (0.0, 0.3)
	Median	0.6 (0.4, 1.5)	0.5 (0.3, 5.3)
	75%	6.3 (1.6, NE)	5.3 (1.0, NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	0.98	
	95% CI [3]	0.60, 1.62	
	p-value [4]	0.9517	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Anaemia		
Number of subjects with events, n (%)	32 (42.7)	13 (36.1)
Number of censored subjects, n (%)	43 (57.3)	23 (63.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	0.4 (0.2, 1.0)	0.7 (0.2, 1.7)
Median	32.4 (1.5, 32.4)	NE (0.9, NE)
75%	32.4 (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.12	
95% CI [3]	0.58, 2.14	
p-value [4]	0.7398	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Febrile neutropenia		
Number of subjects with events, n (%)	26 (34.7)	9 (25.0)
Number of censored subjects, n (%)	49 (65.3)	27 (75.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	1.1 (0.6, 5.3)	1.7 (0.5, NE)
Median	NE (5.3, NE)	NE (3.5, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.25	
95% CI [3]	0.58, 2.69	
p-value [4]	0.5682	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Leukocytosis		
Number of subjects with events, n (%)	3 (4.0)	3 (8.3)
Number of censored subjects, n (%)	72 (96.0)	33 (91.7)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (1.5, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (4.5, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.26	
95% CI [3]	0.05, 1.44	
p-value [4]	0.0997	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Neutropenia		
Number of subjects with events, n (%)	9 (12.0)	5 (13.9)
Number of censored subjects, n (%)	66 (88.0)	31 (86.1)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	29.8 (7.4, 29.8)	5.3 (1.7, NE)
Median	29.8 (NE , NE)	NE (5.3, NE)
75%	29.8 (NE , NE)	NE (5.3, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.47	
95% CI [3]	0.14, 1.59	
p-value [4]	0.2123	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Pancytopenia		
Number of subjects with events, n (%)	1 (1.3)	2 (5.6)
Number of censored subjects, n (%)	74 (98.7)	34 (94.4)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.20	
95% CI [3]	0.02, 2.23	
p-value [4]	0.1468	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Splenomegaly		
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	2 (5.6)
Number of censored subjects, n (%)	75 (100.0)	34 (94.4)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (2.1, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Thrombocytopenia		
Number of subjects with events, n (%)	24 (32.0)	8 (22.2)
Number of censored subjects, n (%)	51 (68.0)	28 (77.8)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	0.5 (0.4, 7.0)	NE (0.3, NE)
Median	NE (7.0, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.28	
95% CI [3]	0.57, 2.86	
p-value [4]	0.5432	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Cardiac disorders		
Number of subjects with events, n (%)	8 (10.7)	3 (8.3)
Number of censored subjects, n (%)	67 (89.3)	33 (91.7)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (8.6, NE)	NE (1.8, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.97	
95% CI [3]	0.25, 3.80	
p-value [4]	0.9614	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Gastrointestinal disorders		
Number of subjects with events, n (%)	12 (16.0)	3 (8.3)
Number of censored subjects, n (%)	63 (84.0)	33 (91.7)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	21.0 (3.1, NE)	NE (1.7, NE)
Median	NE (21.0, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.49	
95% CI [3]	0.41, 5.38	
p-value [4]	0.5432	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: General disorders and administration site conditions			
	Number of subjects with events, n (%)	24 (32.0)	10 (27.8)
	Number of censored subjects, n (%)	51 (68.0)	26 (72.2)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	3.2 (1.0, 11.1)	3.0 (0.3, 8.7)
	Median	17.1 (8.2, NE)	8.7 (3.0, 8.7)
	75%	NE (17.1, NE)	8.7 (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	0.75	
	95% CI [3]	0.35, 1.64	
	p-value [4]	0.4718	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Disease progression	7 (9.3)	4 (11.1)
Number of subjects with events, n (%)		
Number of censored subjects, n (%)	68 (90.7)	32 (88.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	8.7 (1.9, 8.7)
Median	NE (NE , NE)	8.7 (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	8.7 (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.51	
95% CI [3]	0.14, 1.82	
p-value [4]	0.2910	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Fatigue	9 (12.0)	2 (5.6)
Number of censored subjects, n (%)	66 (88.0)	34 (94.4)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (11.1, NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.60	
95% CI [3]	0.33, 7.72	
p-value [4]	0.5579	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Pyrexia	2 (2.7)	2 (5.6)
Number of subjects with events, n (%)		
Number of censored subjects, n (%)	73 (97.3)	34 (94.4)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (21.3, NE)	NE (3.1, NE)
Median	NE (21.3, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.20	
95% CI [3]	0.02, 2.21	
p-value [4]	0.1452	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	29 (38.7)	15 (41.7)
	Number of censored subjects, n (%)	46 (61.3)	21 (58.3)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	1.7 (0.8, 3.8)	1.1 (0.3, 2.3)
	Median	14.3 (6.2, NE)	3.9 (1.5, NE)
	75%	25.9 (25.9, NE)	NE (3.9, NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	0.68	
	95% CI [3]	0.35, 1.30	
	p-value [4]	0.2347	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Infections and infestations - PT: Pneumonia		
Number of subjects with events, n (%)	17 (22.7)	9 (25.0)
Number of censored subjects, n (%)	58 (77.3)	27 (75.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	14.3 (2.8, 25.9)	2.3 (0.5, NE)
Median	25.9 (14.3, NE)	NE (2.3, NE)
75%	NE (25.9, NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.55	
95% CI [3]	0.23, 1.30	
p-value [4]	0.1654	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Infections and infestations - PT: Sepsis		
Number of subjects with events, n (%)	5 (6.7)	6 (16.7)
Number of censored subjects, n (%)	70 (93.3)	30 (83.3)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	5.8 (1.3, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (5.8, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (5.8, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.34	
95% CI [3]	0.10, 1.13	
p-value [4]	0.0661	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	5 (6.7)	2 (5.6)
	Number of censored subjects, n (%)	70 (93.3)	34 (94.4)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	17.5 (8.6, NE)	NE (NE , NE)
	Median	NE (17.5, NE)	NE (NE , NE)
	75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	0.36	
	95% CI [3]	0.05, 2.70	
	p-value [4]	0.3067	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Investigations		
Number of subjects with events, n (%)	23 (30.7)	11 (30.6)
Number of censored subjects, n (%)	52 (69.3)	25 (69.4)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	1.9 (0.5, 10.1)	1.7 (0.2, NE)
Median	NE (10.1, NE)	NE (2.2, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.87	
95% CI [3]	0.42, 1.80	
p-value [4]	0.7049	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Investigations - PT: C-reactive protein increased		
Number of subjects with events, n (%)	2 (2.7)	2 (5.6)
Number of censored subjects, n (%)	73 (97.3)	34 (94.4)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (1.4, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.37	
95% CI [3]	0.05, 2.69	
p-value [4]	0.3087	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Investigations - PT: Neutrophil count decreased		
Number of subjects with events, n (%)	8 (10.7)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	67 (89.3)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (5.7, NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	2.48	
95% CI [3]	0.29, 21.27	
p-value [4]	0.3910	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Investigations - PT: Platelet count decreased		
Number of subjects with events, n (%)	12 (16.0)	4 (11.1)
Number of censored subjects, n (%)	63 (84.0)	32 (88.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (1.3, NE)	NE (0.4, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.22	
95% CI [3]	0.39, 3.80	
p-value [4]	0.7313	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Investigations - PT: White blood cell count decreased		
Number of subjects with events, n (%)	8 (10.7)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	67 (89.3)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	17.0 (16.8, NE)	NE (1.7, NE)
Median	NE (17.0, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	2.95	
95% CI [3]	0.36, 24.56	
p-value [4]	0.2928	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Metabolism and nutrition disorders		
Number of subjects with events, n (%)	15 (20.0)	4 (11.1)
Number of censored subjects, n (%)	60 (80.0)	32 (88.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	6.3 (2.5, NE)	NE (1.8, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.47	
95% CI [3]	0.48, 4.52	
p-value [4]	0.4968	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT: Decreased appetite		
Number of subjects with events, n (%)	2 (2.7)	2 (5.6)
Number of censored subjects, n (%)	73 (97.3)	34 (94.4)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (7.8, NE)	NE (1.8, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.18	
95% CI [3]	0.02, 1.48	
p-value [4]	0.0791	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT: Hypokalaemia		
Number of subjects with events, n (%)	4 (5.3)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	71 (94.7)	36 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT: Hyponatraemia		
Number of subjects with events, n (%)	5 (6.7)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	70 (93.3)	36 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders			
	Number of subjects with events, n (%)	7 (9.3)	1 (2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	68 (90.7)	35 (97.2)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	16.3 (6.5, NE)	NE (NE , NE)
	Median	NE (16.3, NE)	NE (NE , NE)
	75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	1.38	
	95% CI [3]	0.15, 12.73	
	p-value [4]	0.7764	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Muscle spasms	Number of subjects with events, n (%)	4 (5.3)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	71 (94.7)	36 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	NE (6.5, NE)	NE (NE , NE)
	Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]		
	95% CI [3]	-	
	p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Nervous system disorders			
	Number of subjects with events, n (%)	13 (17.3)	1 (2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	62 (82.7)	35 (97.2)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	13.4 (5.5, 26.3)	NE (NE , NE)
	Median	26.3 (14.3, NE)	NE (NE , NE)
	75%	NE (26.3, NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	3.43	
	95% CI [3]	0.43, 27.33	
	p-value [4]	0.2160	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Nervous system disorders - PT: Syncope		
Number of subjects with events, n (%)	4 (5.3)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	71 (94.7)	36 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Renal and urinary disorders	Number of subjects with events, n (%)	7 (9.3)	2 (5.6)
	Number of censored subjects, n (%)	68 (90.7)	34 (94.4)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	NE (NE , NE)	NE (2.8, NE)
	Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	1.54	
	95% CI [3]	0.32, 7.44	
	p-value [4]	0.5875	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Renal and urinary disorders - PT: Chronic kidney disease		
Number of subjects with events, n (%)	1 (1.3)	2 (5.6)
Number of censored subjects, n (%)	74 (98.7)	34 (94.4)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (2.8, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.24	
95% CI [3]	0.02, 2.61	
p-value [4]	0.2003	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
	Number of subjects with events, n (%)	11 (14.7)	7 (19.4)
	Number of censored subjects, n (%)	64 (85.3)	29 (80.6)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	NE (3.4, NE)	NE (0.9, NE)
	Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	0.65	
	95% CI [3]	0.25, 1.70	
	p-value [4]	0.3771	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT: Dyspnoea		
Number of subjects with events, n (%)	4 (5.3)	2 (5.6)
Number of censored subjects, n (%)	71 (94.7)	34 (94.4)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (1.5, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.95	
95% CI [3]	0.17, 5.19	
p-value [4]	0.9524	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	3 (4.0)	2 (5.6)
	Number of censored subjects, n (%)	72 (96.0)	34 (94.4)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	0.69	
	95% CI [3]	0.12, 4.15	
	p-value [4]	0.6845	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Vascular disorders		
Number of subjects with events, n (%)	6 (8.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	69 (92.0)	36 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (6.4, NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Vascular disorders - PT: Hypertension		
Number of subjects with events, n (%)	4 (5.3)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	71 (94.7)	36 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	28 (37.3)	11 (30.6)
	Number of censored subjects, n (%)	47 (62.7)	25 (69.4)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	1.7 (0.7, 5.0)	1.3 (0.3, 6.7)
	Median	14.7 (5.0, NE)	6.7 (1.7, NE)
	75%	NE (14.7, NE)	NE (6.7, NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	0.85	
	95% CI [3]	0.41, 1.75	
	p-value [4]	0.6552	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Anaemia		
Number of subjects with events, n (%)	19 (25.3)	7 (19.4)
Number of censored subjects, n (%)	56 (74.7)	29 (80.6)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	5.8 (0.7, 22.5)	NE (0.6, NE)
Median	22.5 (17.0, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (22.5, NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.06	
95% CI [3]	0.43, 2.60	
p-value [4]	0.9015	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Neutropenia		
Number of subjects with events, n (%)	3 (4.0)	4 (11.1)
Number of censored subjects, n (%)	72 (96.0)	32 (88.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (8.5, NE)	6.7 (1.7, NE)
Median	NE (14.7, NE)	6.7 (6.7, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (6.7, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.12	
95% CI [3]	0.02, 0.72	
p-value [4]	0.0072	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Cardiac disorders			
	Number of subjects with events, n (%)	14 (18.7)	3 (8.3)
	Number of censored subjects, n (%)	61 (81.3)	33 (91.7)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	9.6 (2.1, NE)	NE (1.4, NE)
	Median	NE (11.5, NE)	NE (NE , NE)
	75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	1.59	
	95% CI [3]	0.44, 5.74	
	p-value [4]	0.4731	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Eye disorders		
Number of subjects with events, n (%)	11 (14.7)	2 (5.6)
Number of censored subjects, n (%)	64 (85.3)	34 (94.4)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	22.2 (6.5, NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (22.2, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (22.2, NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.75	
95% CI [3]	0.37, 8.26	
p-value [4]	0.4726	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Gastrointestinal disorders		
Number of subjects with events, n (%)	58 (77.3)	24 (66.7)
Number of censored subjects, n (%)	17 (22.7)	12 (33.3)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	0.2 (0.1, 0.3)	0.2 (0.1, 0.3)
Median	1.0 (0.5, 1.8)	1.0 (0.3, 2.8)
75%	4.7 (2.0, 8.4)	2.8 (1.7, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.02	
95% CI [3]	0.63, 1.66	
p-value [4]	0.9215	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Abdominal pain		
Number of subjects with events, n (%)	12 (16.0)	4 (11.1)
Number of censored subjects, n (%)	63 (84.0)	32 (88.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	12.5 (3.2, NE)	NE (1.0, NE)
Median	NE (12.5, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.91	
95% CI [3]	0.28, 2.95	
p-value [4]	0.8798	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Constipation		
Number of subjects with events, n (%)	19 (25.3)	6 (16.7)
Number of censored subjects, n (%)	56 (74.7)	30 (83.3)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	4.5 (1.7, NE)	3.3 (0.9, NE)
Median	NE (6.8, NE)	NE (3.3, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.01	
95% CI [3]	0.39, 2.59	
p-value [4]	0.9868	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Diarrhoea		
Number of subjects with events, n (%)	20 (26.7)	9 (25.0)
Number of censored subjects, n (%)	55 (73.3)	27 (75.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	5.8 (1.5, 9.0)	1.2 (0.2, NE)
Median	13.5 (7.4, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.74	
95% CI [3]	0.33, 1.67	
p-value [4]	0.4686	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Nausea		
Number of subjects with events, n (%)	27 (36.0)	4 (11.1)
Number of censored subjects, n (%)	48 (64.0)	32 (88.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	1.9 (0.3, 3.9)	NE (1.7, NE)
Median	NE (3.9, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	2.92	
95% CI [3]	1.02, 8.39	
p-value [4]	0.0365	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Vomiting		
Number of subjects with events, n (%)	17 (22.7)	3 (8.3)
Number of censored subjects, n (%)	58 (77.3)	33 (91.7)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	6.9 (1.1, NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (15.4, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	2.41	
95% CI [3]	0.70, 8.29	
p-value [4]	0.1498	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: General disorders and administration site conditions			
	Number of subjects with events, n (%)	52 (69.3)	21 (58.3)
	Number of censored subjects, n (%)	23 (30.7)	15 (41.7)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	0.3 (0.2, 0.5)	0.3 (0.2, 0.8)
	Median	1.4 (0.6, 2.2)	1.2 (0.5, 6.4)
	75%	7.5 (2.2, NE)	6.4 (4.4, 6.4)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	1.10	
	95% CI [3]	0.66, 1.84	
	p-value [4]	0.7022	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Asthenia	9 (12.0)	4 (11.1)
Number of subjects with events, n (%)		
Number of censored subjects, n (%)	66 (88.0)	32 (88.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (3.3, NE)	NE (2.1, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (4.5, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.78	
95% CI [3]	0.23, 2.67	
p-value [4]	0.6885	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Fatigue	19 (25.3)	7 (19.4)
Number of subjects with events, n (%)		
Number of censored subjects, n (%)	56 (74.7)	29 (80.6)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	2.4 (1.0, NE)	4.4 (1.3, NE)
Median	NE (NE , NE)	6.4 (4.4, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (6.4, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.19	
95% CI [3]	0.49, 2.88	
p-value [4]	0.6934	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Oedema peripheral	19 (25.3)	6 (16.7)
Number of subjects with events, n (%)		
Number of censored subjects, n (%)	56 (74.7)	30 (83.3)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	7.8 (0.6, NE)	NE (0.7, NE)
Median	25.4 (25.4, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (25.4, NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.34	
95% CI [3]	0.53, 3.40	
p-value [4]	0.5392	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Pyrexia		
Number of subjects with events, n (%)	19 (25.3)	7 (19.4)
Number of censored subjects, n (%)	56 (74.7)	29 (80.6)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25% Median	3.9 (1.6, NE)	NE (0.7, NE)
75%	NE (7.5, NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.02	
95% CI [3]	0.42, 2.45	
p-value [4]	0.9686	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	36 (48.0)	12 (33.3)
	Number of censored subjects, n (%)	39 (52.0)	24 (66.7)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	1.2 (0.3, 1.9)	1.5 (0.3, 3.5)
	Median	5.8 (2.1, 21.4)	NE (2.5, NE)
	75%	21.4 (16.9, NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	1.17	
	95% CI [3]	0.60, 2.28	
	p-value [4]	0.6476	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Infections and infestations - PT: Pneumonia		
Number of subjects with events, n (%)	8 (10.7)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	67 (89.3)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	21.4 (6.0, NE)	NE (2.5, NE)
Median	NE (21.4, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (21.4, NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	2.91	
95% CI [3]	0.35, 23.89	
p-value [4]	0.2972	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Infections and infestations - PT: Urinary tract infection		
Number of subjects with events, n (%)	4 (5.3)	4 (11.1)
Number of censored subjects, n (%)	71 (94.7)	32 (88.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (13.2, NE)	NE (1.1, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.29	
95% CI [3]	0.06, 1.33	
p-value [4]	0.0913	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications			
	Number of subjects with events, n (%)	14 (18.7)	3 (8.3)
	Number of censored subjects, n (%)	61 (81.3)	33 (91.7)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	6.9 (2.9, NE)	NE (NE , NE)
	Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	1.68	
	95% CI [3]	0.48, 5.95	
	p-value [4]	0.4130	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications - PT: Fall		
Number of subjects with events, n (%)	10 (13.3)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	65 (86.7)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	24.7 (6.9, NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (24.7, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (24.7, NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	2.78	
95% CI [3]	0.34, 22.61	
p-value [4]	0.3180	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Investigations		
Number of subjects with events, n (%)	39 (52.0)	14 (38.9)
Number of censored subjects, n (%)	36 (48.0)	22 (61.1)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	0.9 (0.4, 1.0)	1.1 (0.2, 3.2)
Median	5.0 (1.5, 8.7)	NE (1.5, NE)
75%	NE (8.5, NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.17	
95% CI [3]	0.63, 2.18	
p-value [4]	0.6121	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Investigations - PT: Blood creatinine increased		
Number of subjects with events, n (%)	8 (10.7)	3 (8.3)
Number of censored subjects, n (%)	67 (89.3)	33 (91.7)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (6.2, NE)	NE (1.5, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.89	
95% CI [3]	0.22, 3.54	
p-value [4]	0.8707	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Investigations - PT: C-reactive protein increased		
Number of subjects with events, n (%)	4 (5.3)	4 (11.1)
Number of censored subjects, n (%)	71 (94.7)	32 (88.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (1.6, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (3.9, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.42	
95% CI [3]	0.10, 1.68	
p-value [4]	0.2062	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Investigations - PT: International normalised ratio increased	2 (2.7)	5 (13.9)
Number of subjects with events, n (%)		
Number of censored subjects, n (%)	73 (97.3)	31 (86.1)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (1.1, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.16	
95% CI [3]	0.03, 0.85	
p-value [4]	0.0144	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Investigations - PT: Weight decreased		
Number of subjects with events, n (%)	15 (20.0)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	60 (80.0)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	7.8 (2.3, NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (8.5, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	5.68	
95% CI [3]	0.74, 43.81	
p-value [4]	0.0605	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Metabolism and nutrition disorders			
	Number of subjects with events, n (%)	40 (53.3)	12 (33.3)
	Number of censored subjects, n (%)	35 (46.7)	24 (66.7)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	0.7 (0.4, 1.7)	1.1 (0.5, 3.9)
	Median	5.3 (1.8, 7.4)	NE (2.4, NE)
	75%	NE (6.5, NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	1.52	
	95% CI [3]	0.79, 2.93	
	p-value [4]	0.2067	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT: Decreased appetite		
Number of subjects with events, n (%)	24 (32.0)	4 (11.1)
Number of censored subjects, n (%)	51 (68.0)	32 (88.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	3.9 (0.8, 6.5)	NE (2.7, NE)
Median	13.8 (6.0, 30.0)	NE (3.9, NE)
75%	30.0 (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	2.12	
95% CI [3]	0.72, 6.27	
p-value [4]	0.1653	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Metabolism and nutrition disorders - PT: Hypokalaemia		
Number of subjects with events, n (%)	11 (14.7)	6 (16.7)
Number of censored subjects, n (%)	64 (85.3)	30 (83.3)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (2.3, NE)	3.9 (0.9, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (3.9, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.82	
95% CI [3]	0.30, 2.26	
p-value [4]	0.7052	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders			
	Number of subjects with events, n (%)	42 (56.0)	11 (30.6)
	Number of censored subjects, n (%)	33 (44.0)	25 (69.4)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	1.0 (0.5, 1.6)	1.1 (0.5, NE)
	Median	2.9 (1.8, 3.7)	NE (1.4, NE)
	75%	15.9 (3.6, 25.5)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	1.70	
	95% CI [3]	0.87, 3.34	
	p-value [4]	0.1164	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Arthralgia		
Number of subjects with events, n (%)	9 (12.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	66 (88.0)	36 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	23.6 (4.4, NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (23.6, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]		
95% CI [3]	-	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Back pain		
Number of subjects with events, n (%)	8 (10.7)	3 (8.3)
Number of censored subjects, n (%)	67 (89.3)	33 (91.7)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (5.7, NE)	NE (1.4, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.02	
95% CI [3]	0.26, 3.94	
p-value [4]	0.9791	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Muscle spasms		
Number of subjects with events, n (%)	16 (21.3)	2 (5.6)
Number of censored subjects, n (%)	59 (78.7)	34 (94.4)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	4.8 (1.9, NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (15.9, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	2.66	
95% CI [3]	0.60, 11.80	
p-value [4]	0.1790	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Pain in extremity		
Number of subjects with events, n (%)	10 (13.3)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	65 (86.7)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	16.1 (3.6, NE)	NE (NE , NE)
Median	25.5 (16.1, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (25.5, NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	2.79	
95% CI [3]	0.34, 22.80	
p-value [4]	0.3168	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Nervous system disorders			
	Number of subjects with events, n (%)	39 (52.0)	7 (19.4)
	Number of censored subjects, n (%)	36 (48.0)	29 (80.6)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	0.8 (0.3, 1.2)	4.6 (0.7, NE)
	Median	4.4 (1.3, 15.3)	NE (4.6, NE)
	75%	NE (6.5, NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	2.61	
	95% CI [3]	1.16, 5.88	
	p-value [4]	0.0160	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Nervous system disorders - PT: Dizziness		
Number of subjects with events, n (%)	16 (21.3)	3 (8.3)
Number of censored subjects, n (%)	59 (78.7)	33 (91.7)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	11.2 (1.6, NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (11.2, NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.85	
95% CI [3]	0.53, 6.50	
p-value [4]	0.3274	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Nervous system disorders - PT: Dysgeusia		
Number of subjects with events, n (%)	18 (24.0)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	57 (76.0)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	3.1 (1.1, NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	8.26	
95% CI [3]	1.10, 62.23	
p-value [4]	0.0143	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Nervous system disorders - PT: Headache		
Number of subjects with events, n (%)	8 (10.7)	2 (5.6)
Number of censored subjects, n (%)	67 (89.3)	34 (94.4)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.84	
95% CI [3]	0.39, 8.68	
p-value [4]	0.4358	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Psychiatric disorders		
Number of subjects with events, n (%)	22 (29.3)	8 (22.2)
Number of censored subjects, n (%)	53 (70.7)	28 (77.8)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	3.1 (1.1, 9.9)	4.6 (0.6, NE)
Median	25.8 (8.8, NE)	NE (4.6, NE)
75%	NE (25.8, NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.02	
95% CI [3]	0.44, 2.38	
p-value [4]	0.9545	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Psychiatric disorders - PT: Anxiety		
Number of subjects with events, n (%)	1 (1.3)	4 (11.1)
Number of censored subjects, n (%)	74 (98.7)	32 (88.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (4.6, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (4.6, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.12	
95% CI [3]	0.01, 1.04	
p-value [4]	0.0210	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Psychiatric disorders - PT: Insomnia		
Number of subjects with events, n (%)	8 (10.7)	2 (5.6)
Number of censored subjects, n (%)	67 (89.3)	34 (94.4)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (3.4, NE)	NE (1.4, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.49	
95% CI [3]	0.31, 7.23	
p-value [4]	0.6197	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Renal and urinary disorders		
Number of subjects with events, n (%)	16 (21.3)	6 (16.7)
Number of censored subjects, n (%)	59 (78.7)	30 (83.3)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	12.9 (1.1, NE)	4.5 (1.6, NE)
Median	NE (12.9, NE)	NE (3.9, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.06	
95% CI [3]	0.40, 2.76	
p-value [4]	0.9124	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
	Number of subjects with events, n (%)	38 (50.7)	19 (52.8)
	Number of censored subjects, n (%)	37 (49.3)	17 (47.2)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	0.8 (0.7, 1.0)	0.7 (0.3, 1.4)
	Median	5.4 (1.1, 13.5)	3.1 (0.9, 5.9)
	75%	NE (9.4, NE)	5.9 (3.1, 5.9)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	0.72	
	95% CI [3]	0.40, 1.29	
	p-value [4]	0.2661	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT: Cough		
Number of subjects with events, n (%)	16 (21.3)	6 (16.7)
Number of censored subjects, n (%)	59 (78.7)	30 (83.3)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	9.4 (1.4, NE)	3.9 (0.5, NE)
Median	NE (13.5, NE)	NE (3.9, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.00	
95% CI [3]	0.38, 2.66	
p-value [4]	0.9944	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT: Dyspnoea		
Number of subjects with events, n (%)	16 (21.3)	9 (25.0)
Number of censored subjects, n (%)	59 (78.7)	27 (75.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	18.4 (1.1, NE)	2.7 (0.9, 5.9)
Median	NE (18.4, NE)	5.9 (2.7, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (5.9, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.65	
95% CI [3]	0.27, 1.53	
p-value [4]	0.3152	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - PT: Epistaxis		
Number of subjects with events, n (%)	5 (6.7)	5 (13.9)
Number of censored subjects, n (%)	70 (93.3)	31 (86.1)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	4.0 (1.6, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (4.0, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.40	
95% CI [3]	0.11, 1.45	
p-value [4]	0.1484	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders			
	Number of subjects with events, n (%)	38 (50.7)	12 (33.3)
	Number of censored subjects, n (%)	37 (49.3)	24 (66.7)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	0.9 (0.5, 1.7)	0.8 (0.3, 6.4)
	Median	3.7 (2.0, 17.3)	6.4 (6.4, NE)
	75%	20.9 (17.3, NE)	NE (6.4, NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	1.23	
	95% CI [3]	0.63, 2.39	
	p-value [4]	0.5440	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Petechiae		
Number of subjects with events, n (%)	7 (9.3)	4 (11.1)
Number of censored subjects, n (%)	68 (90.7)	32 (88.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (0.6, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.81	
95% CI [3]	0.24, 2.80	
p-value [4]	0.7428	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Rash		
Number of subjects with events, n (%)	9 (12.0)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	66 (88.0)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (4.6, NE)	NE (3.7, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (3.7, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	3.73	
95% CI [3]	0.46, 30.05	
p-value [4]	0.1856	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Vascular disorders	Number of subjects with events, n (%)	20 (26.7)	12 (33.3)
	Number of censored subjects, n (%)	55 (73.3)	24 (66.7)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	7.8 (0.8, 10.0)	1.1 (0.2, NE)
	Median	NE (8.6, NE)	NE (1.4, NE)
	75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	0.57	
	95% CI [3]	0.27, 1.21	
	p-value [4]	0.1380	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Vascular disorders - PT: Hypotension		
Number of subjects with events, n (%)	6 (8.0)	4 (11.1)
Number of censored subjects, n (%)	69 (92.0)	32 (88.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (7.9, NE)	NE (1.4, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.49	
95% CI [3]	0.12, 1.91	
p-value [4]	0.2921	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

SOC/PT	Subgroup Level	_PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
		n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value[3]	
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Neutropenia	Age							0.6967
	< 75 years	1/ 29 (3.4)	NE (14.7, NE)	1/ 13 (7.7)	NE (NE , NE)	0.00 (0.00, Inf)	0.1422	
	>= 75 years	2/ 46 (4.3)	NE (NE , NE)	3/ 23 (13.0)	6.7 (6.7, NE)	0.16 (0.02, 1.02)	0.0293	
	Gender							0.9964
	male	3/ 57 (5.3)	NE (14.7, NE)	3/ 22 (13.6)	NE (NE , NE)	0.14 (0.02, 0.95)	0.0217	
	female	0/ 18 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 14 (7.1)	6.7 (NE , NE)	NE	NE	
	Region							0.9999
	North America	0/ 26 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 7 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Europe	3/ 49 (6.1)	NE (14.7, NE)	4/ 29 (13.8)	6.7 (6.7, NE)	0.12 (0.02, 0.76)	0.0108	
	ECOG Performance Status							0.9952
	0/1	0/ 35 (0.0)	NE (NE , NE)	3/ 20 (15.0)	6.7 (6.7, NE)	NE	NE	
	2	3/ 40 (7.5)	NE (14.7, NE)	1/ 16 (6.3)	NE (NE , NE)	0.26 (0.02, 4.37)	0.3153	
	Cytogenetic Risk (IVRS)							0.9961
	Good/Intermediate	3/ 46 (6.5)	NE (14.7, NE)	2/ 20 (10.0)	NE (NE , NE)	0.24 (0.03, 1.89)	0.1431	
	Poor	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)	2/ 16 (12.5)	6.7 (NE , NE)	NE	NE	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

SOC/PT	Subgroup Level	_PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
		n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Nausea	Age							
	< 75 years	11/ 29 (37.9)	NE (3.3, NE)	2/ 13 (15.4)	NE (NE , NE)	2.06 (0.45, 9.41)	0.3368	0.6044
	>= 75 years	16/ 46 (34.8)	NE (2.9, NE)	2/ 23 (8.7)	NE (NE , NE)	3.70 (0.85,16.12)	0.0617	
	Gender							
	male	16/ 57 (28.1)	NE (4.6, NE)	1/ 22 (4.5)	NE (NE , NE)	5.68 (0.75,42.96)	0.0568	0.5065
	female	11/ 18 (61.1)	2.0 (0.7, NE)	3/ 14 (21.4)	NE (0.2, NE)	2.39 (0.66, 8.64)	0.1624	
	Region							
	North America	10/ 26 (38.5)	4.6 (1.8, NE)	2/ 7 (28.6)	NE (0.2, NE)	1.13 (0.24, 5.23)	0.8768	0.2199
	Europe	17/ 49 (34.7)	NE (3.9, NE)	2/ 29 (6.9)	NE (NE , NE)	4.45 (1.02,19.37)	0.0292	
	ECOG Performance Status							
0/1	14/ 35 (40.0)	NE (2.0, NE)	2/ 20 (10.0)	NE (NE , NE)	4.15 (0.94,18.29)	0.0412	0.4972	
2	13/ 40 (32.5)	NE (3.9, NE)	2/ 16 (12.5)	NE (NE , NE)	1.92 (0.43, 8.66)	0.3859		
Cytogenetic Risk (IVRS)								
Good/Intermediate	19/ 46 (41.3)	NE (2.9, NE)	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	0.9906	
Poor	8/ 29 (27.6)	NE (4.7, NE)	4/ 16 (25.0)	NE (1.7, NE)	1.06 (0.32, 3.53)	0.9203		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

SOC/PT	Subgroup Level	_PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
		n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
SOC: Investigations - PT: International normalised ratio increased	Age							0.3628
	< 75 years	1/ 29 (3.4)	NE (NE , NE)	4/ 13 (30.8)	NE (1.1, NE)	0.09 (0.01, 0.81)	0.0071	
	>= 75 years	1/ 46 (2.2)	NE (NE , NE)	1/ 23 (4.3)	NE (NE , NE)	0.51 (0.03, 8.08)	0.6229	
	Gender							0.9936
	male	0/ 57 (0.0)	NE (NE , NE)	3/ 22 (13.6)	NE (3.3, NE)	NE	NE	
	female	2/ 18 (11.1)	NE (NE , NE)	2/ 14 (14.3)	NE (NE , NE)	0.68 (0.10, 4.84)	0.6990	
	Region							0.9949
	North America	1/ 26 (3.8)	NE (NE , NE)	0/ 7 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Europe	1/ 49 (2.0)	NE (NE , NE)	5/ 29 (17.2)	NE (3.3, NE)	0.10 (0.01, 0.90)	0.0117	
	ECOG Performance Status							0.9960
	0/1	0/ 35 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	2	2/ 40 (5.0)	NE (NE , NE)	4/ 16 (25.0)	NE (3.3, NE)	0.15 (0.03, 0.84)	0.0129	
	Cytogenetic Risk (IVRS)							0.3434
	Good/Intermediate	1/ 46 (2.2)	NE (NE , NE)	4/ 20 (20.0)	NE (3.3, NE)	0.09 (0.01, 0.82)	0.0077	
Poor	1/ 29 (3.4)	NE (NE , NE)	1/ 16 (6.3)	NE (NE , NE)	0.55 (0.03, 8.71)	0.6630		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

SOC/PT	Subgroup Level	_PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
		n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value[3]	
SOC: Nervous system disorders	Age							
	< 75 years	15/ 29 (51.7)	4.4 (1.1, NE)	2/ 13 (15.4)	NE (NE , NE)	3.19 (0.72,14.05)	0.1028	0.8386
	>= 75 years	24/ 46 (52.2)	2.7 (1.2, 15.3)	5/ 23 (21.7)	NE (4.6, NE)	2.43 (0.92, 6.41)	0.0629	
	Gender							
	male	29/ 57 (50.9)	6.4 (1.3, NE)	4/ 22 (18.2)	NE (4.6, NE)	2.67 (0.93, 7.65)	0.0561	0.9718
	female	10/ 18 (55.6)	1.3 (0.4, NE)	3/ 14 (21.4)	NE (0.7, NE)	2.67 (0.73, 9.72)	0.1194	
	Region							
	North America	18/ 26 (69.2)	1.1 (0.5, 6.4)	4/ 7 (57.1)	0.9 (0.3, NE)	1.06 (0.35, 3.18)	0.9191	0.1378
	Europe	21/ 49 (42.9)	15.3 (2.6, NE)	3/ 29 (10.3)	NE (4.6, NE)	3.79 (1.12,12.79)	0.0206	
	ECOG Performance Status							
	0/1	16/ 35 (45.7)	6.4 (1.3, NE)	4/ 20 (20.0)	NE (NE , NE)	2.40 (0.80, 7.23)	0.1070	0.9777
	2	23/ 40 (57.5)	2.7 (1.1, 15.3)	3/ 16 (18.8)	4.6 (4.6, NE)	2.73 (0.82, 9.13)	0.0878	
Cytogenetic Risk (IVRS)								
Good/Intermediate	25/ 46 (54.3)	3.8 (1.3, 15.3)	4/ 20 (20.0)	NE (NE , NE)	2.34 (0.81, 6.77)	0.1062	0.7656	
Poor	14/ 29 (48.3)	6.4 (1.0, NE)	3/ 16 (18.8)	NE (4.6, NE)	3.00 (0.86,10.47)	0.0690		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

SOC/PT	Subgroup Level	_PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
		n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	n/ N (%)	Median (95% CI) [1]	Hazard Ratio (95% CI) [2]	p-Value [3]	
SOC: Nervous system disorders - PT: Dysgeusia Age								
	< 75 years	5/ 29 (17.2)	NE (3.8, NE)	0/ 13 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	0.9925
	>= 75 years	13/ 46 (28.3)	NE (6.5, NE)	1/ 23 (4.3)	NE (NE , NE)	6.42 (0.84,49.18)	0.0398	
Gender								
	male	13/ 57 (22.8)	NE (NE , NE)	1/ 22 (4.5)	NE (NE , NE)	4.78 (0.62,36.74)	0.0962	0.9917
	female	5/ 18 (27.8)	NE (1.8, NE)	0/ 14 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Region								
	North America	12/ 26 (46.2)	3.1 (1.1, NE)	1/ 7 (14.3)	NE (0.7, NE)	3.19 (0.41,24.73)	0.2407	0.9917
	Europe	6/ 49 (12.2)	NE (NE , NE)	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
ECOG Performance Status								
	0/1	8/ 35 (22.9)	NE (6.5, NE)	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)	4.51 (0.56,36.33)	0.1206	0.9917
	2	10/ 40 (25.0)	NE (3.8, NE)	0/ 16 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	
Cytogenetic Risk (IVRS)								
	Good/Intermediate	10/ 46 (21.7)	NE (NE , NE)	1/ 20 (5.0)	NE (NE , NE)	3.52 (0.45,27.77)	0.2026	0.9907
	Poor	8/ 29 (27.6)	NE (2.8, NE)	0/ 16 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%) - Subgroup analysis
 Safety Analysis Set

Version: Final

SOC/PT	Subgroup Level	_PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)		LDAC Alone (II) (N=36)		Unstratified Analysis		Interaction p-Value[4]
		n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	n/ N (%)	Median (95% CI)[1]	Hazard Ratio (95% CI)[2]	p-Value[3]	
SOC: Psychiatric disorders - PT: Anxiety	Age							
	< 75 years	0/ 29 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 13 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	0.9997
	>= 75 years	1/ 46 (2.2)	NE (NE , NE)	4/ 23 (17.4)	NE (4.6, NE)	0.10 (0.01, 0.91)	0.0127	
	Gender							
	male	1/ 57 (1.8)	NE (NE , NE)	3/ 22 (13.6)	NE (4.6, NE)	0.10 (0.01, 0.97)	0.0156	0.9966
	female	0/ 18 (0.0)	NE (NE , NE)	1/ 14 (7.1)	NE (NE , NE)	NE	NE	
	Region							
	North America	1/ 26 (3.8)	NE (NE , NE)	0/ 7 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	0.9978
	Europe	0/ 49 (0.0)	NE (NE , NE)	4/ 29 (13.8)	NE (4.6, NE)	NE	NE	
	ECOG Performance Status							
	0/1	0/ 35 (0.0)	NE (NE , NE)	0/ 20 (0.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	0.9998
	2	1/ 40 (2.5)	NE (NE , NE)	4/ 16 (25.0)	4.6 (4.6, NE)	0.06 (0.01, 0.60)	0.0016	
Cytogenetic Risk (IVRS)								
Good/Intermediate	0/ 46 (0.0)	NE (NE , NE)	3/ 20 (15.0)	NE (NE , NE)	NE	NE	0.9955	
Poor	1/ 29 (3.4)	NE (NE , NE)	1/ 16 (6.3)	NE (4.6, NE)	0.55 (0.03, 8.97)	0.6739		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Subgroup analysis was done for SOCs / PTs with significant overall treatment effect (significant Hazard Ratio or log-rank test).

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Based on the Cox proportional hazards model.

[3] 2-sided p-value from the log-rank test

[4] p-Value for interaction from Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction as covariates.

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Blood and lymphatic system disorders		
Number of subjects with events, n (%)	3 (4.0)	4 (11.1)
Number of censored subjects, n (%)	72 (96.0)	32 (88.9)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (1.1, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.27	
95% CI [3]	0.06, 1.24	
p-value [4]	0.0723	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Febrile neutropenia		
Number of subjects with events, n (%)	2 (2.7)	2 (5.6)
Number of censored subjects, n (%)	73 (97.3)	34 (94.4)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.44	
95% CI [3]	0.06, 3.14	
p-value [4]	0.4017	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Leukocytosis		
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	75 (100.0)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (1.5, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Lymphadenitis		
Number of subjects with events, n (%)	1 (1.3)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	74 (98.7)	36 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Blood and lymphatic system disorders - PT: Pancytopenia		
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	75 (100.0)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Cardiac disorders		
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	2 (5.6)
Number of censored subjects, n (%)	75 (100.0)	34 (94.4)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (1.8, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Cardiac disorders - PT: Acute myocardial infarction		
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	75 (100.0)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (3.9, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (3.9, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Cardiac disorders - PT: Cardiogenic shock		
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	75 (100.0)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (1.8, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Cardiac disorders - PT: Myocardial infarction		
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	75 (100.0)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (1.8, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Gastrointestinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	2 (2.7)	1 (2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	73 (97.3)	35 (97.2)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	NE (NE , NE)	NE (1.7, NE)
	Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	0.86	
	95% CI [3]	0.08, 9.49	
	p-value [4]	0.9014	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Lower gastrointestinal haemorrhage		
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	75 (100.0)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (1.7, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]		
95% CI [3]	-	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Nausea		
Number of subjects with events, n (%)	2 (2.7)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	73 (97.3)	36 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Gastrointestinal disorders - PT: Vomiting		
Number of subjects with events, n (%)	1 (1.3)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	74 (98.7)	36 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: General disorders and administration site conditions			
	Number of subjects with events, n (%)	4 (5.3)	2 (5.6)
	Number of censored subjects, n (%)	71 (94.7)	34 (94.4)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	NE (NE , NE)	NE (3.0, NE)
	Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	0.70	
	95% CI [3]	0.12, 4.07	
	p-value [4]	0.6899	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Disease progression	2 (2.7)	1 (2.8)
Number of subjects with events, n (%)		
Number of censored subjects, n (%)	73 (97.3)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (3.0, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.98	
95% CI [3]	0.09, 10.88	
p-value [4]	0.9891	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Pyrexia	0 (0.0)	1 (2.8)
Number of subjects with events, n (%)		
Number of censored subjects, n (%)	75 (100.0)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (3.1, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]		
95% CI [3]	-	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: General disorders and administration site conditions - PT: Sudden death	2 (2.7)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	73 (97.3)	36 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]		
95% CI [3]	-	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Infections and infestations		
Number of subjects with events, n (%)	9 (12.0)	3 (8.3)
Number of censored subjects, n (%)	66 (88.0)	33 (91.7)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	25.9 (14.3, NE)	5.8 (1.3, NE)
Median	NE (25.9, NE)	NE (4.7, NE)
75%	NE (25.9, NE)	NE (5.8, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.73	
95% CI [3]	0.18, 2.89	
p-value [4]	0.6493	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Infections and infestations - PT: Abscess		
Number of subjects with events, n (%)	1 (1.3)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	74 (98.7)	36 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Infections and infestations - PT: Bacteraemia		
Number of subjects with events, n (%)	1 (1.3)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	74 (98.7)	36 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Infections and infestations - PT: Herpes zoster		
Number of subjects with events, n (%)	1 (1.3)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	74 (98.7)	36 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Infections and infestations - PT: Infected dermal cyst		
Number of subjects with events, n (%)	1 (1.3)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	74 (98.7)	36 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Infections and infestations - PT: Pneumonia		
Number of subjects with events, n (%)	4 (5.3)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	71 (94.7)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	25.9 (14.3, NE)	NE (4.7, NE)
Median	NE (25.9, NE)	NE (4.7, NE)
75%	NE (25.9, NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.56	
95% CI [3]	0.04, 6.92	
p-value [4]	0.6446	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Infections and infestations - PT: Sepsis		
Number of subjects with events, n (%)	1 (1.3)	2 (5.6)
Number of censored subjects, n (%)	74 (98.7)	34 (94.4)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	5.8 (1.3, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (5.8, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (5.8, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.13	
95% CI [3]	0.01, 1.50	
p-value [4]	0.0558	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Infections and infestations - PT: Septic encephalopathy		
Number of subjects with events, n (%)	1 (1.3)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	74 (98.7)	36 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	75 (100.0)	35 (97.2)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	-	
	95% CI [3]		
	p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications - PT: Splenic rupture			
	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	75 (100.0)	35 (97.2)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]		
	95% CI [3]	-	
	p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Investigations		
Number of subjects with events, n (%)	3 (4.0)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	72 (96.0)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	32.0 (NE , NE)	NE (1.6, NE)
Median	32.0 (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	32.0 (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.83	
95% CI [3]	0.07, 9.42	
p-value [4]	0.8800	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Investigations - PT: Blood creatinine increased		
Number of subjects with events, n (%)	1 (1.3)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	74 (98.7)	36 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	32.0 (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	32.0 (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	32.0 (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Investigations - PT: Electrocardiogram QT prolonged		
Number of subjects with events, n (%)	1 (1.3)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	74 (98.7)	36 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Investigations - PT: Pseudomonas test positive		
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	75 (100.0)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (1.6, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Investigations - PT: White blood cell count increased		
Number of subjects with events, n (%)	1 (1.3)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	74 (98.7)	36 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders			
	Number of subjects with events, n (%)	1 (1.3)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	74 (98.7)	36 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	-	
	95% CI [3]		
	p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - PT: Mobility decreased		
Number of subjects with events, n (%)	1 (1.3)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	74 (98.7)	36 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]		
95% CI [3]	-	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0.0)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	75 (100.0)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]		
95% CI [3]	-	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - PT: Signet-ring cell carcinoma	0 (0.0)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	75 (100.0)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]		
95% CI [3]	-	
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Nervous system disorders			
	Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	75 (100.0)	35 (97.2)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	-	
	95% CI [3]		
	p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Nervous system disorders - PT: Haemorrhage intracranial		
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	75 (100.0)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Renal and urinary disorders		
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	75 (100.0)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (3.9, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (3.9, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Renal and urinary disorders - PT: Renal failure		
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (2.8)
Number of censored subjects, n (%)	75 (100.0)	35 (97.2)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (3.9, NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (3.9, NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

		PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	1 (1.3)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	74 (98.7)	36 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
	25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
	Stratified Analysis [2]		
	Hazard Ratio [3]	-	
	95% CI [3]		
	p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Analysis of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - PT: Skin toxicity		
Number of subjects with events, n (%)	1 (1.3)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	74 (98.7)	36 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Median	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	-	
95% CI [3]		
p-value [4]		

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.

[1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.

[2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).

[3] Based on the Cox proportional hazards model.

[4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event excluding progression-related AEs
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
Number of subjects with events, n (%)	75 (100.0)	36 (100.0)
Number of censored subjects, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	0.0 (0.0, 0.1)	0.0 (NE , NE)
Median	0.1 (0.1, 0.2)	0.1 (0.0, 0.2)
75%	0.3 (0.2, 0.4)	0.3 (0.1, 0.4)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.85	
95% CI [3]	0.56, 1.27	
p-value [4]	0.3641	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Progression-related Events are those events of the Preferred Term Disease progression.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Serious Adverse Event excluding progression-related AEs
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
Number of subjects with events, n (%)	57 (76.0)	24 (66.7)
Number of censored subjects, n (%)	18 (24.0)	12 (33.3)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	0.6 (0.3, 0.7)	0.5 (0.2, 0.9)
Median	1.2 (0.8, 1.8)	1.5 (0.8, 2.3)
75%	6.3 (3.2, 21.0)	3.9 (1.7, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	1.10	
95% CI [3]	0.67, 1.79	
p-value [4]	0.7002	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Progression-related Events are those events of the Preferred Term Disease progression.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Severe Adverse Events (CTCAE >=3) excluding progression-related AEs
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
Number of subjects with events, n (%)	68 (90.7)	34 (94.4)
Number of censored subjects, n (%)	7 (9.3)	2 (5.6)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	0.2 (0.1, 0.2)	0.0 (0.0, 0.2)
Median	0.4 (0.3, 0.6)	0.3 (0.1, 0.5)
75%	1.2 (0.7, 1.8)	1.1 (0.4, 2.2)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.89	
95% CI [3]	0.58, 1.36	
p-value [4]	0.5721	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Progression-related Events are those events of the Preferred Term Disease progression.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Events of CTCAE Grade 3,4 excluding progression-related AEs
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
Number of subjects with events, n (%)	67 (89.3)	34 (94.4)
Number of censored subjects, n (%)	8 (10.7)	2 (5.6)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	0.2 (0.1, 0.2)	0.0 (0.0, 0.2)
Median	0.4 (0.3, 0.6)	0.3 (0.1, 0.5)
75%	1.3 (0.7, 1.8)	1.1 (0.4, 2.2)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.88	
95% CI [3]	0.57, 1.35	
p-value [4]	0.5349	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Progression-related Events are those events of the Preferred Term Disease progression.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Events of CTCAE Grade 5 excluding progression-related AEs
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
Number of subjects with events, n (%)	15 (20.0)	12 (33.3)
Number of censored subjects, n (%)	60 (80.0)	24 (66.7)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	8.2 (3.6, 26.3)	1.8 (0.9, 5.6)
Median	26.3 (14.6, NE)	5.6 (2.9, NE)
75%	NE (26.3, NE)	NE (5.6, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.31	
95% CI [3]	0.13, 0.72	
p-value [4]	0.0044	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Progression-related Events are those events of the Preferred Term Disease progression.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) excluding progression-related AEs
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
Number of subjects with events, n (%)	73 (97.3)	35 (97.2)
Number of censored subjects, n (%)	2 (2.7)	1 (2.8)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	0.1 (0.0, 0.1)	0.0 (0.0, 0.1)
Median	0.2 (0.1, 0.3)	0.1 (0.1, 0.3)
75%	0.4 (0.3, 0.6)	0.3 (0.2, 0.7)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.92	
95% CI [3]	0.61, 1.40	
p-value [4]	0.6828	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Progression-related Events are those events of the Preferred Term Disease progression.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Summary of Incidence and Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of all study drug excluding progression-related AEs
 Safety Analysis Set

Version: Final

	PF-04449913 100 mg + LDAC (II) (N=75)	LDAC Alone (II) (N=36)
Number of subjects with events, n (%)	21 (28.0)	16 (44.4)
Number of censored subjects, n (%)	54 (72.0)	20 (55.6)
Kaplan-Meier estimates of time to event (month) - Quartiles (95% CI) [1]		
25%	3.6 (1.5, 25.9)	1.6 (0.7, 3.1)
Median	25.9 (14.3, 32.0)	3.9 (1.7, NE)
75%	32.0 (25.9, 32.0)	5.8 (4.7, NE)
Stratified Analysis [2]		
Hazard Ratio [3]	0.38	
95% CI [3]	0.19, 0.76	
p-value [4]	0.0047	

Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug. Progression-related Events are those events of the Preferred Term Disease progression.

- [1] Based on the Brookmeyer and Crowley Method.
- [2] Stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
- [3] Based on the Cox proportional hazards model.
- [4] 2-sided p-value from the log-rank test

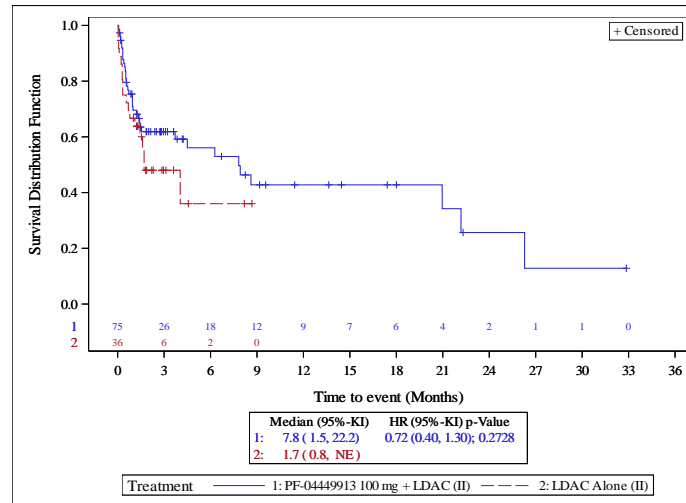
PFIZER CONFIDENTIAL

Date of Table Generation: 02APR2020

Anhang 4-G5: Kaplan-Meier-Kurven

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Haemorrhages (SMQ)
 Safety Analysis Set

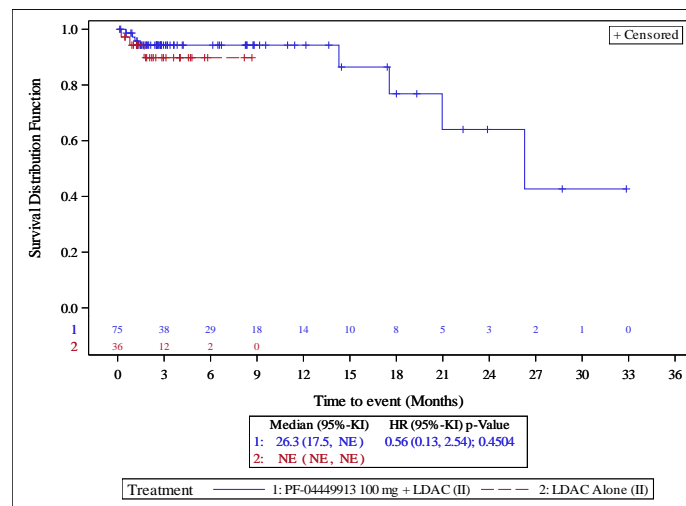
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Haemorrhages (SMQ)
 Safety Analysis Set

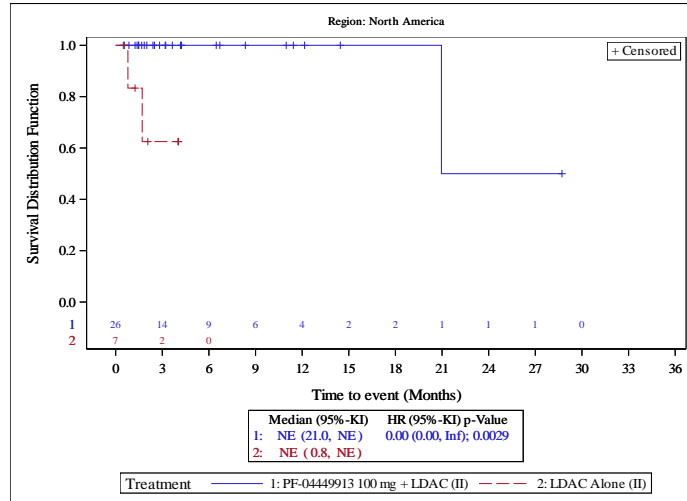
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Haemorrhages (SMQ)
 Safety Analysis Set

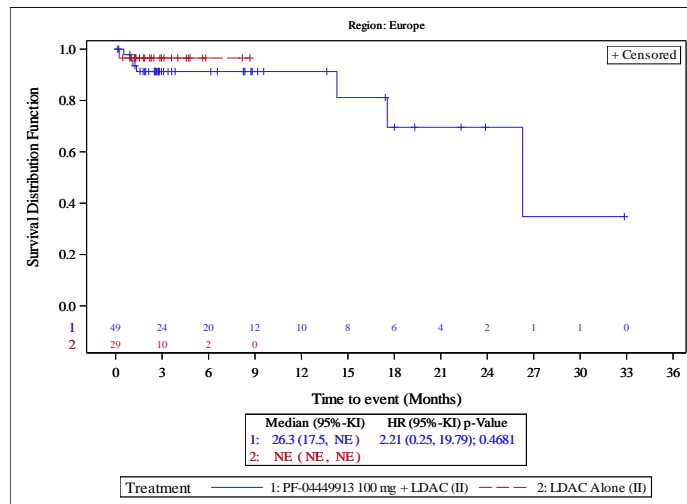
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Haemorrhages (SMQ)
 Safety Analysis Set

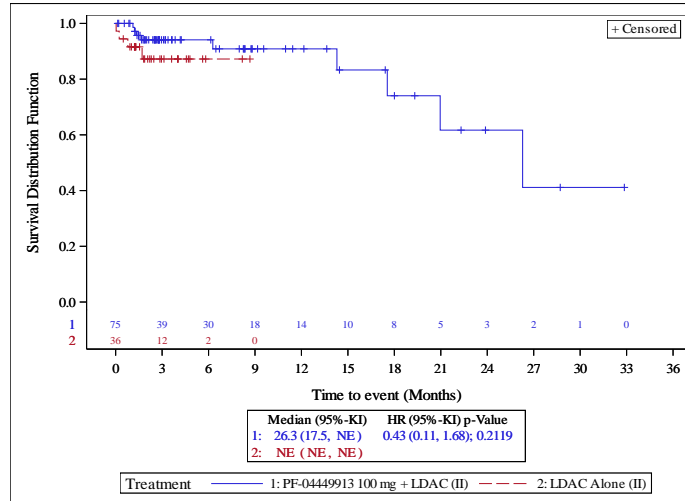
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CBR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE >=3): Haemorrhages (SMQ)
 Safety Analysis Set

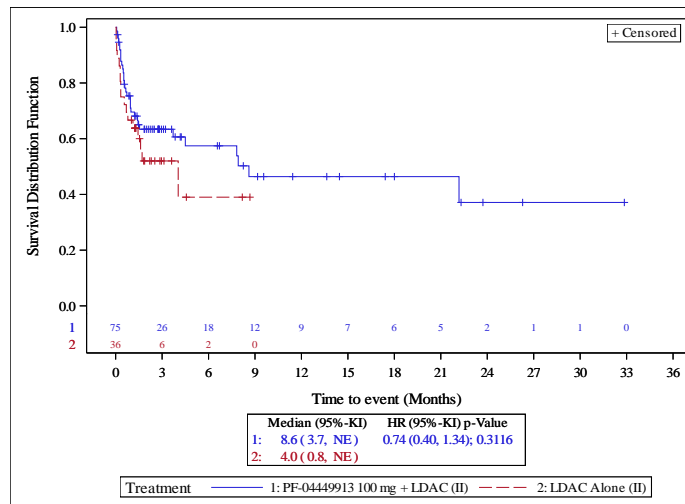
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CBR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE <3): Haemorrhages (SMQ)
 Safety Analysis Set

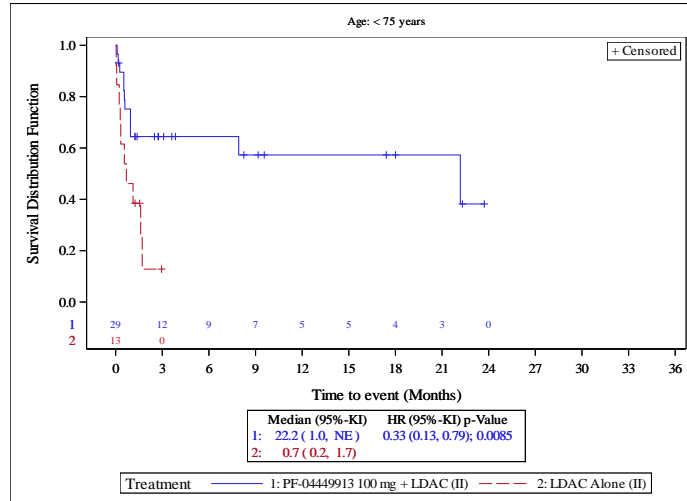
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE <3): Haemorrhages (SMQ)
 Safety Analysis Set

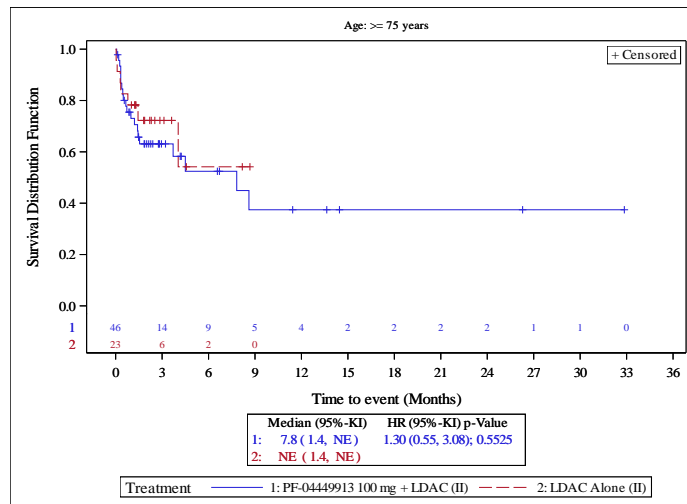
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE <3): Haemorrhages (SMQ)
 Safety Analysis Set

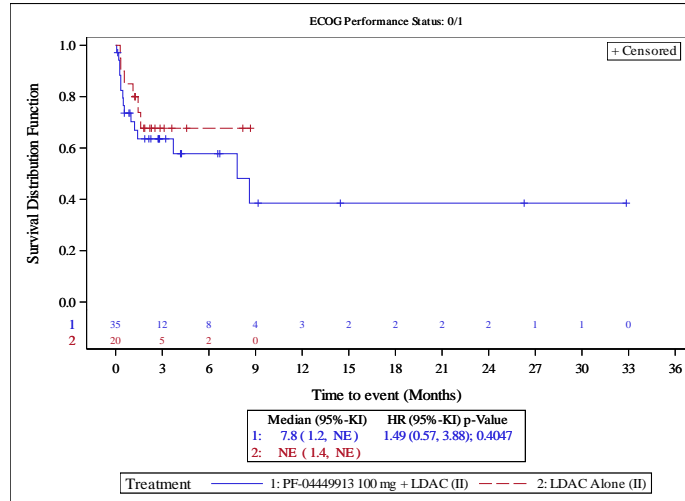
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE <3): Haemorrhages (SMQ)
 Safety Analysis Set

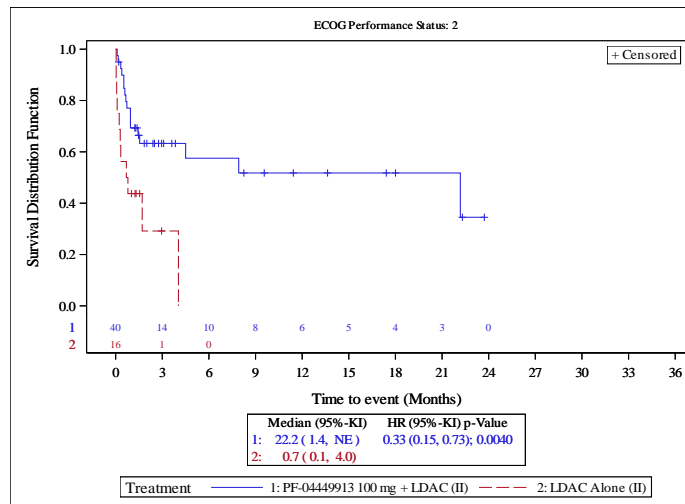
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE <3): Haemorrhages (SMQ)
 Safety Analysis Set

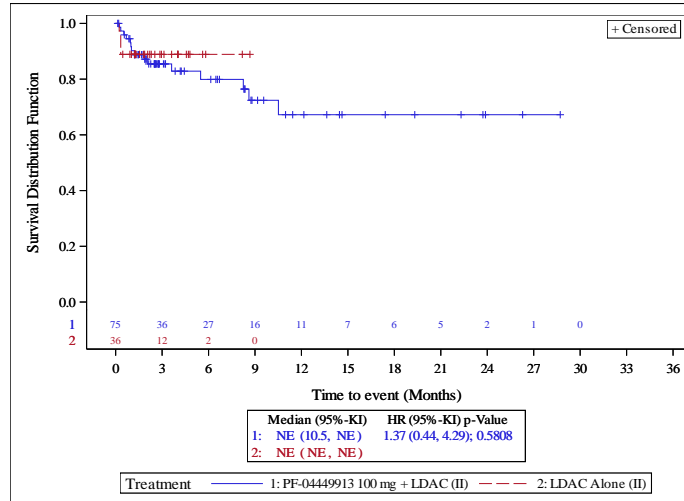
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
 Safety Analysis Set

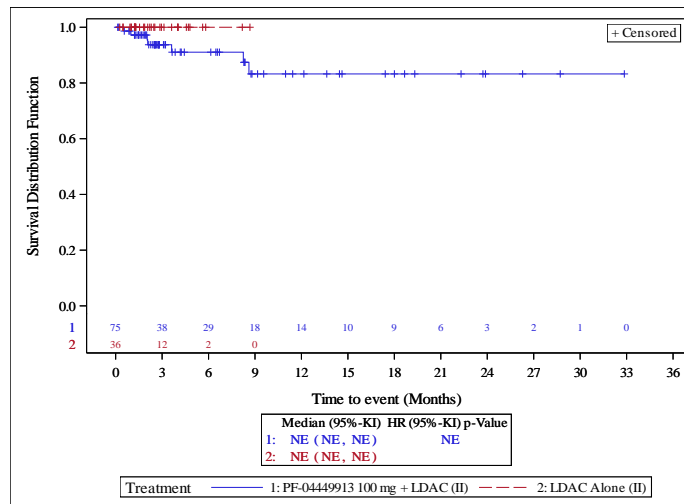
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
 Safety Analysis Set

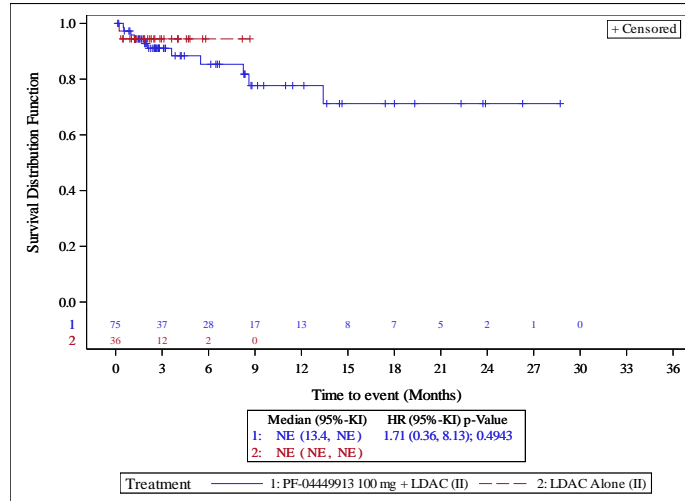
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE >=3): Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
 Safety Analysis Set

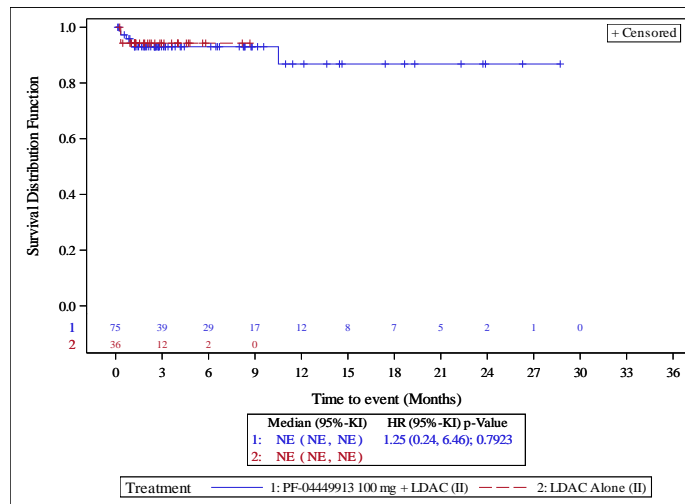
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE <3): Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
 Safety Analysis Set

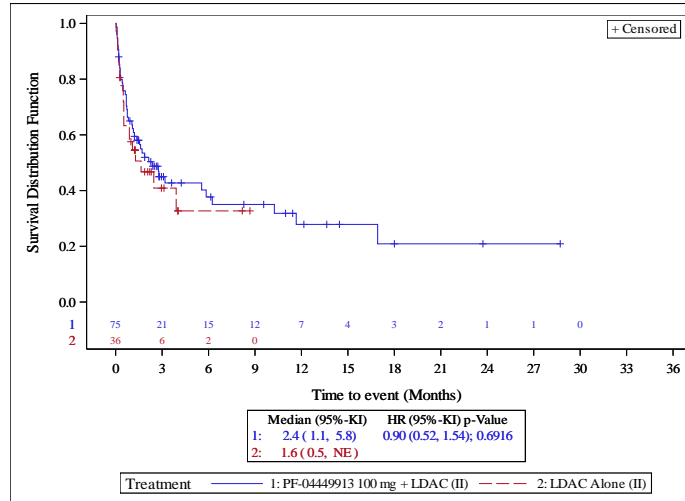
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Infections (SOC)
 Safety Analysis Set

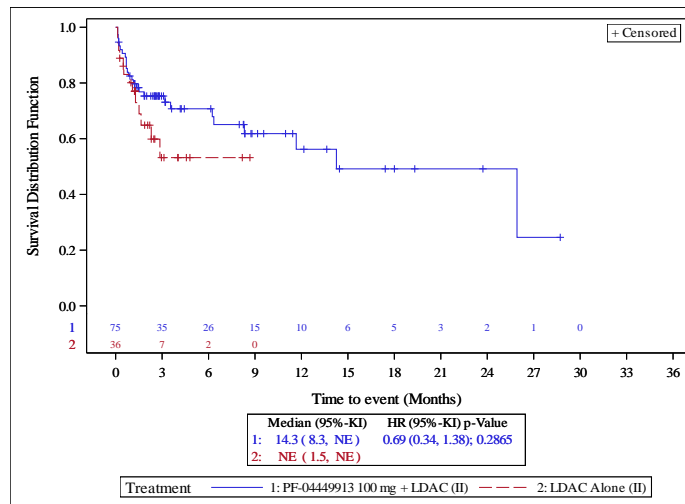
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Infections (SOC)
 Safety Analysis Set

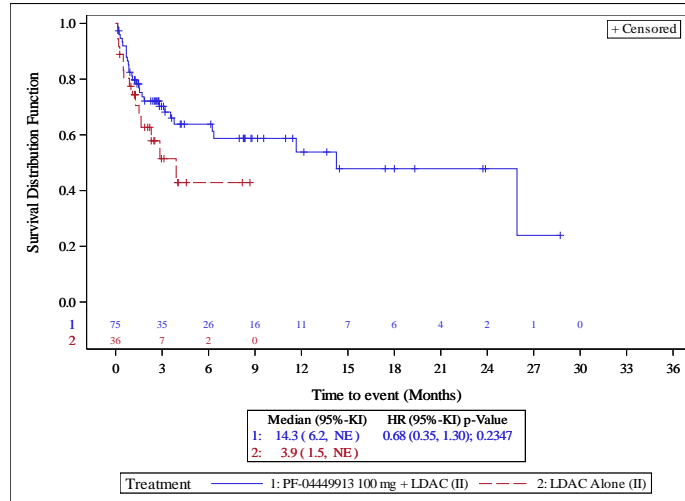
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE >=3): Infections (SOC)
 Safety Analysis Set

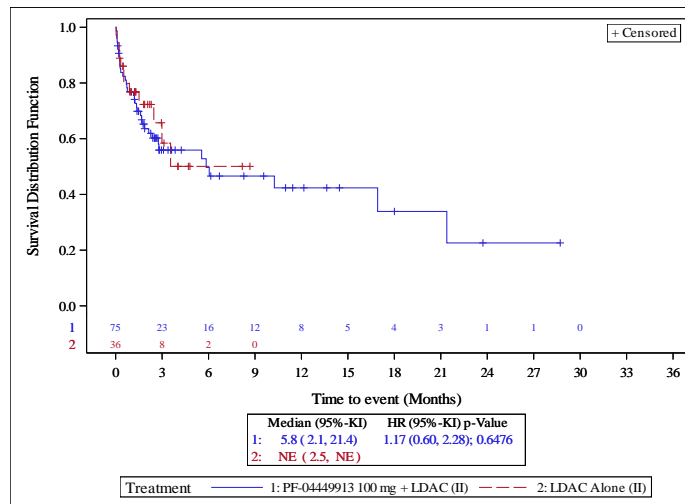
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE <3): Infections (SOC)
 Safety Analysis Set

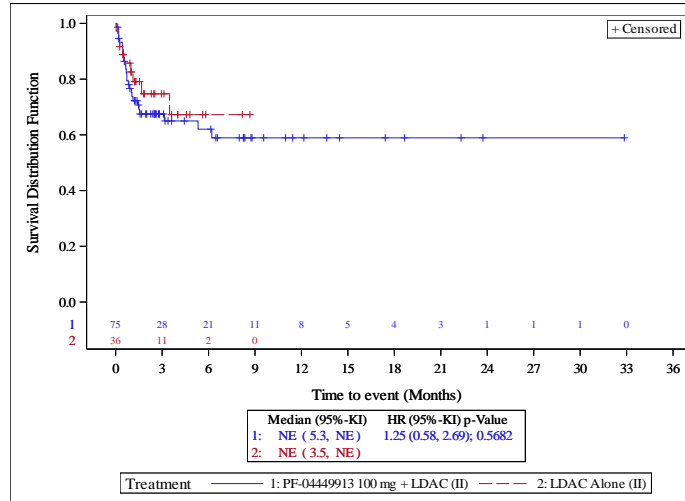
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CBR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event of Special Interest: Febrile Neutropenia (FN)
 Safety Analysis Set

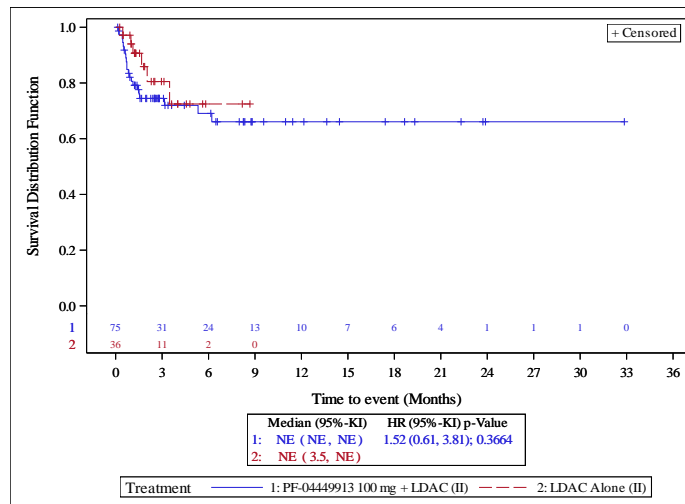
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CBR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event of Special Interest: Febrile Neutropenia (FN)
 Safety Analysis Set

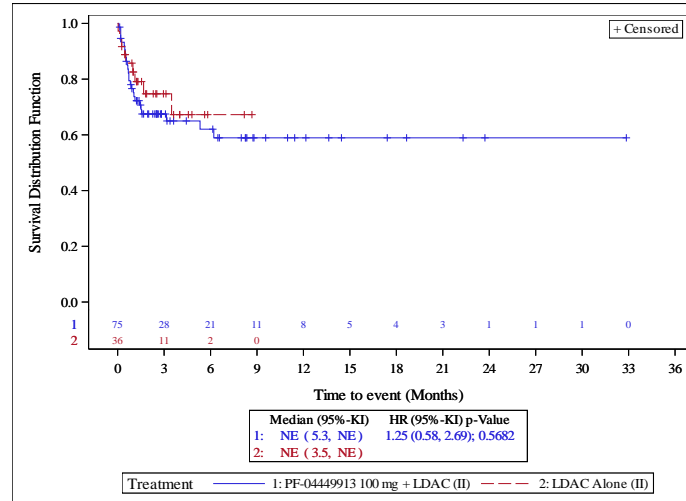
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE >=3): Febrile Neutropenia (FN)
 Safety Analysis Set

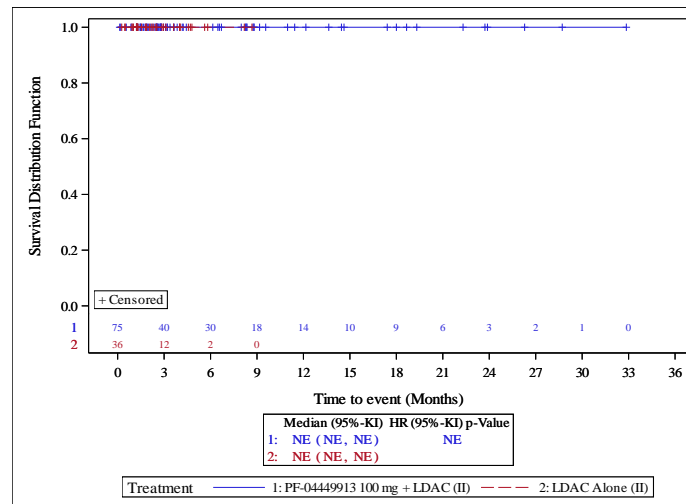
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE <3): Febrile Neutropenia (FN)
 Safety Analysis Set

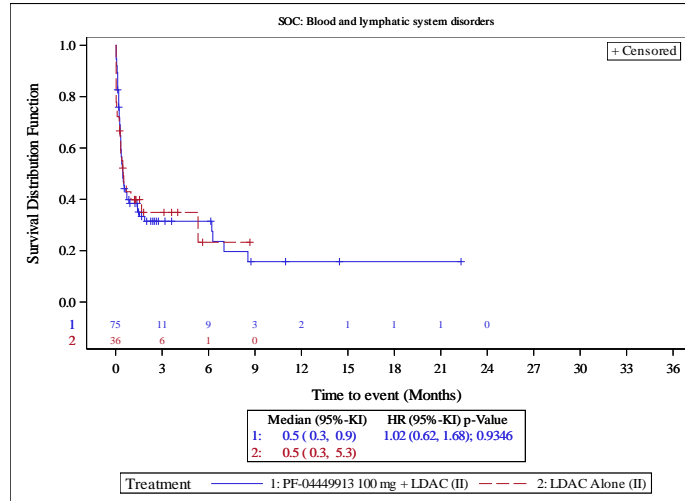
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

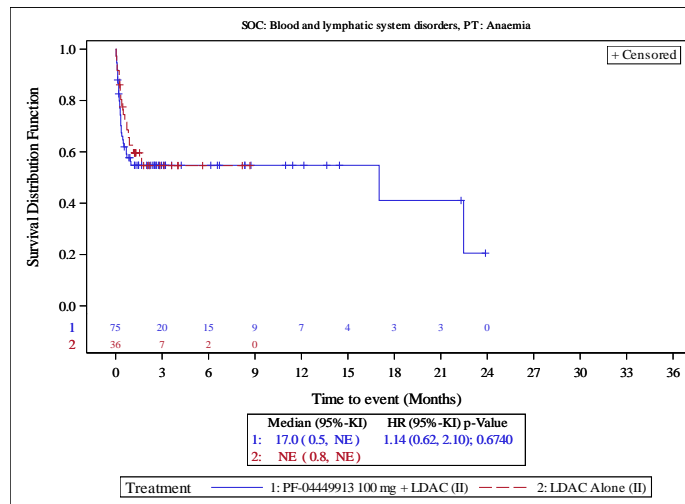
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

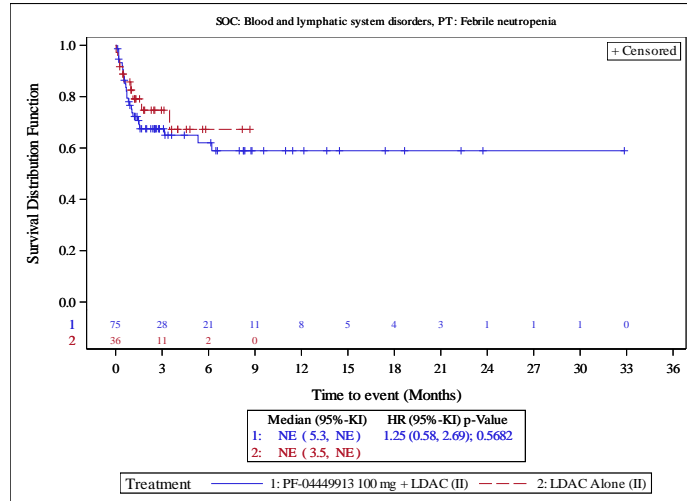
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

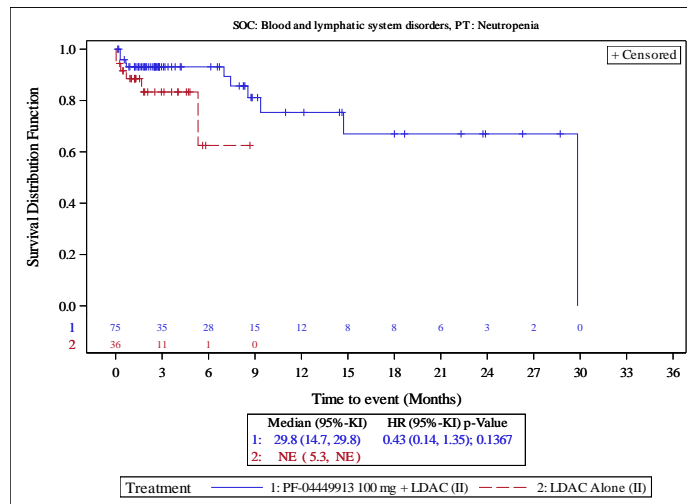
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

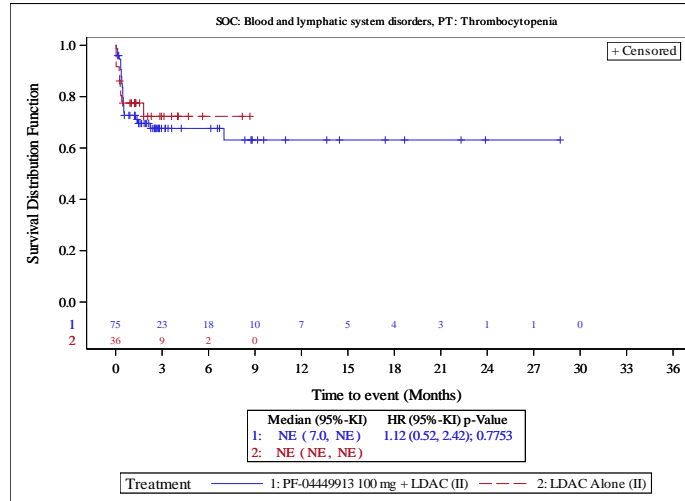
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

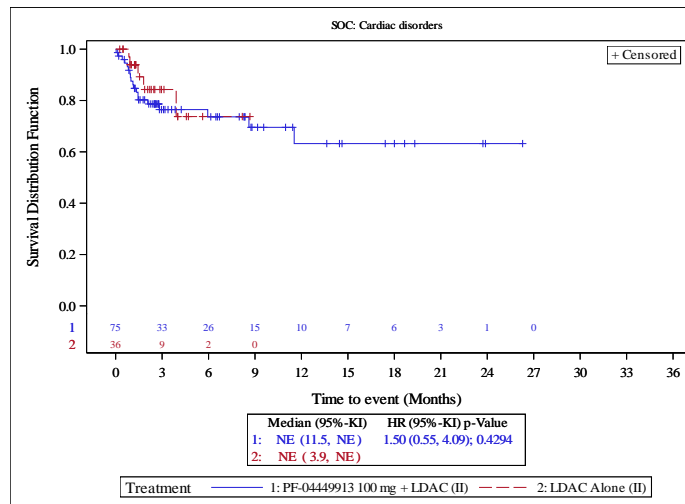
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

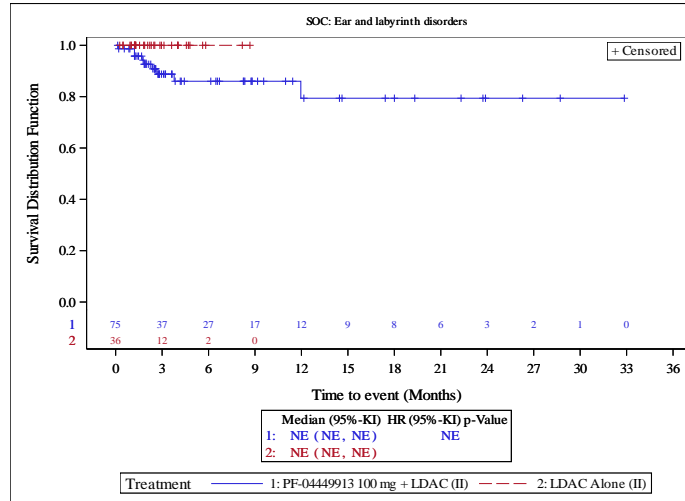
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

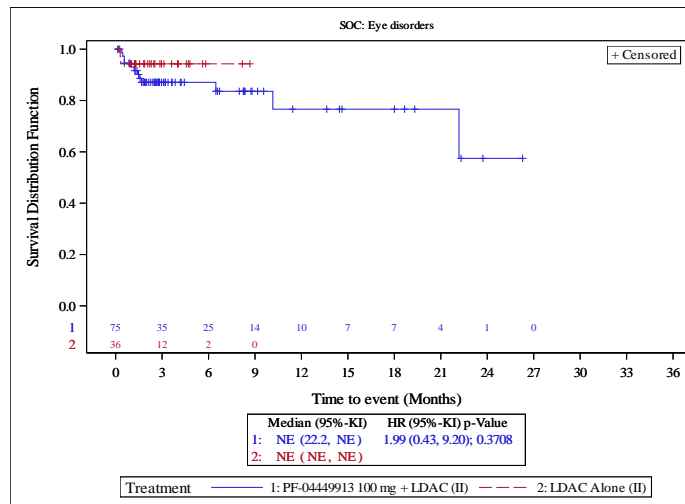
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

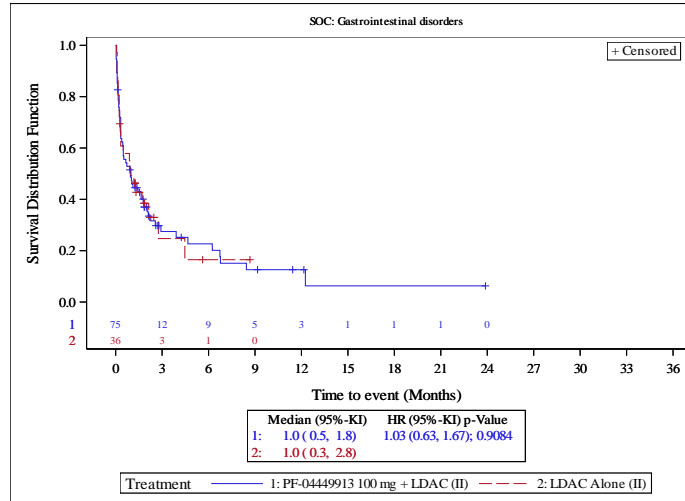
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

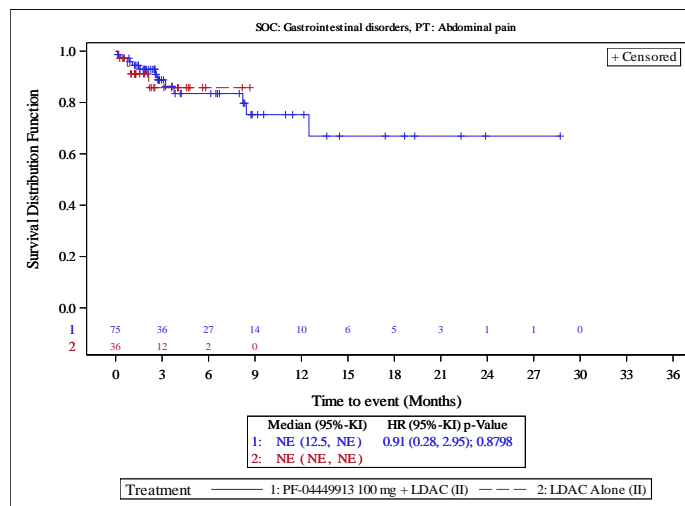
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

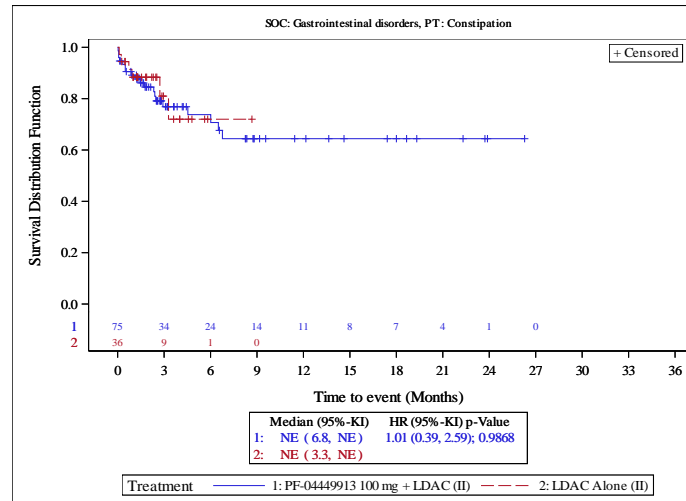
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

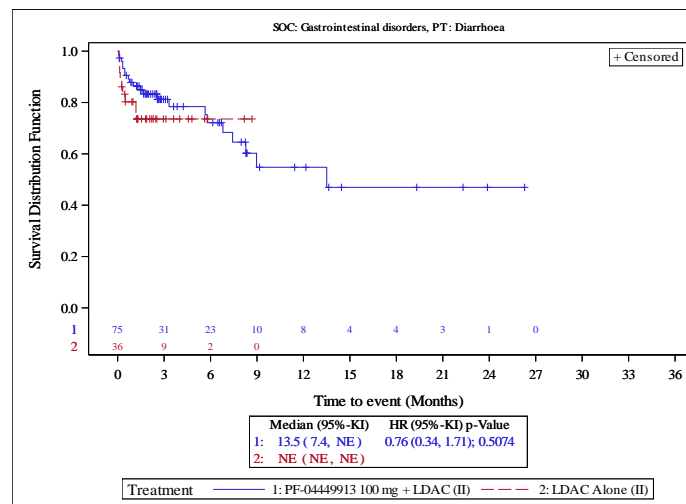
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

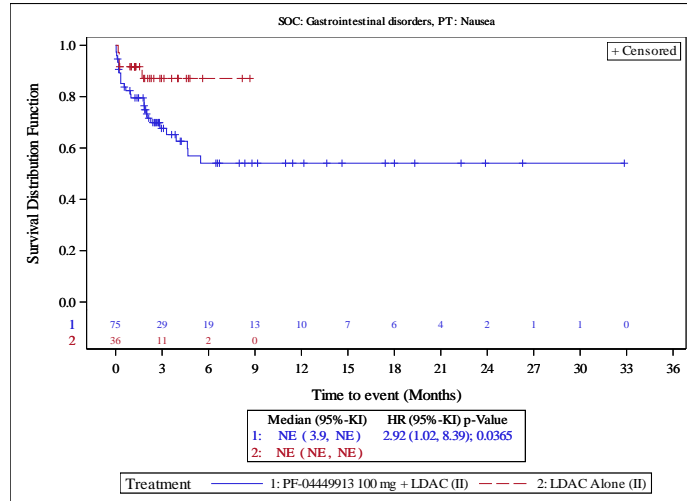
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

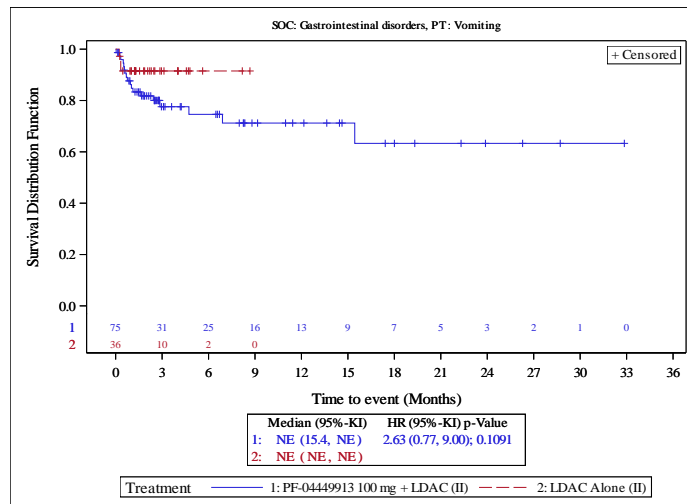
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

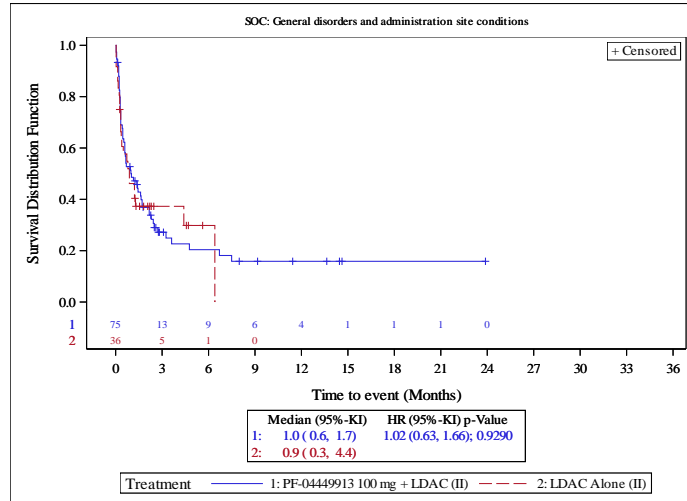
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

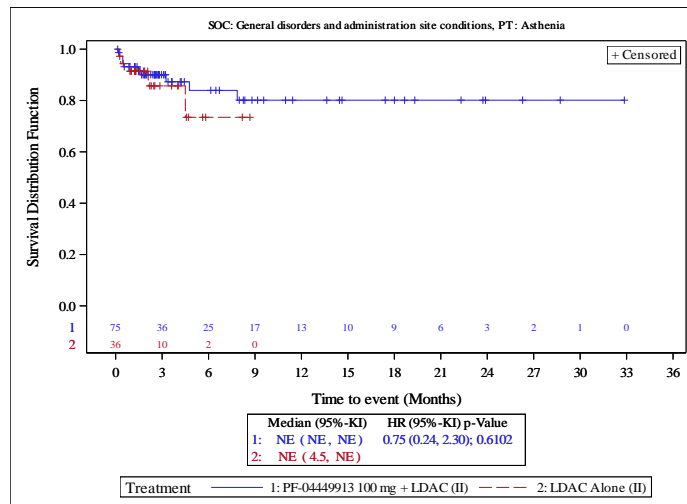
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

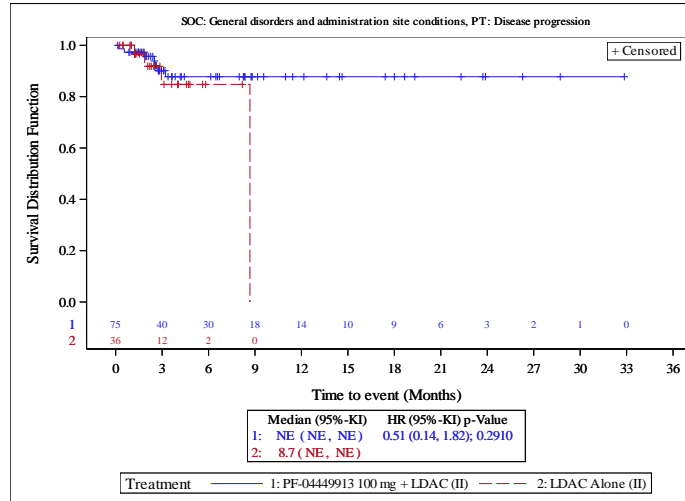
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

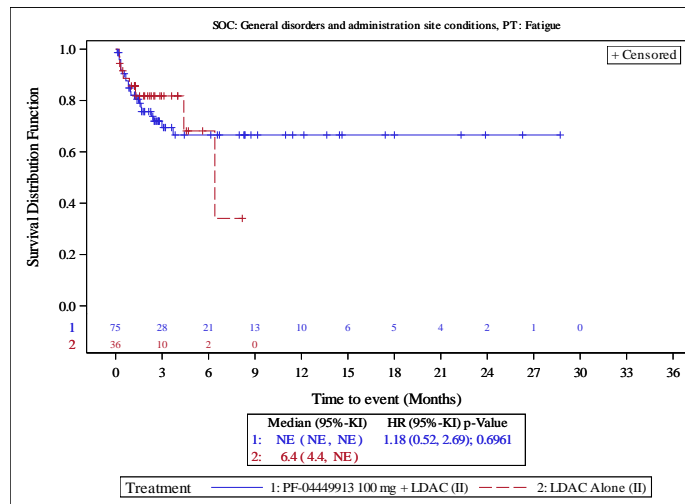
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

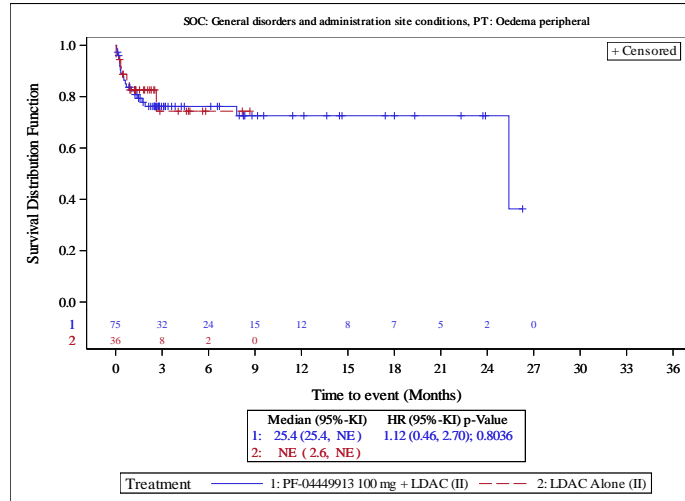
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

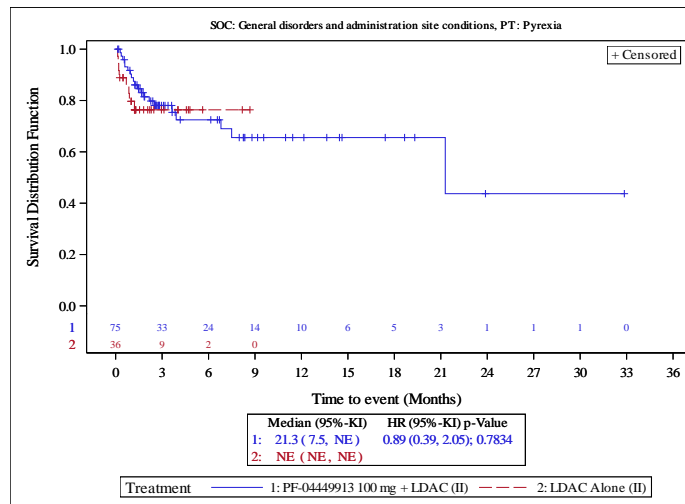
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

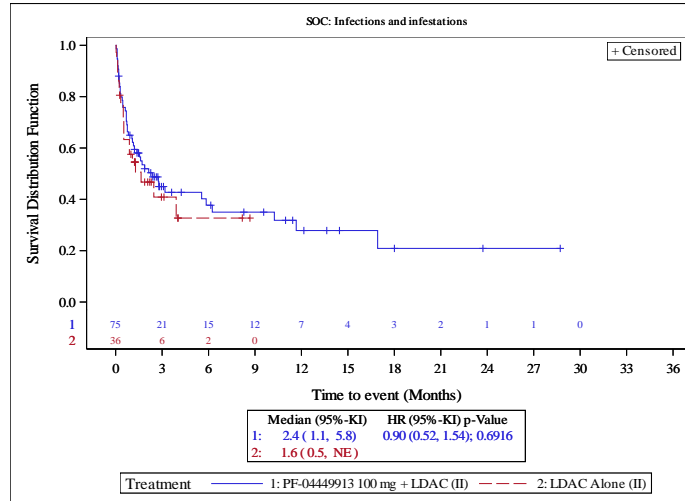
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

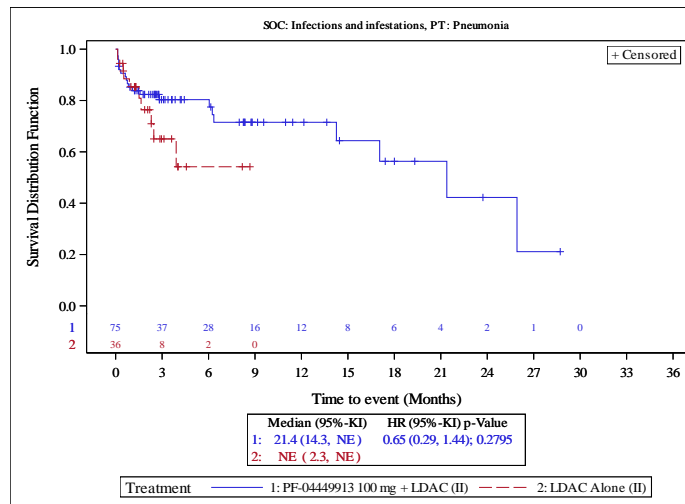
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

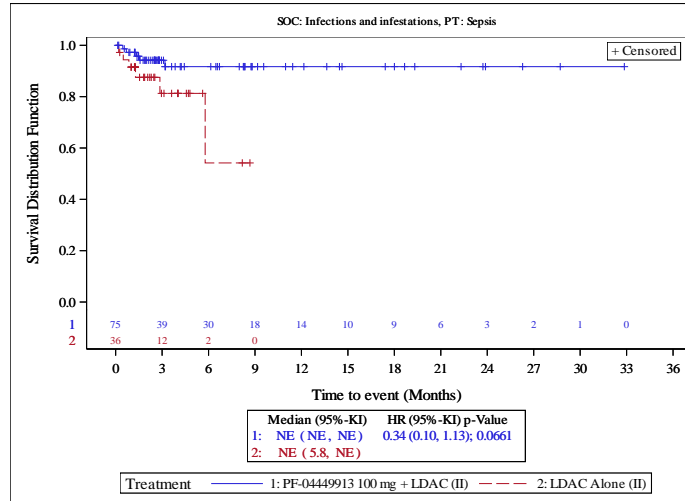
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

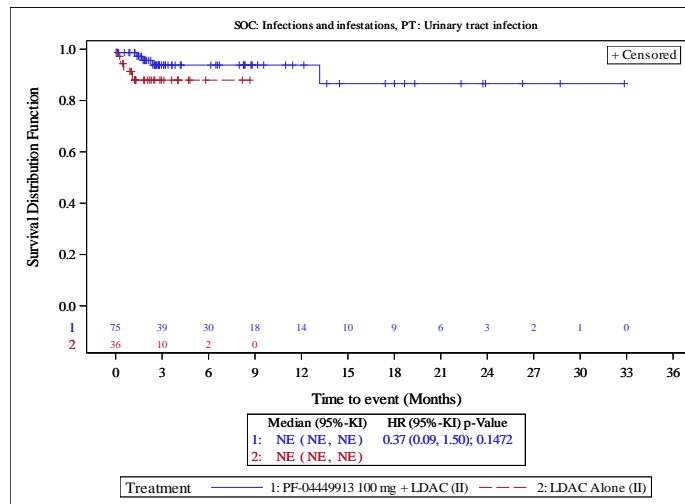
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

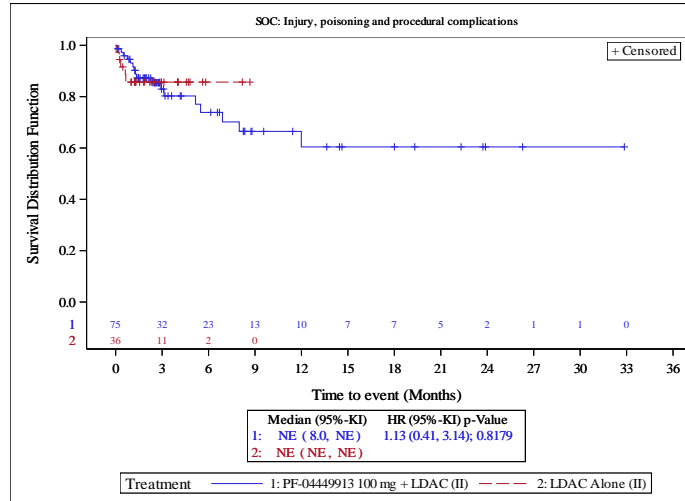
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

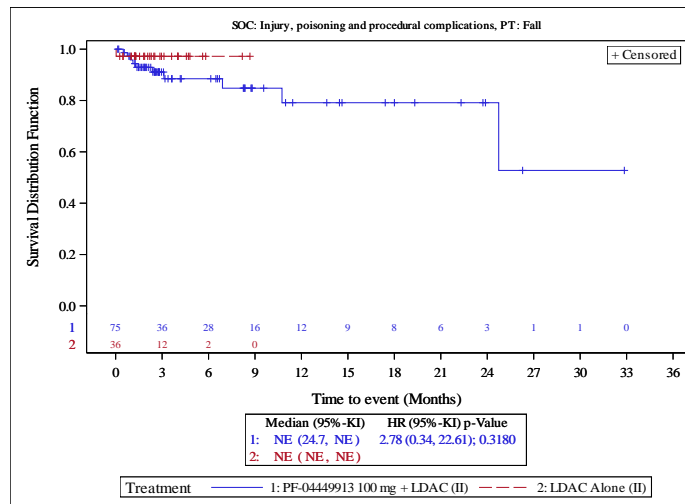
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

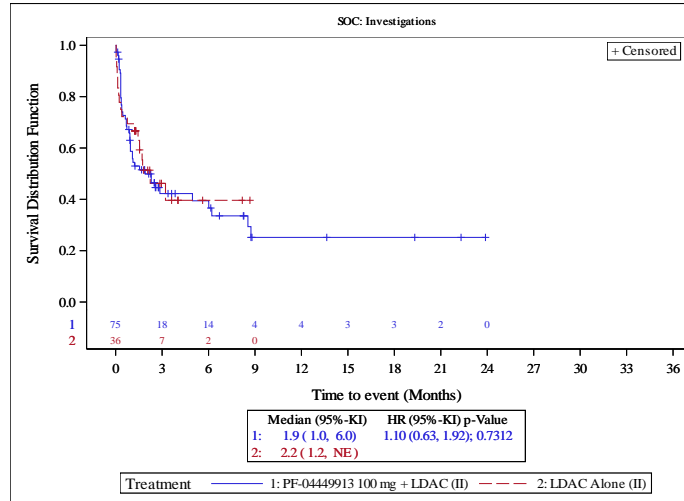
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

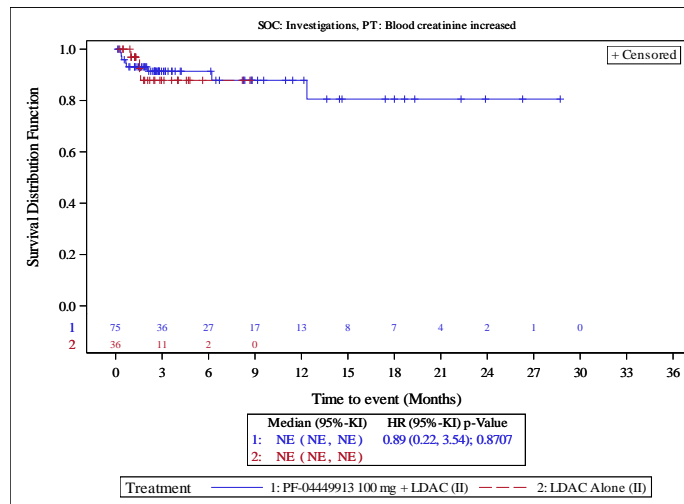
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

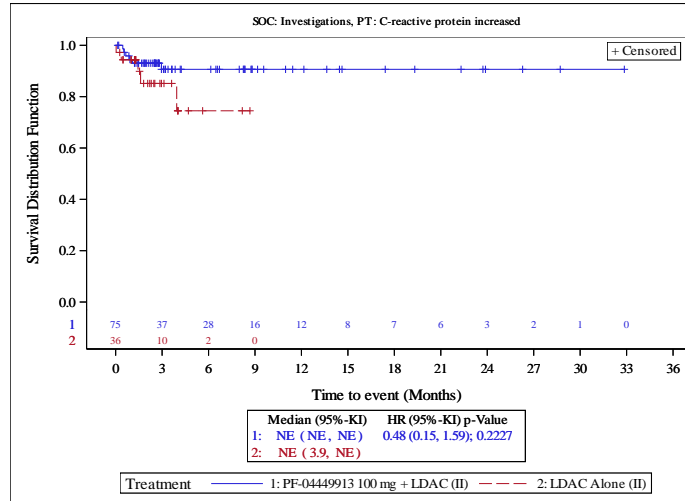
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

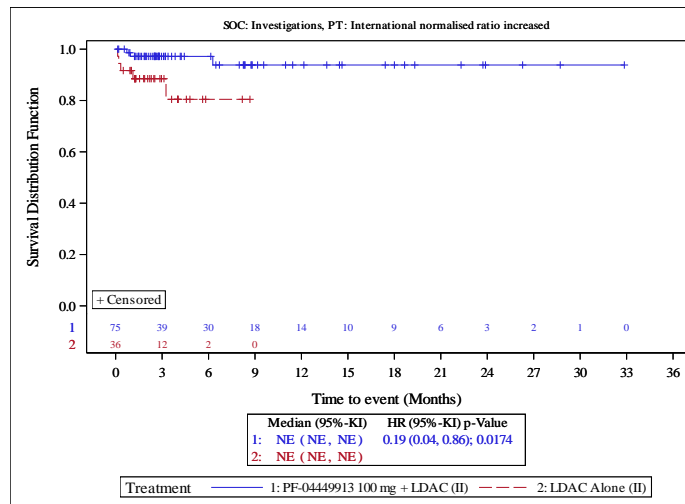
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

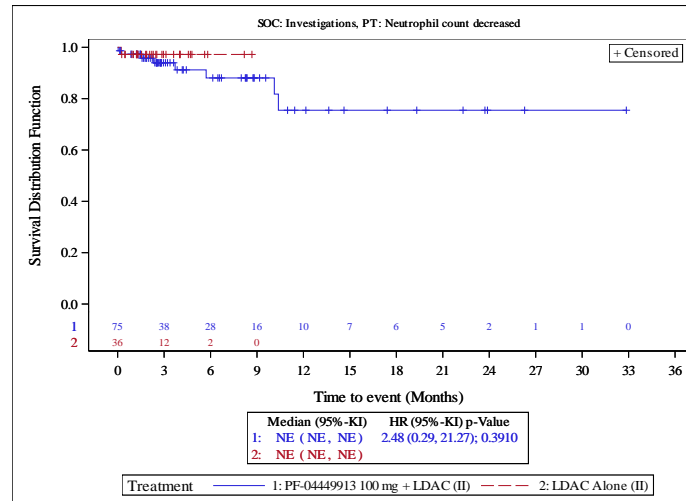
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

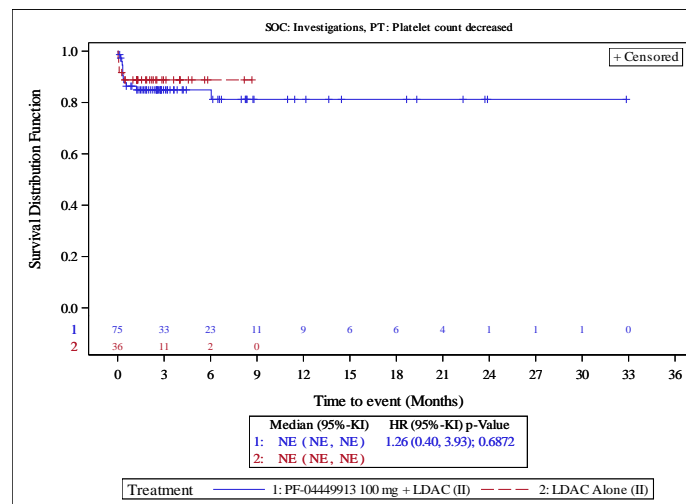
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

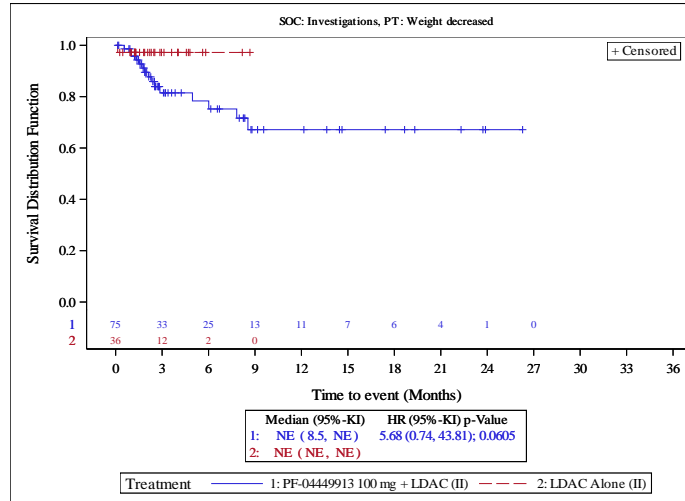
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

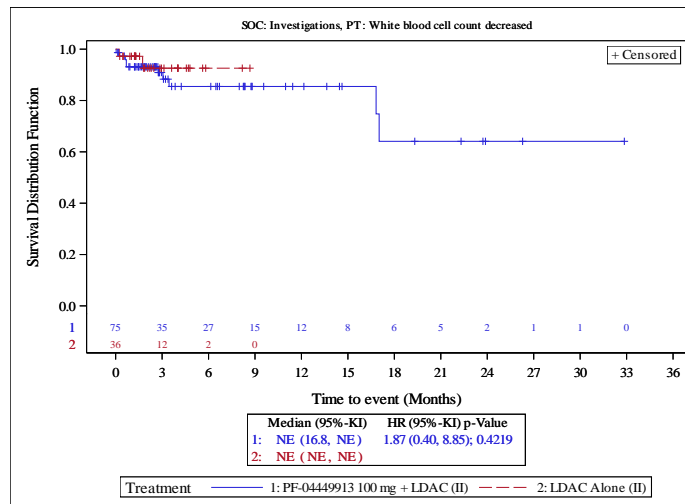
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

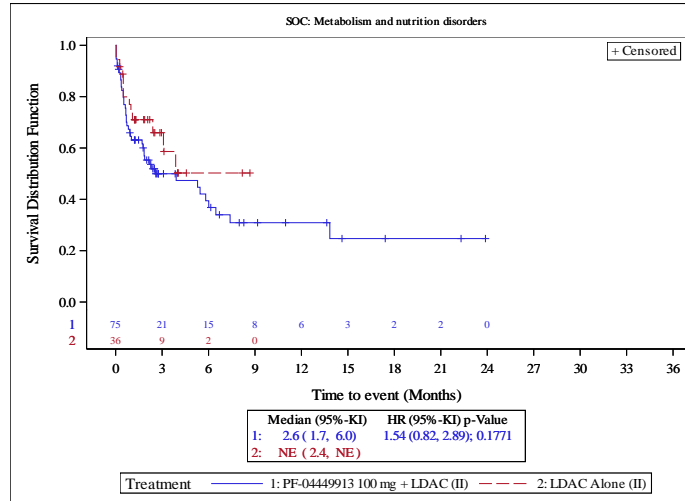
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

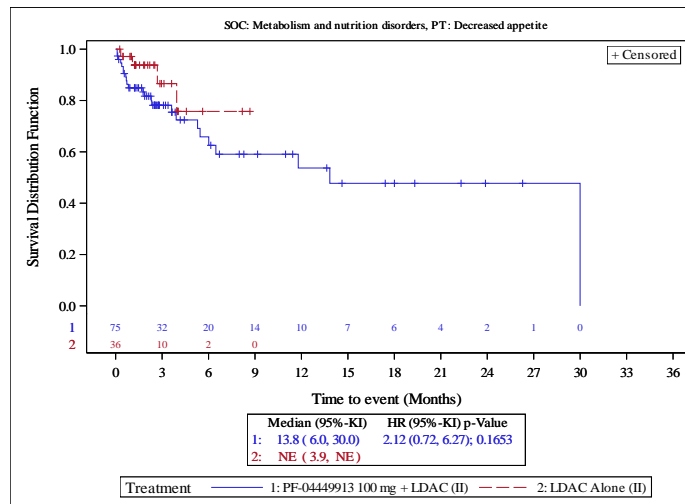
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

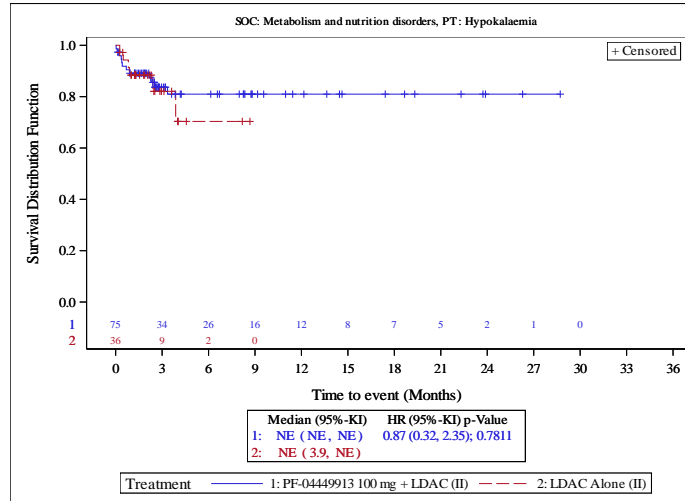
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

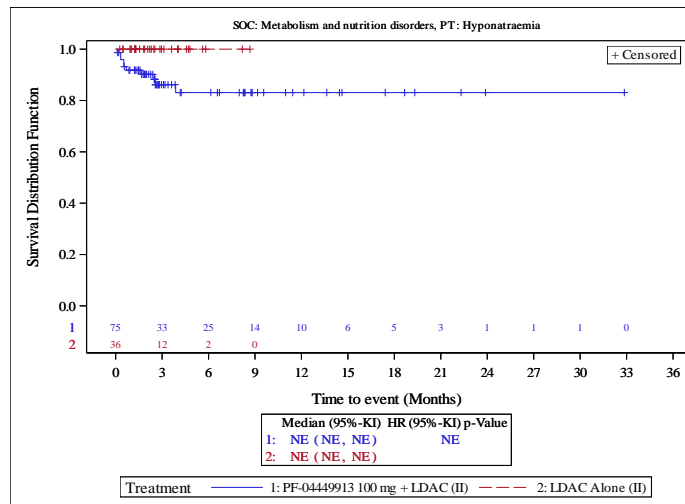
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

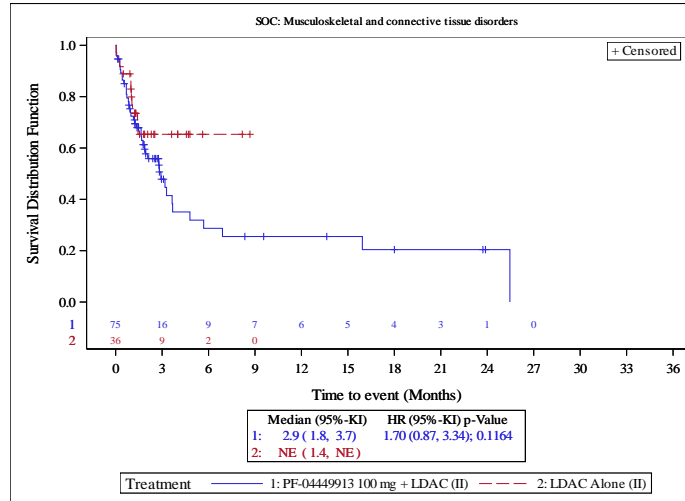
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

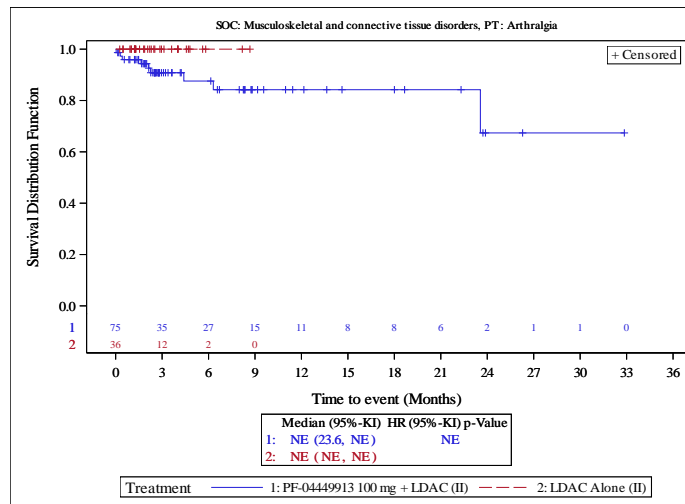
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

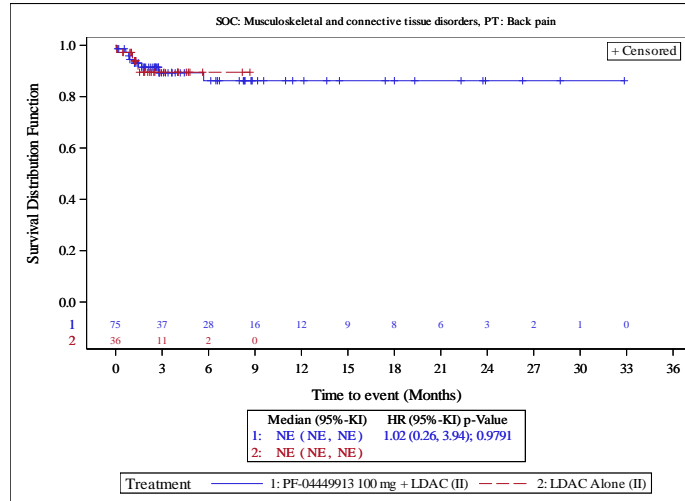
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

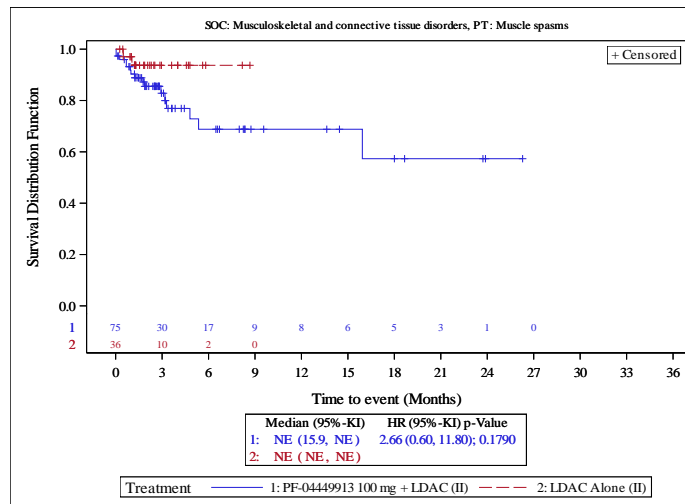
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

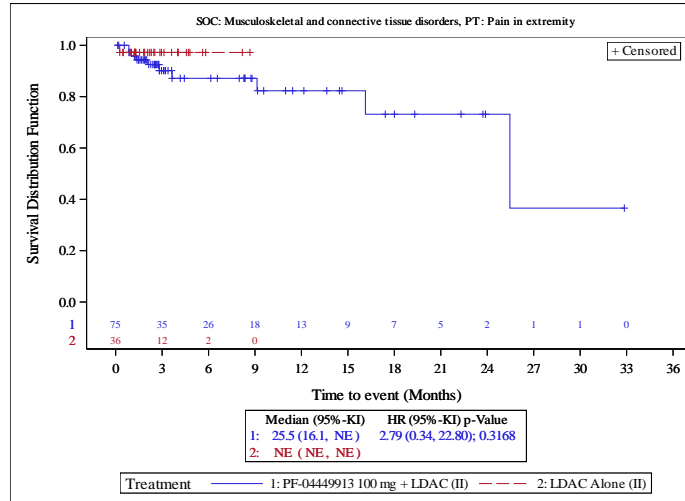
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

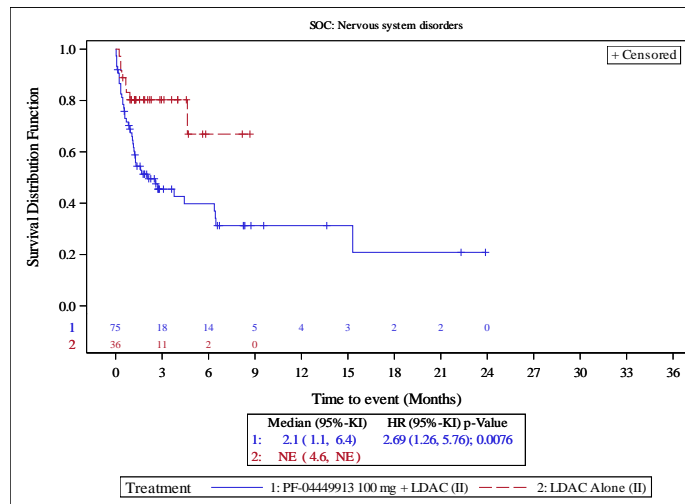
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

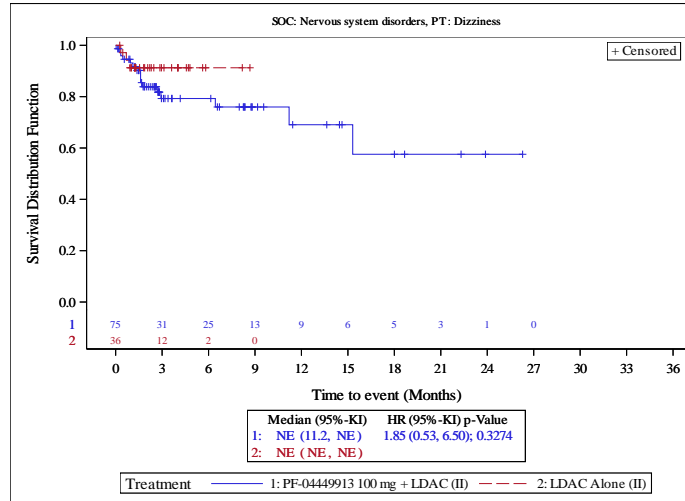
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

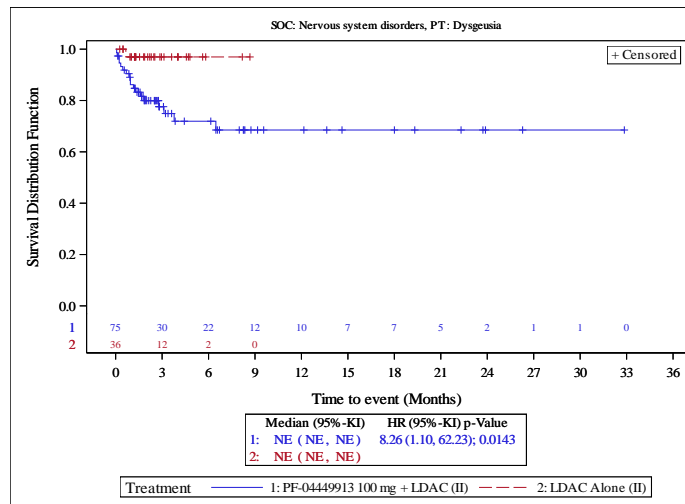
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

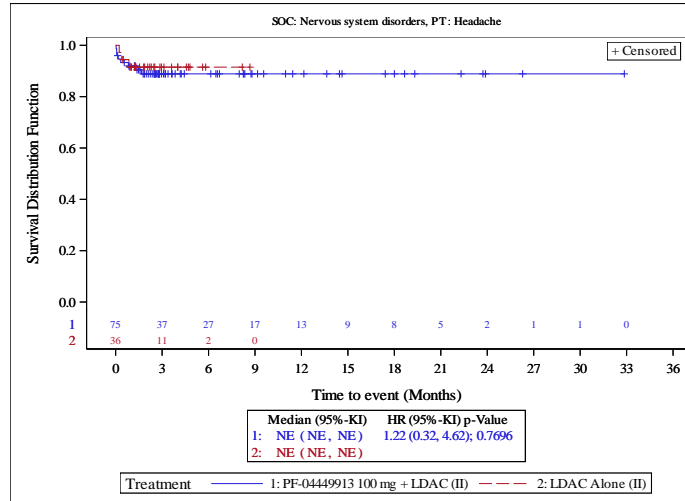
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

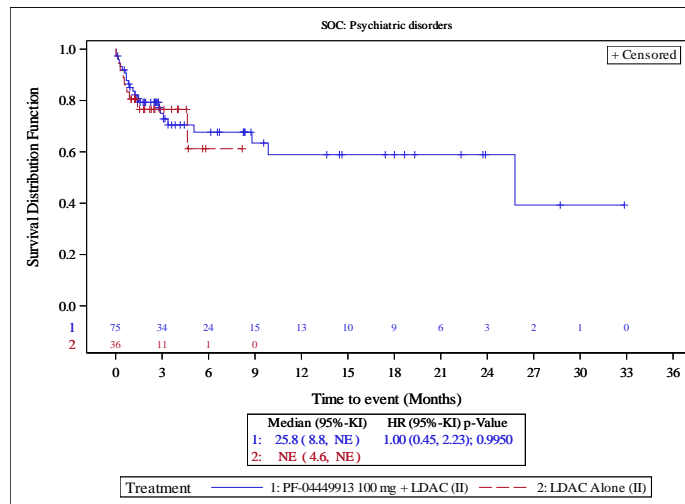
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

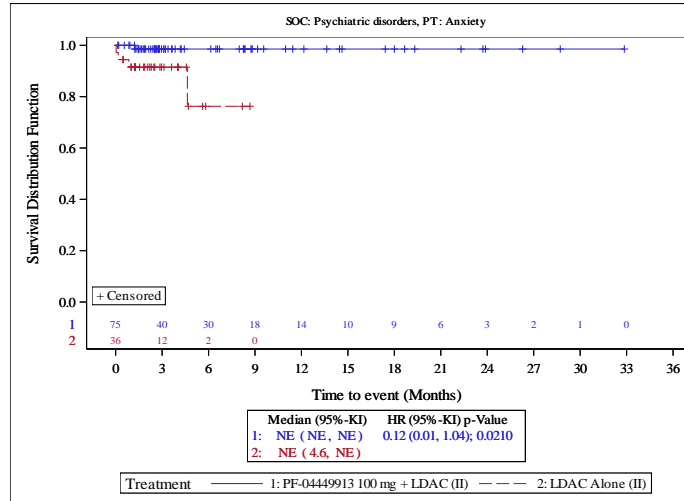
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

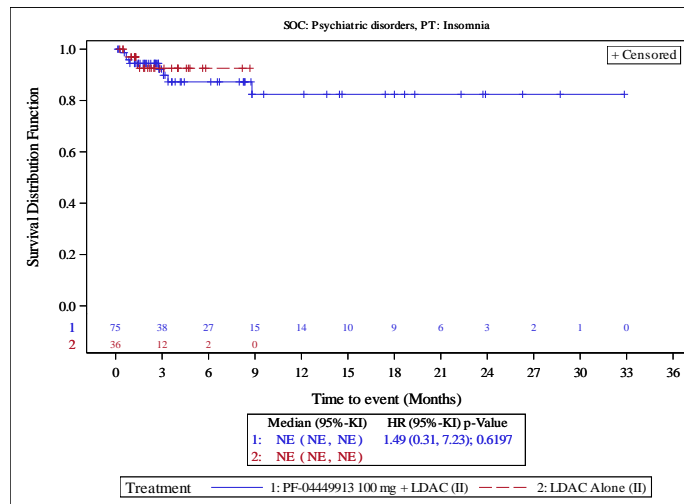
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

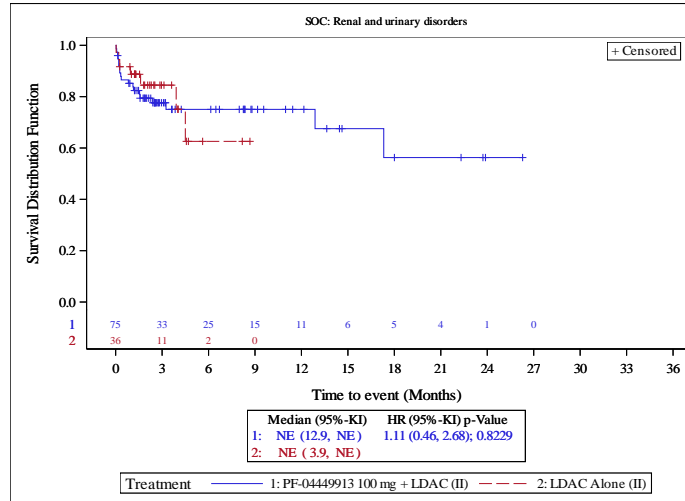
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

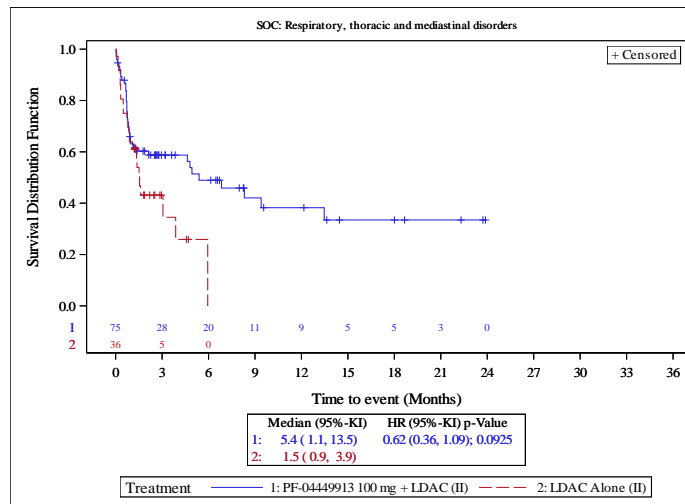
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

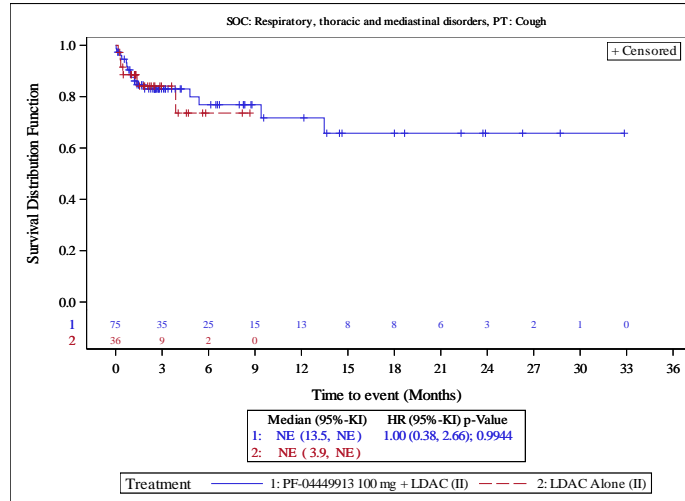
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

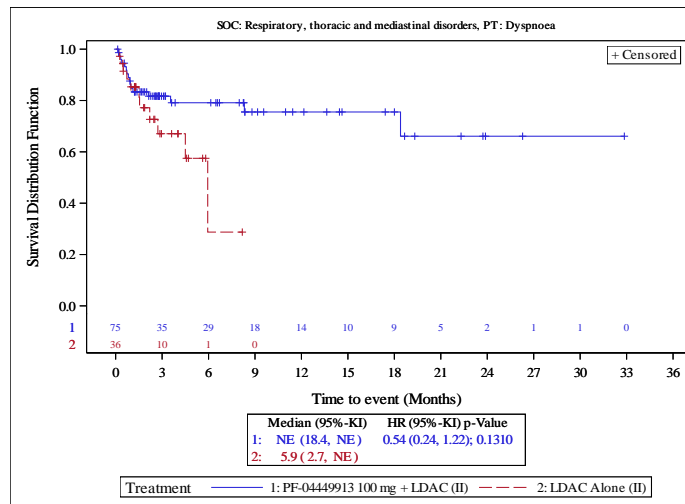
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

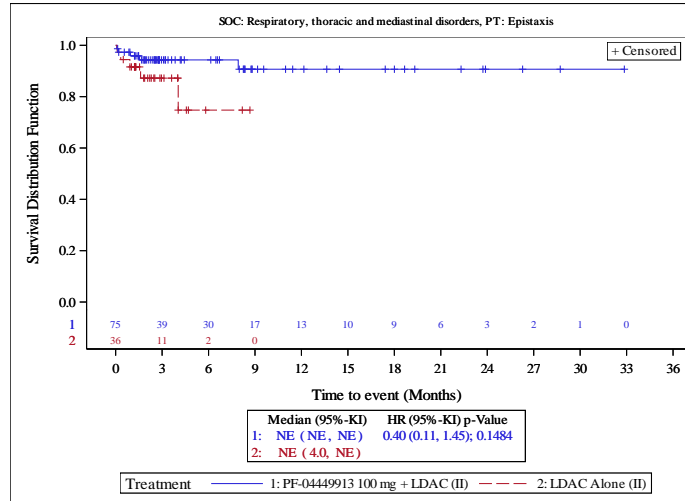
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

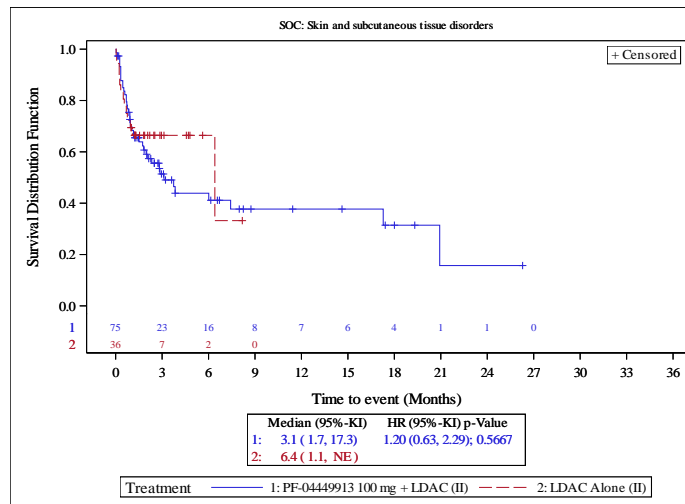
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

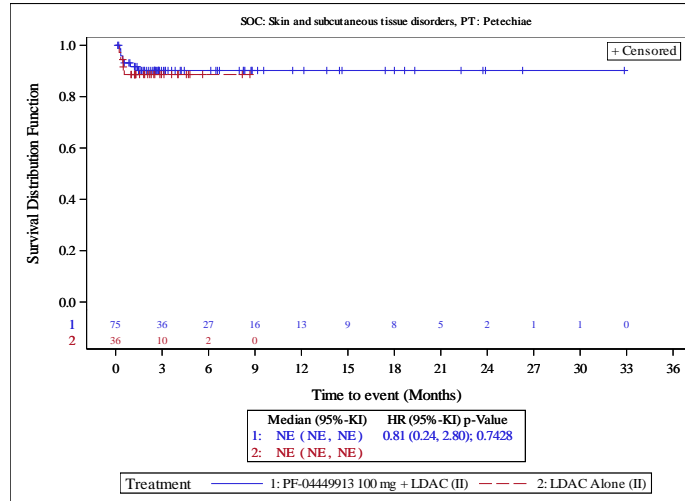
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

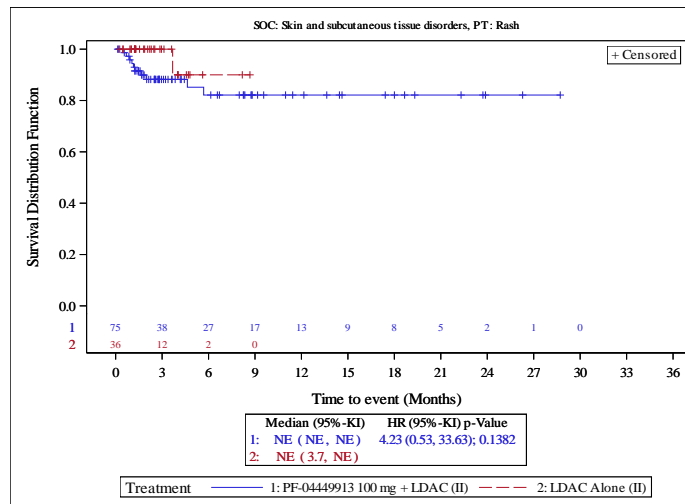
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

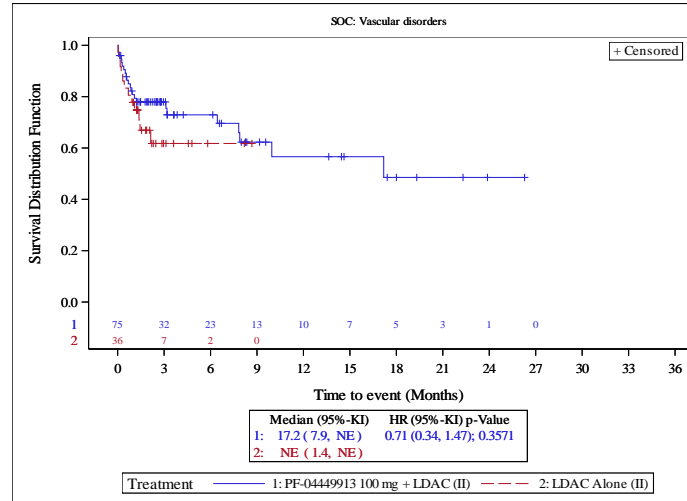
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

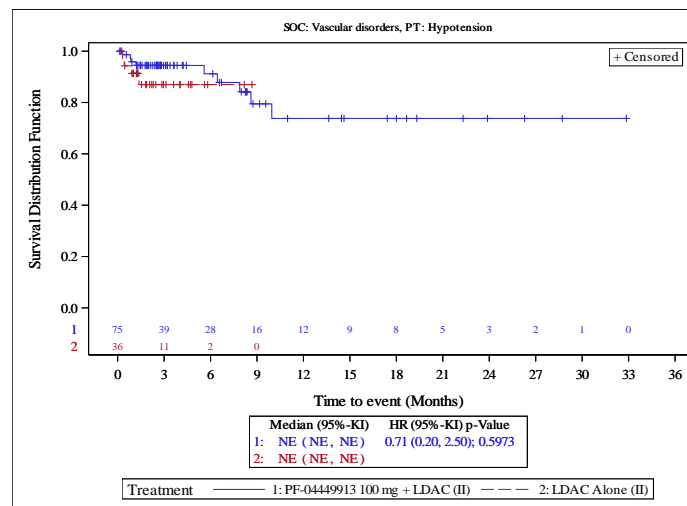
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Adverse Events (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

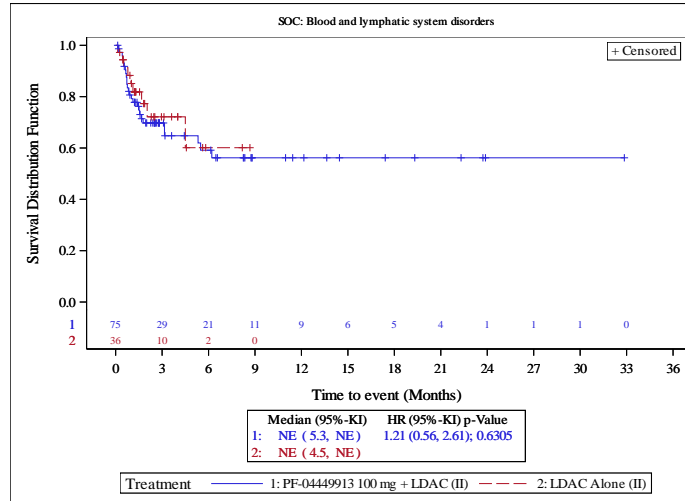
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

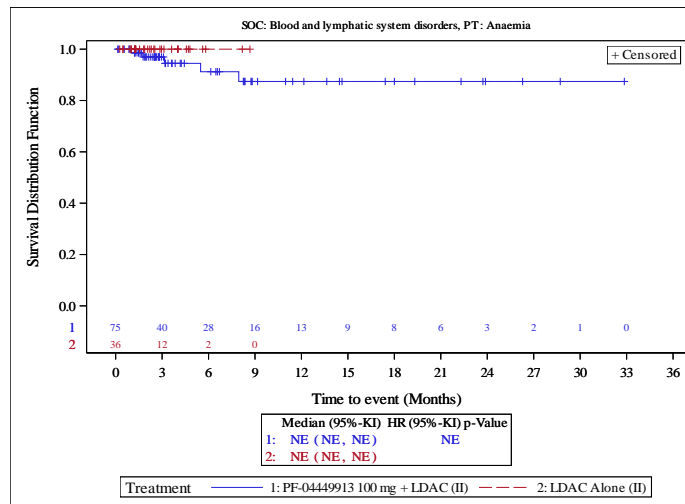
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

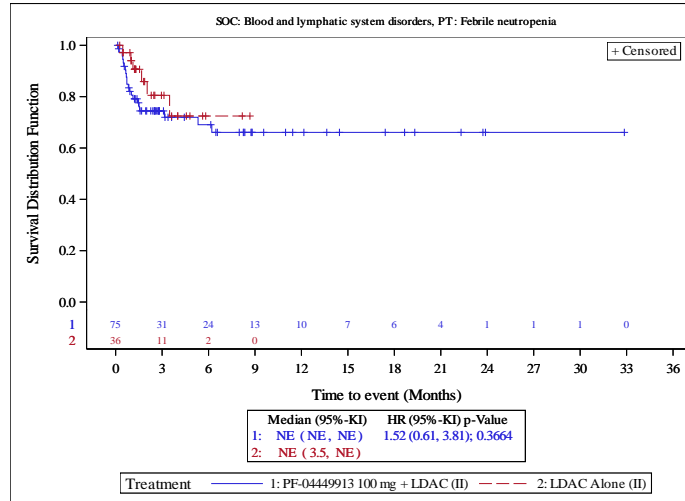
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

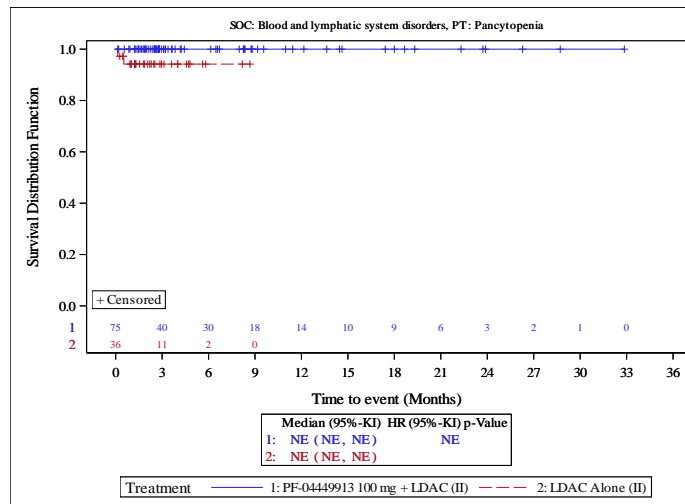
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

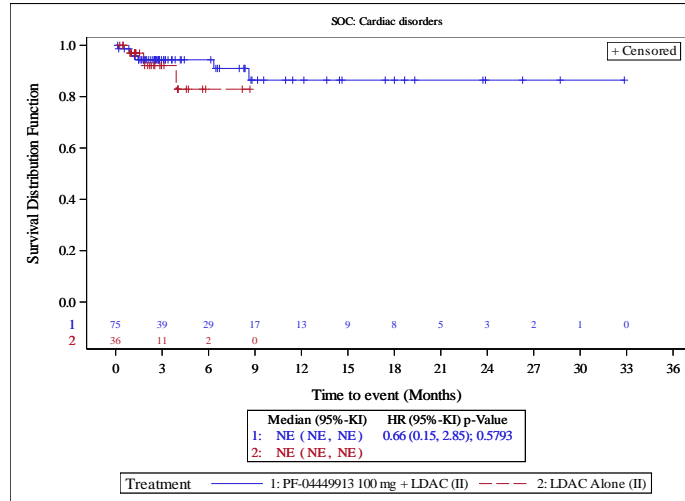
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plots of frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

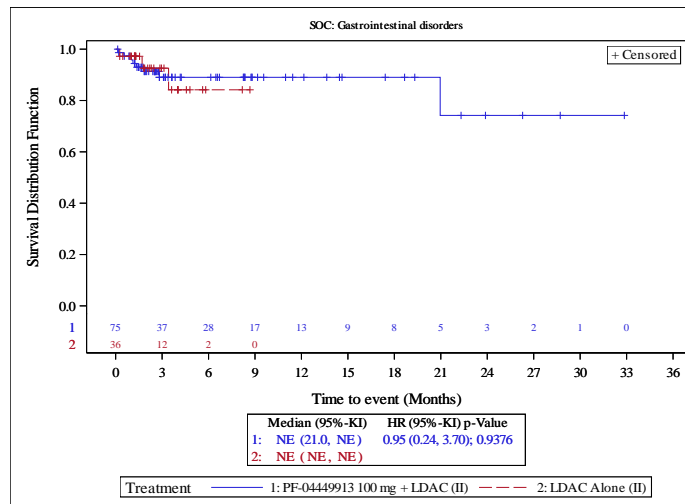
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plots of frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

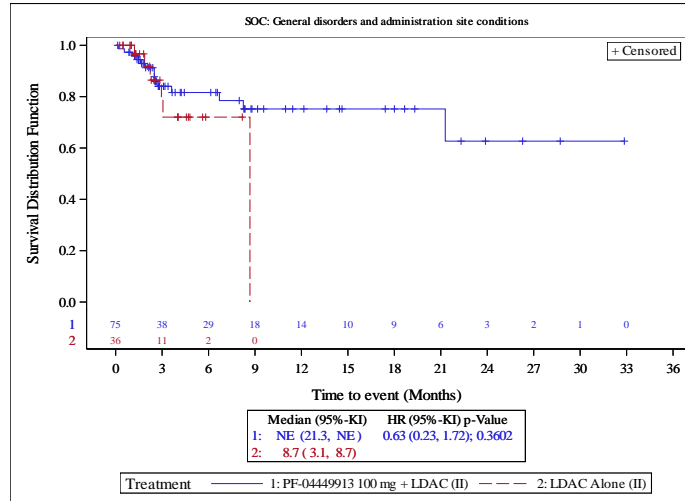
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

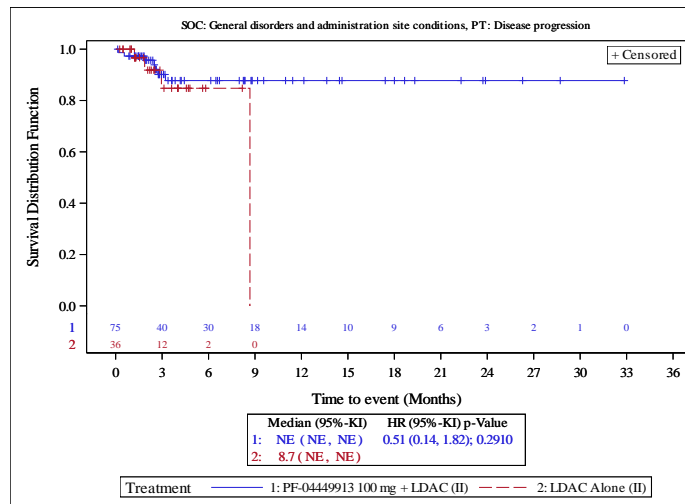
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

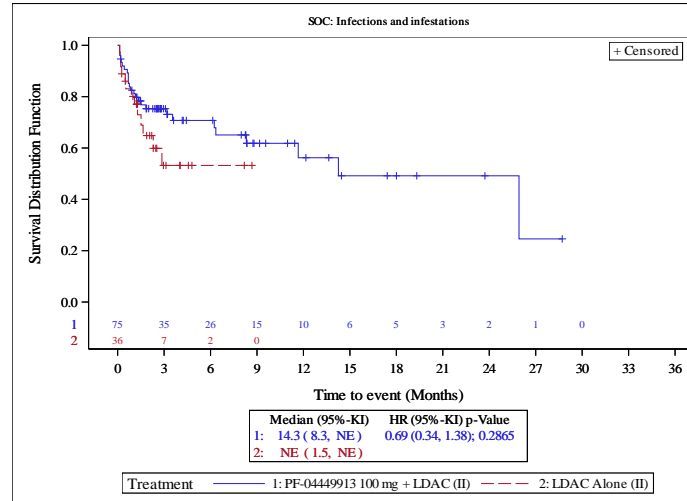
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plots of frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

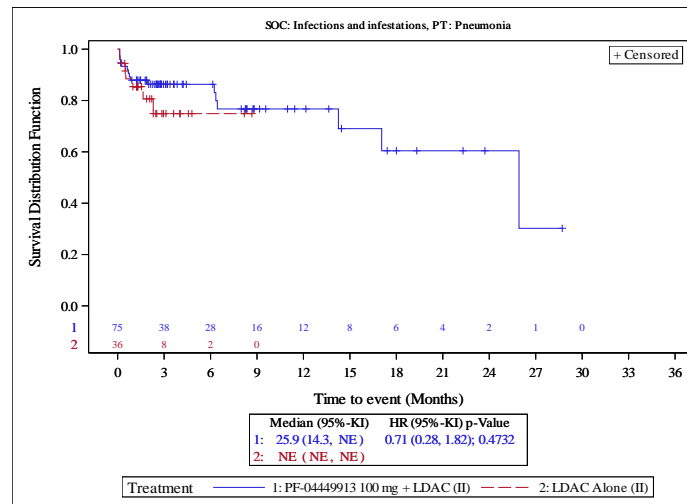
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plots of frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

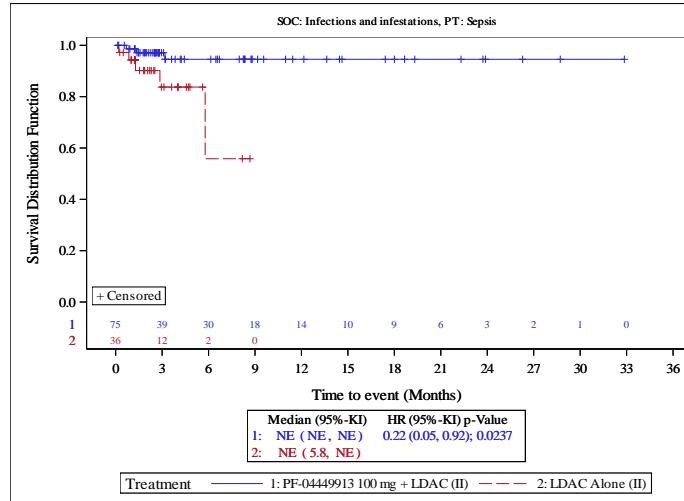
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

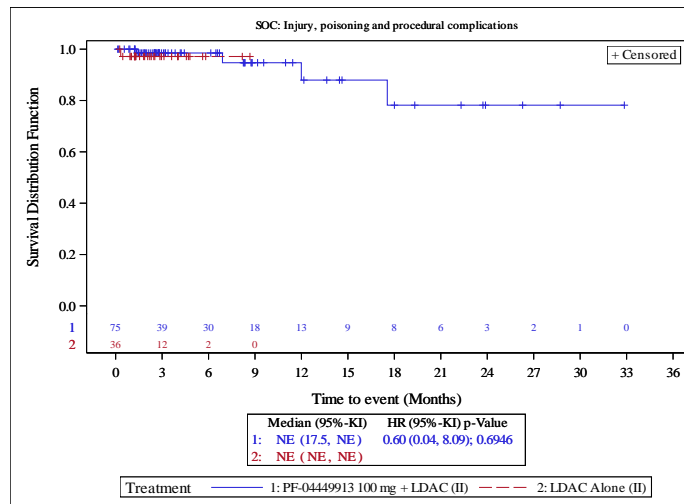
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

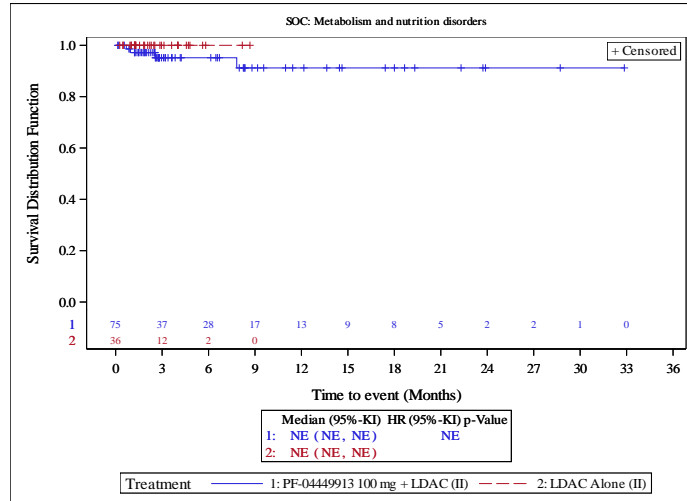
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

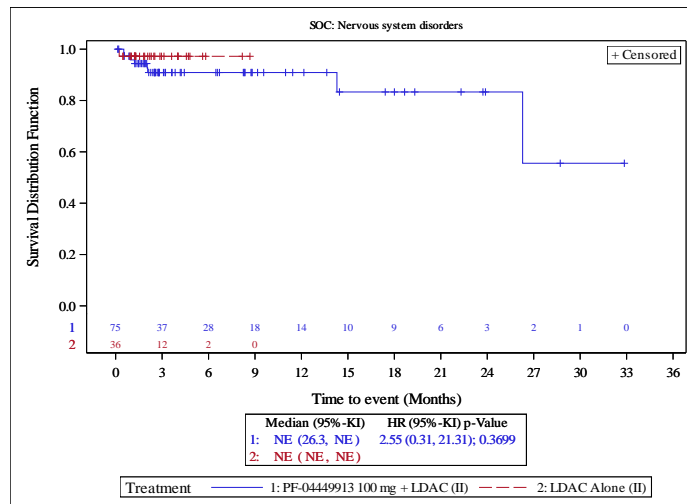
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Serious Adverses Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

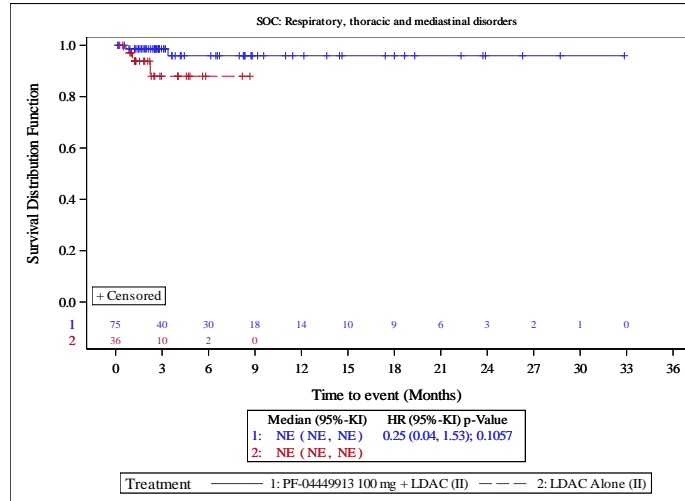
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Serious Adverse Event (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

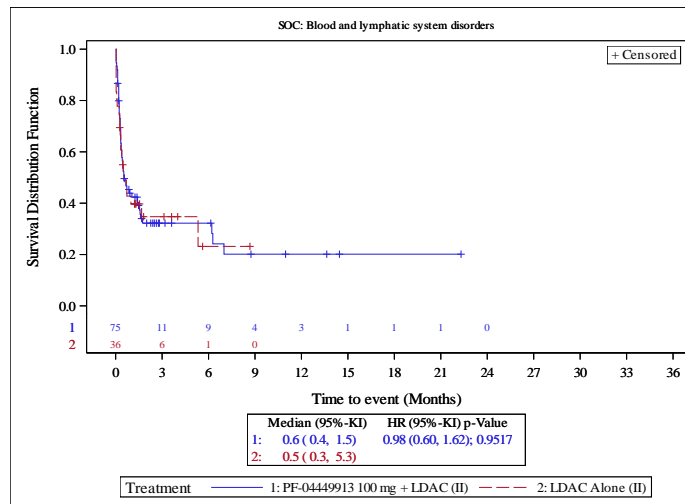
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

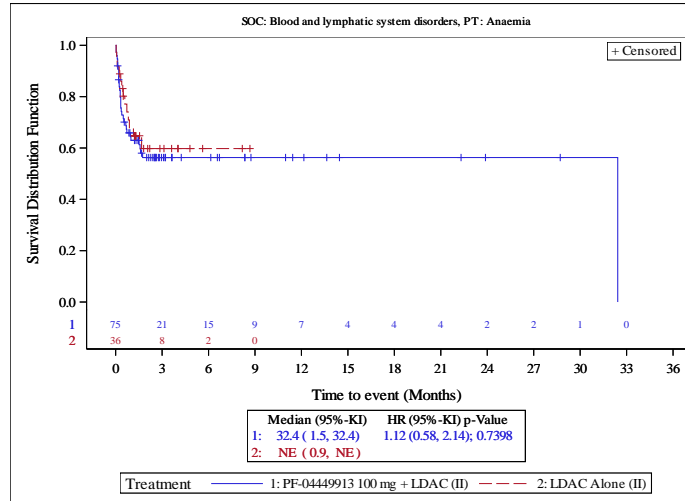
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

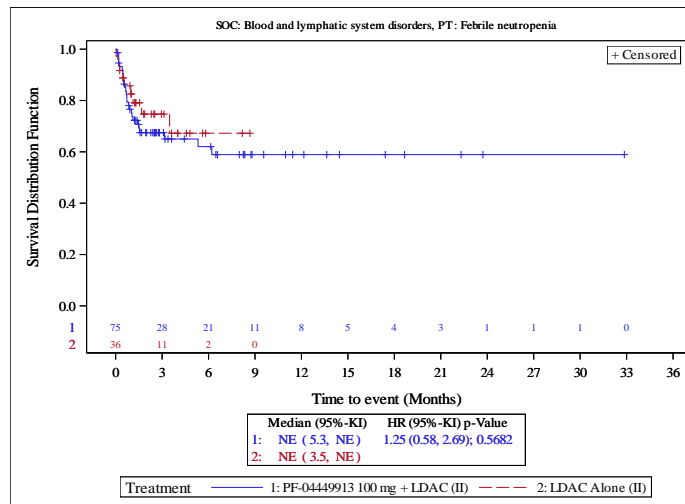
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

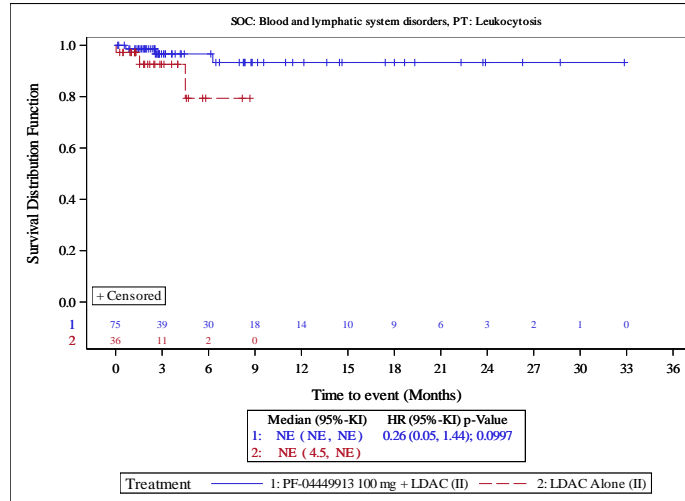
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

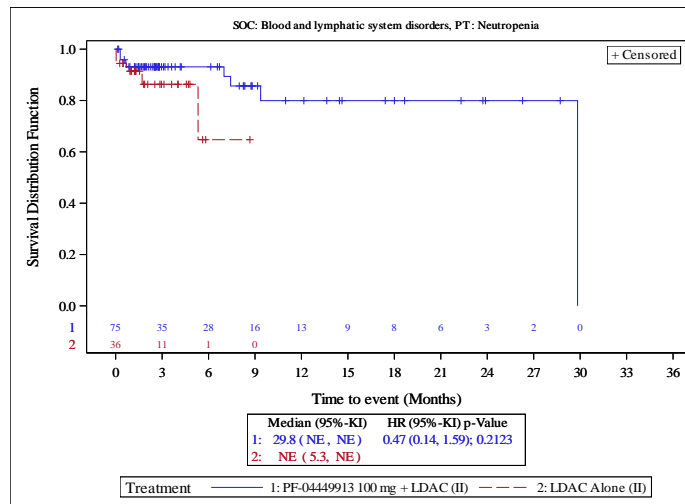
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

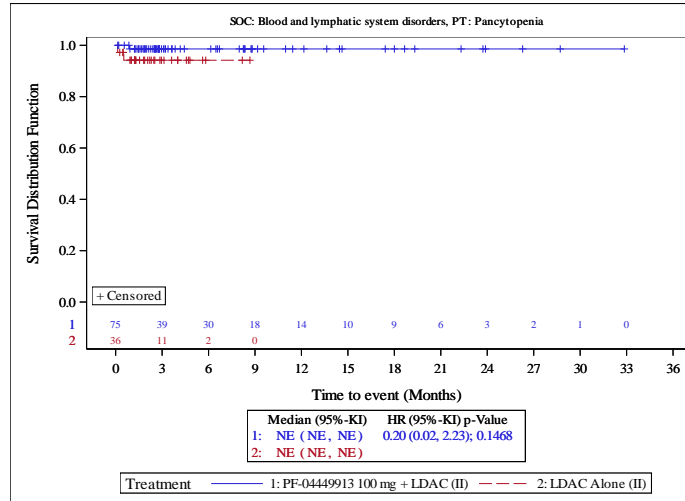
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

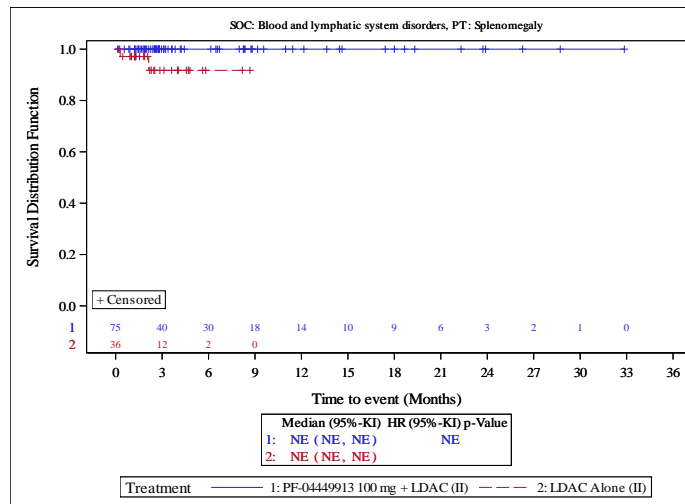
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

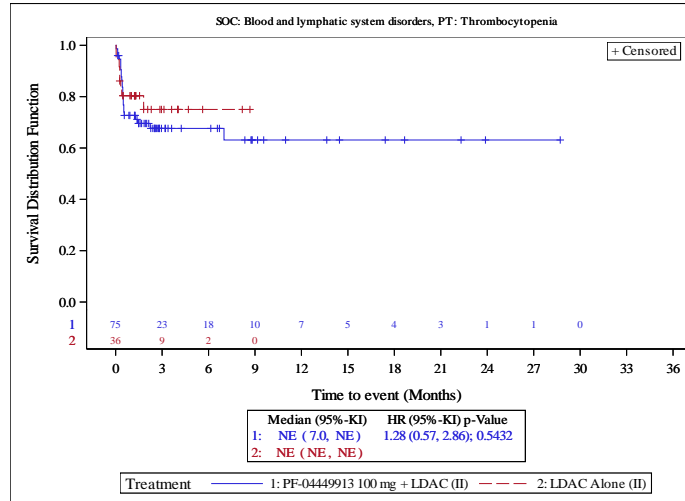
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

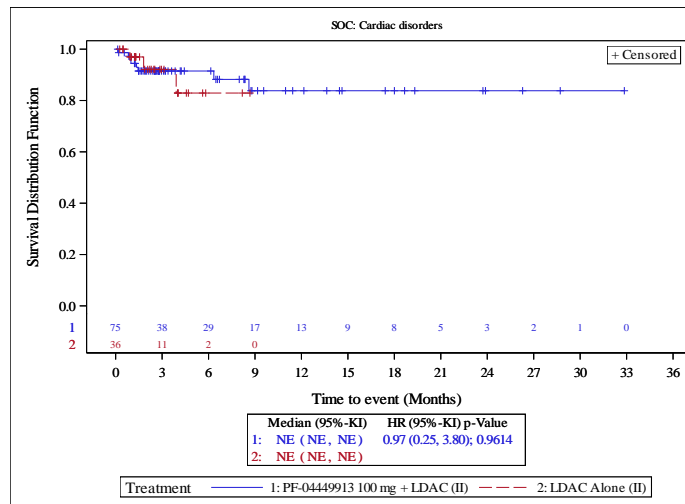
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

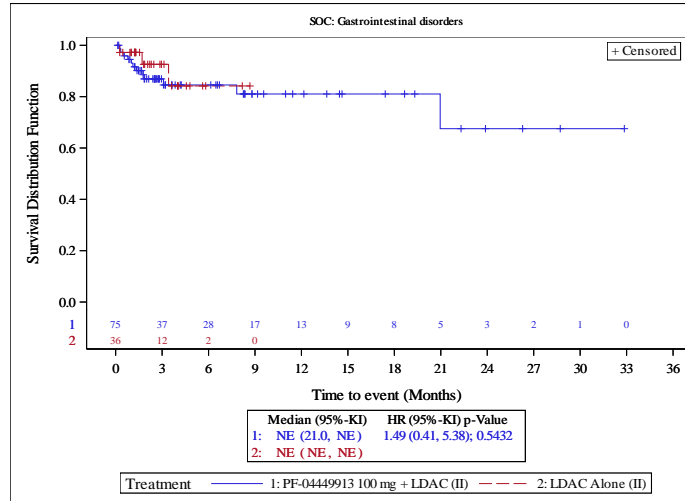
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

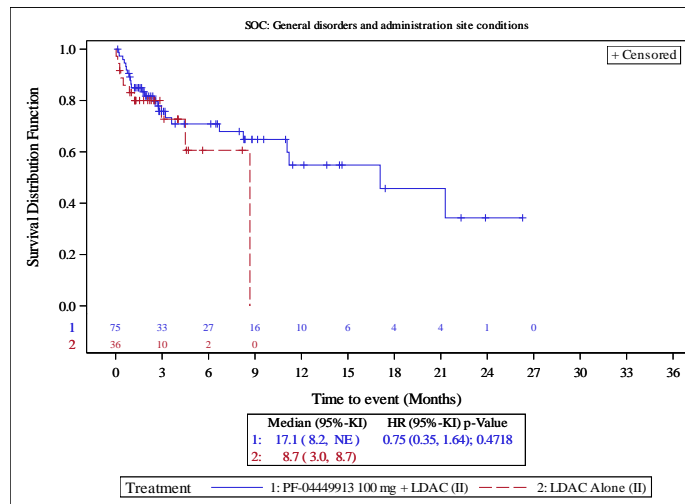
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

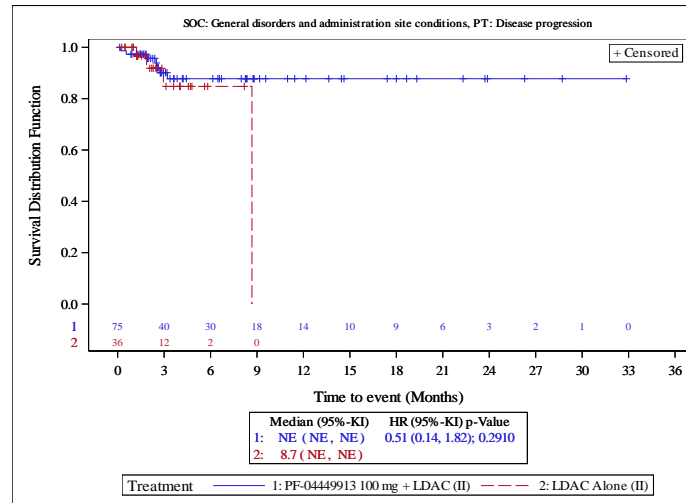
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

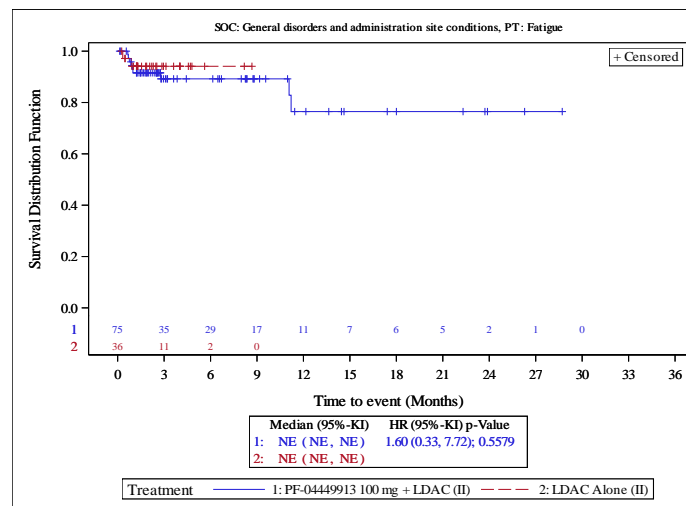
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

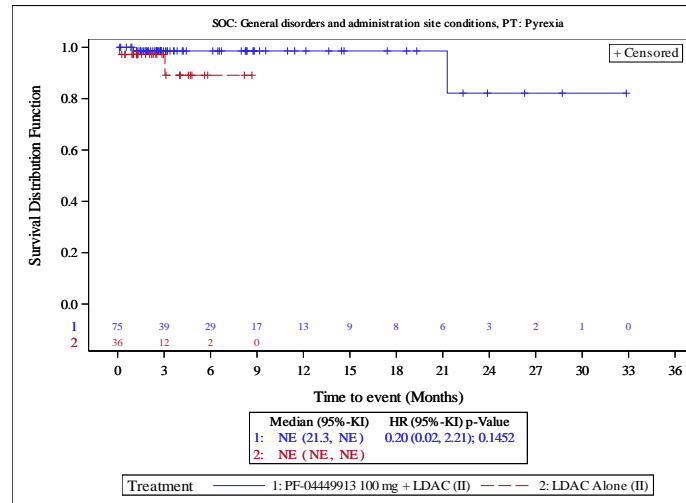
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan-Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

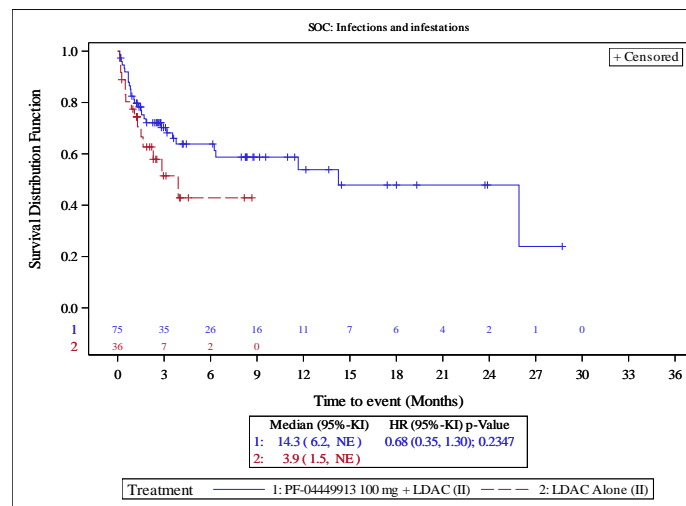
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan-Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

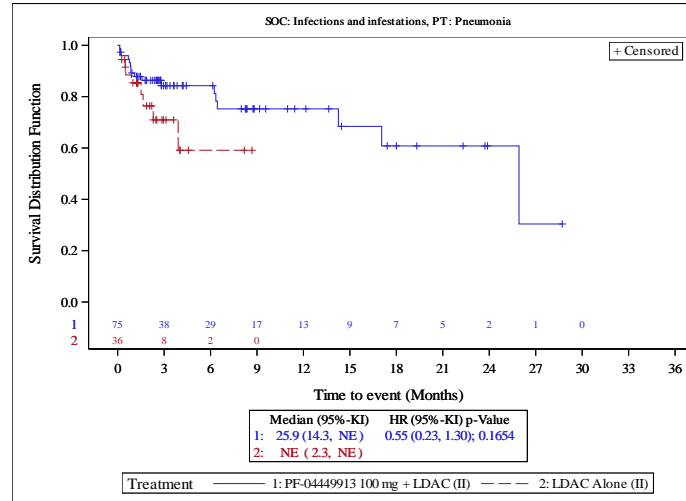
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

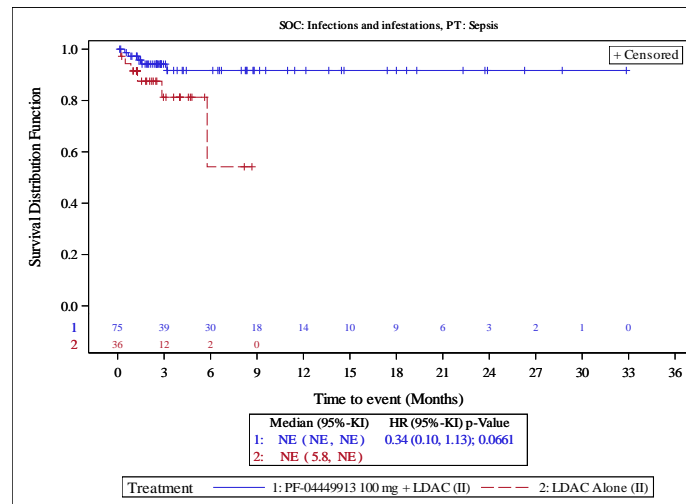
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

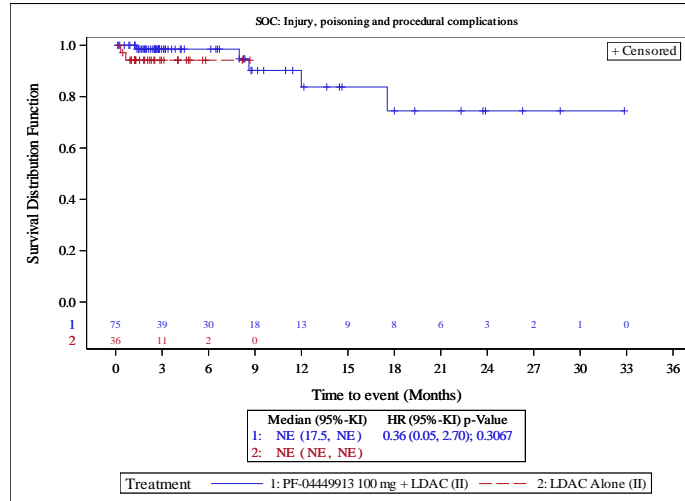
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

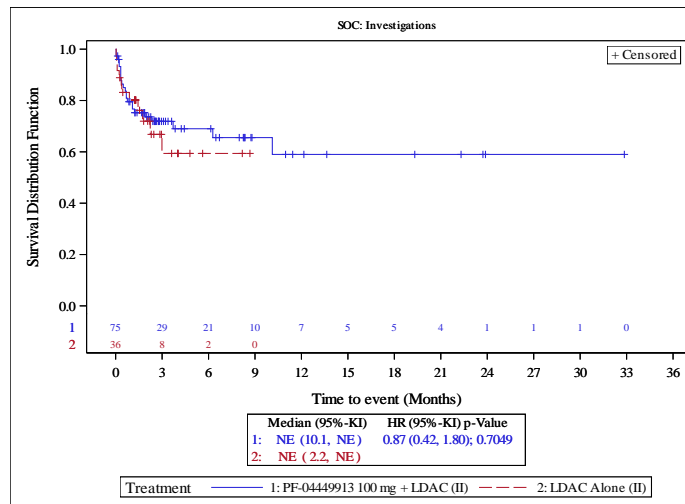
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

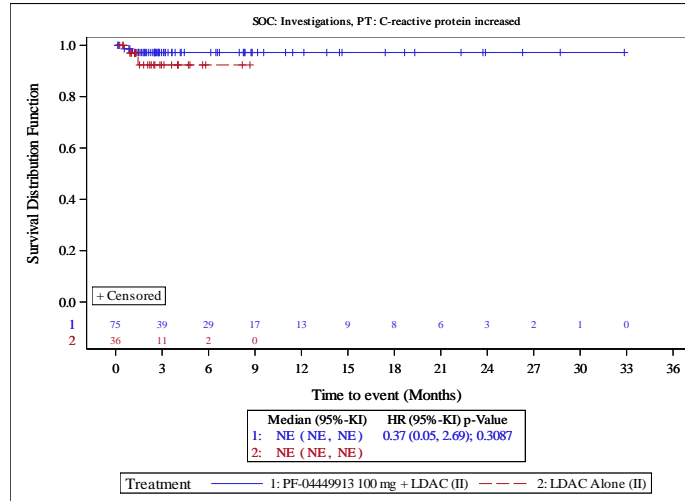
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

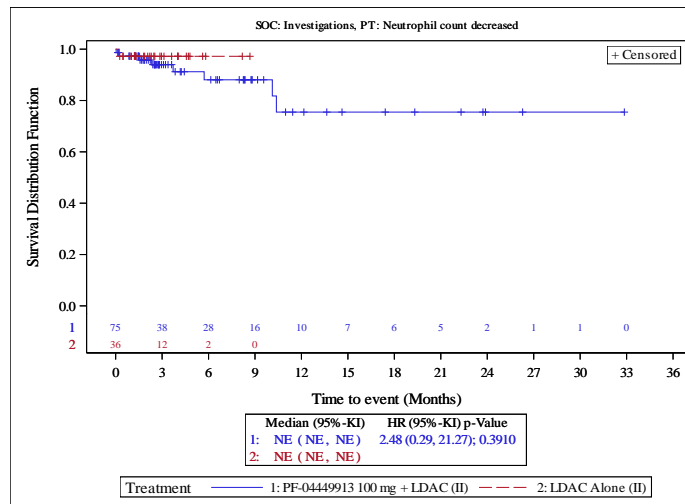
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

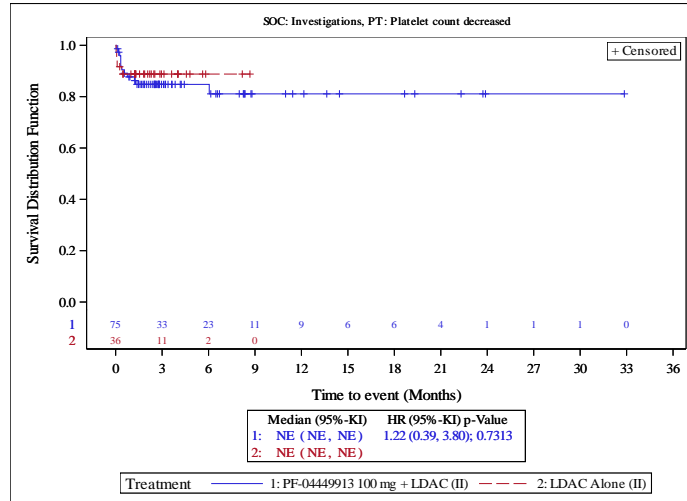
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

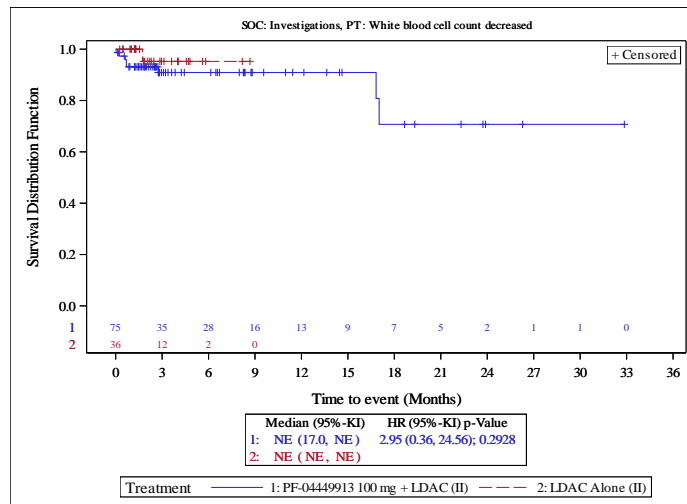
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

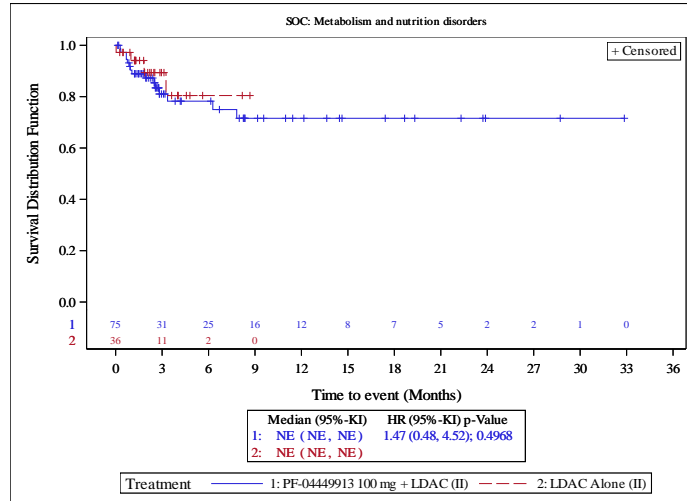
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

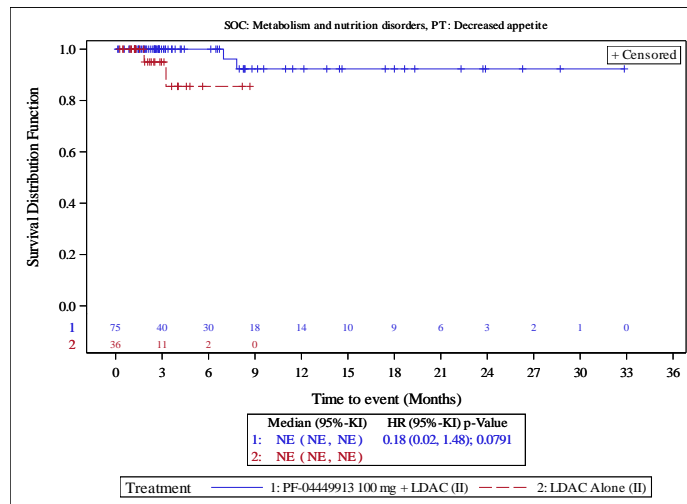
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

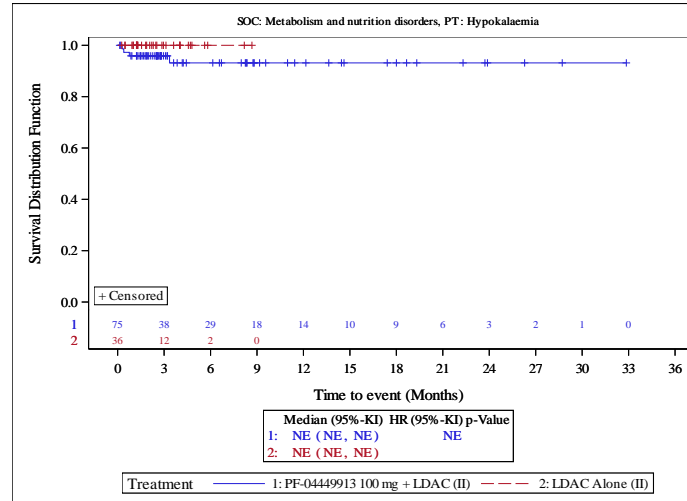
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

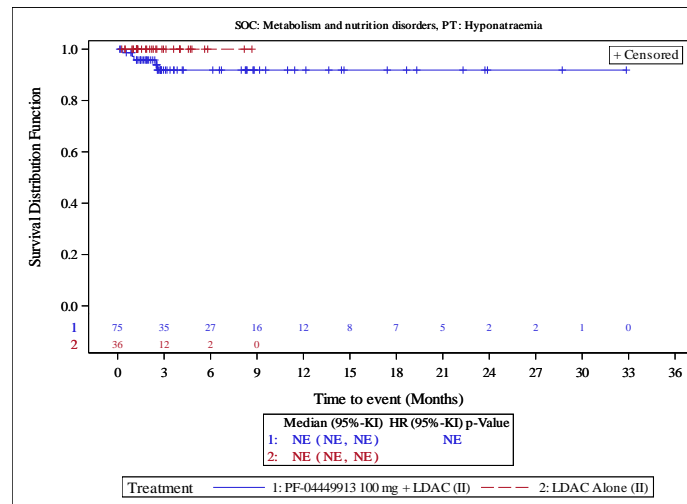
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

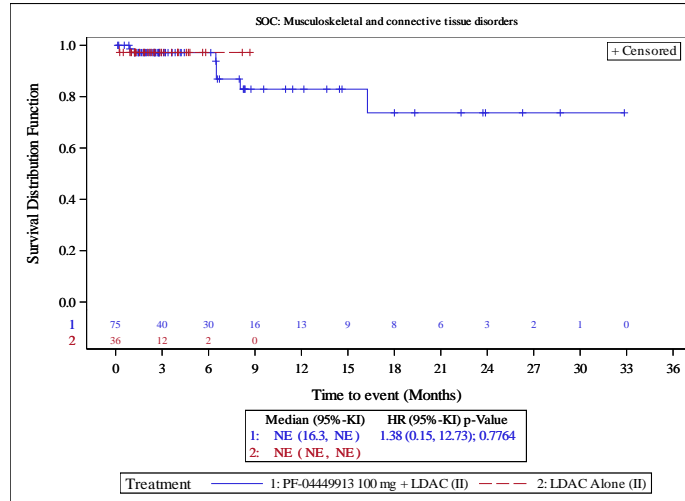
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

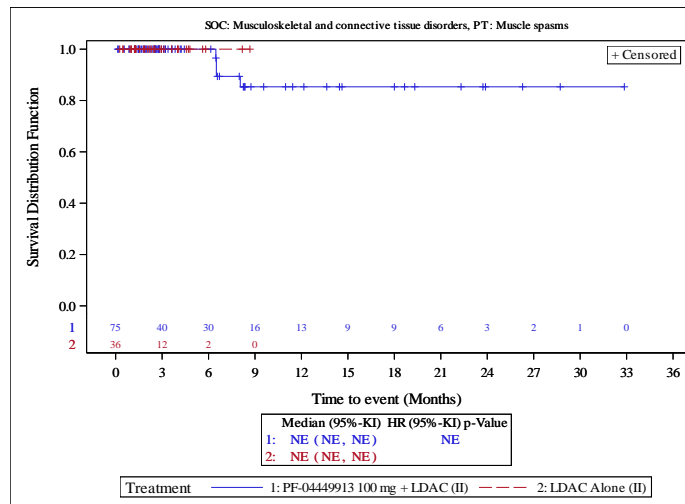
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

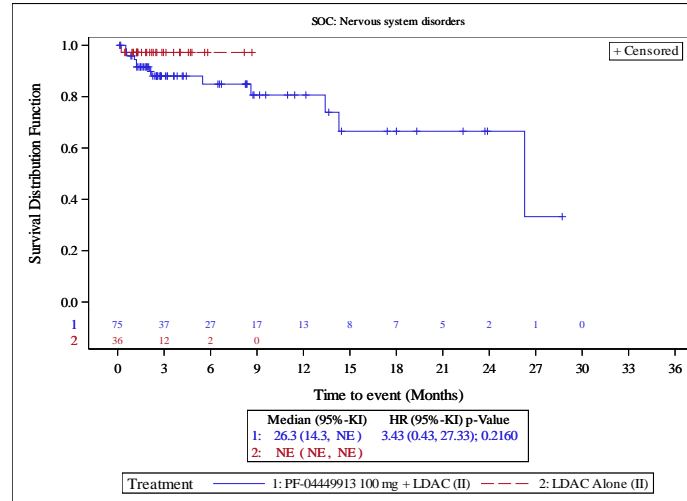
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

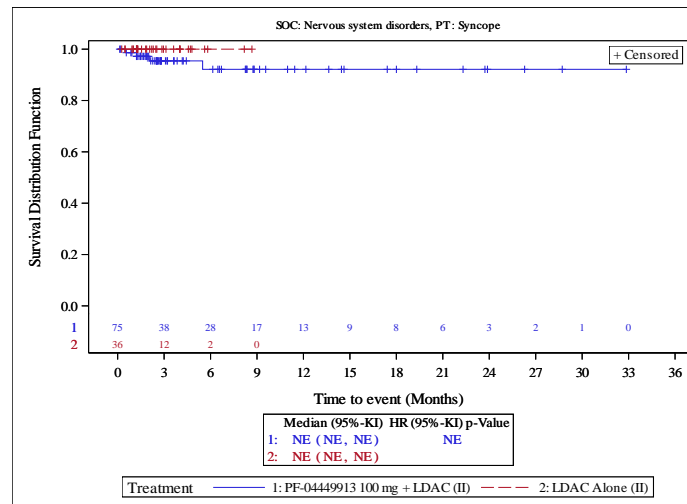
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

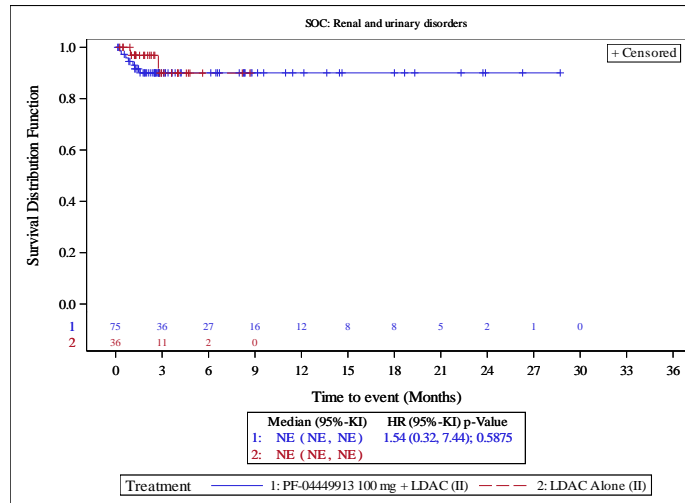
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

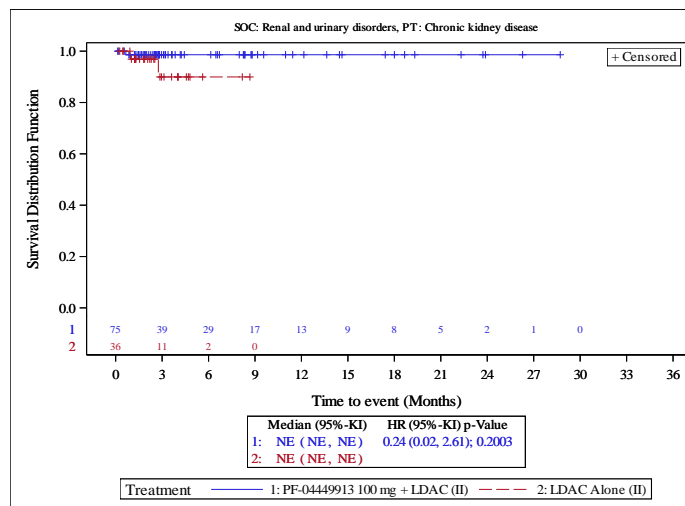
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

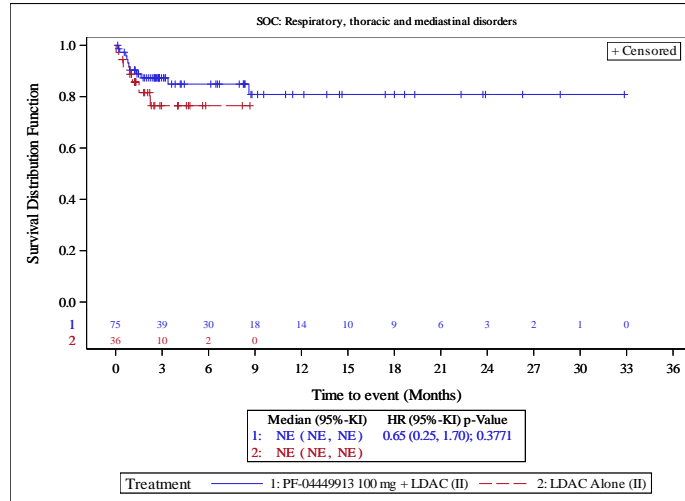
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

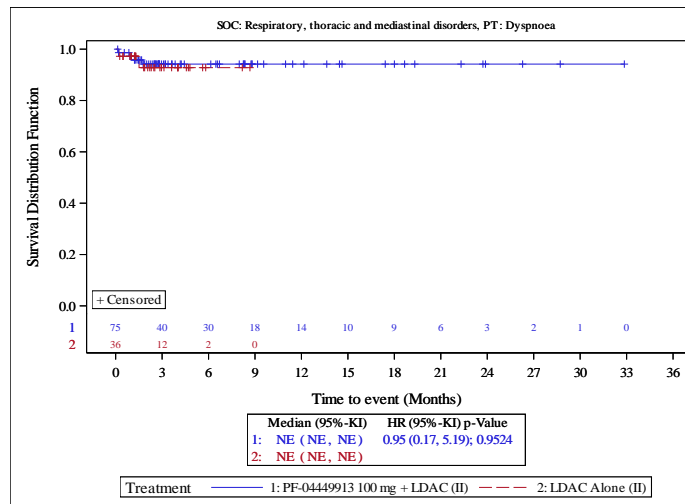
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

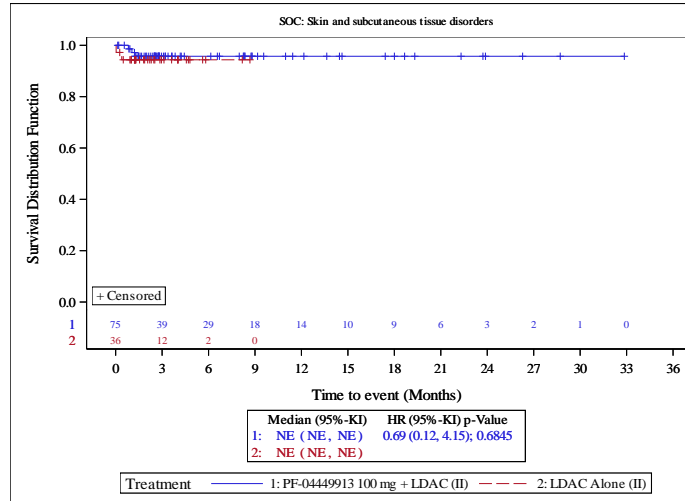
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

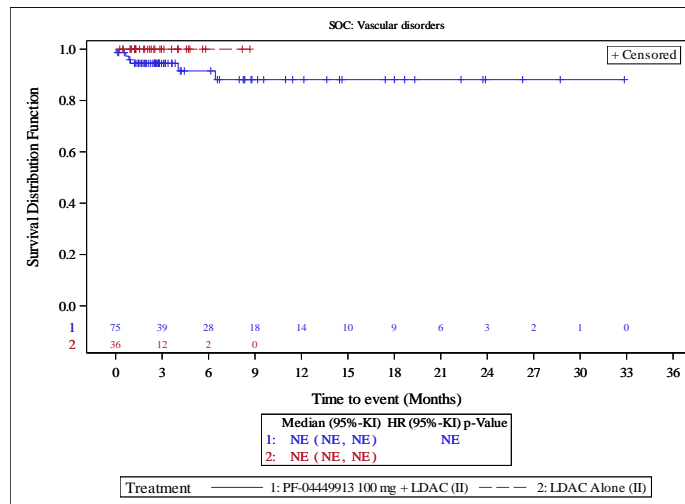
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

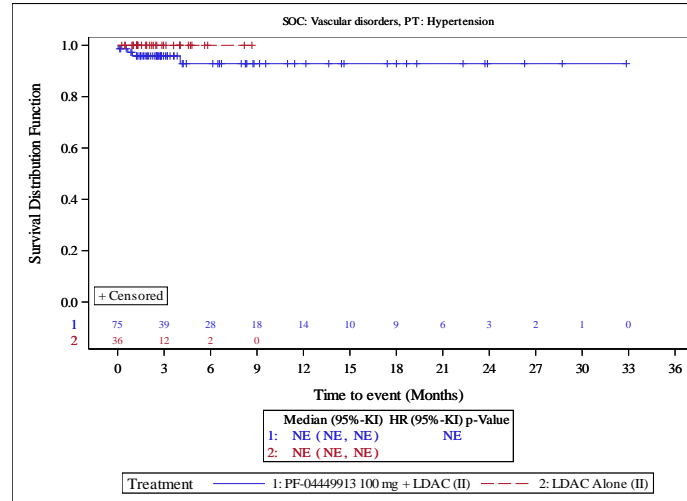
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Severe Adverse Events (CTCAE >=3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 5%)
 Safety Analysis Set

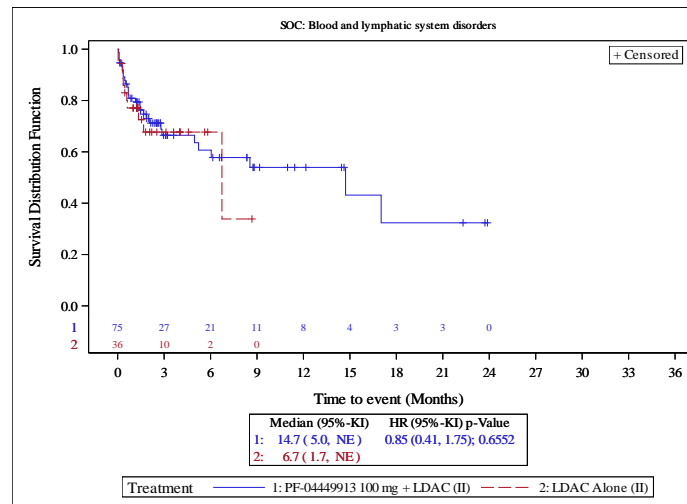
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

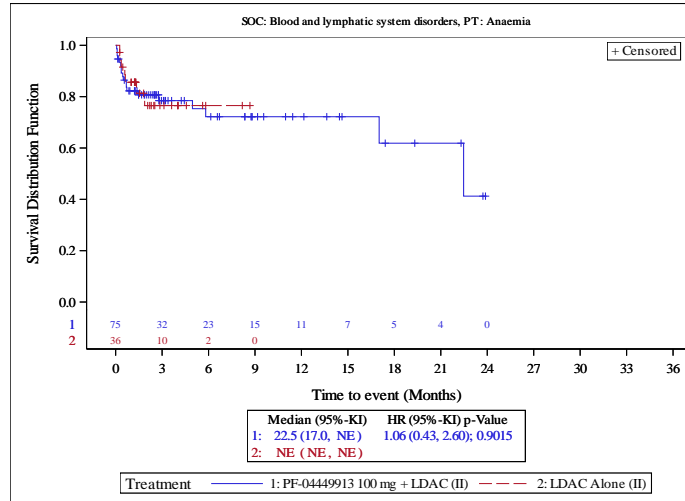
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

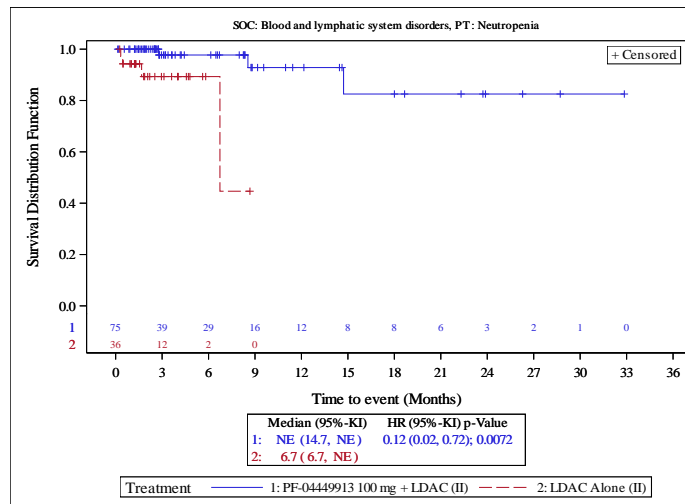
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

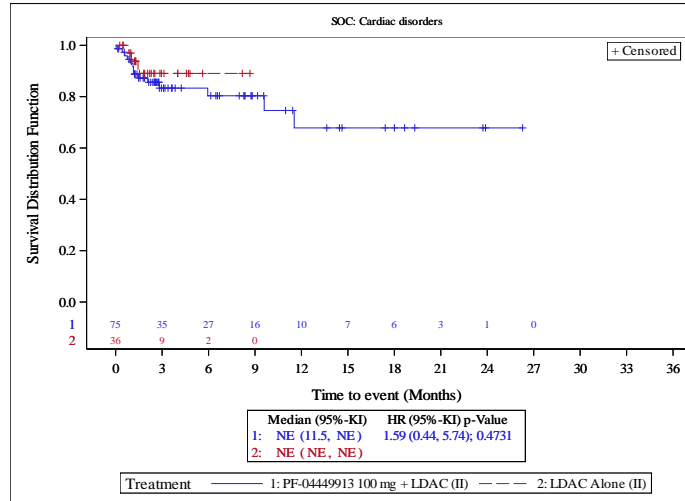
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

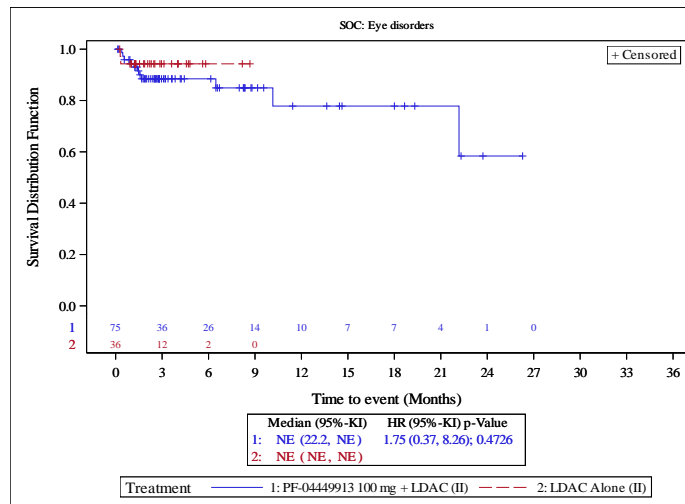
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

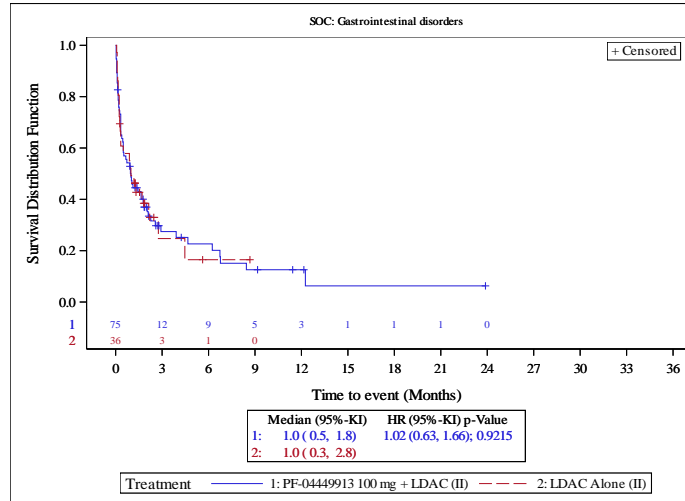
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CBR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

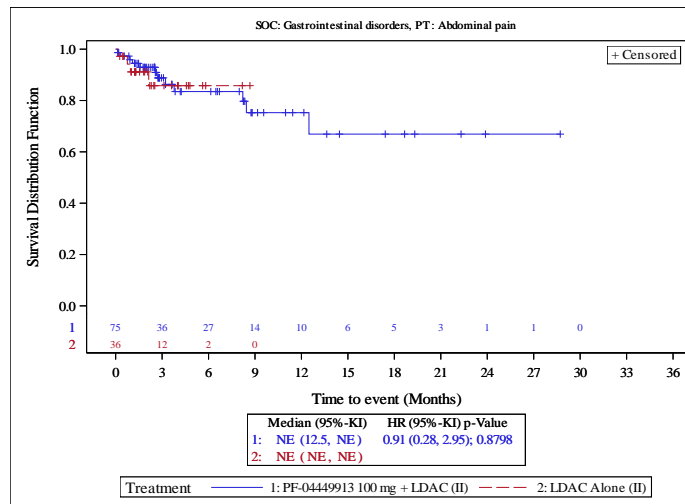
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CBR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

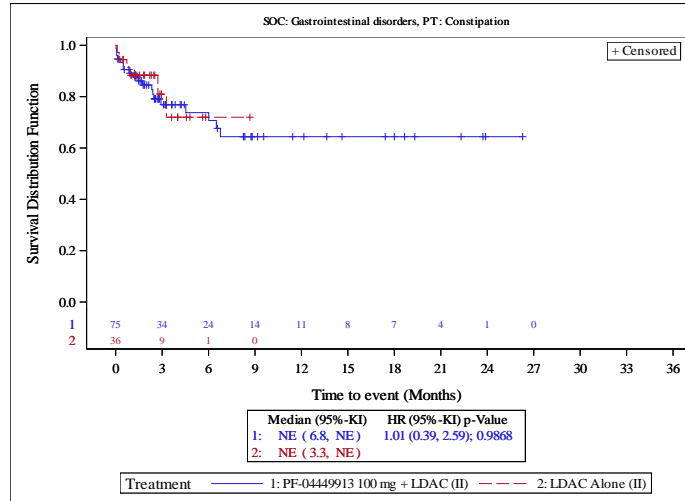
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

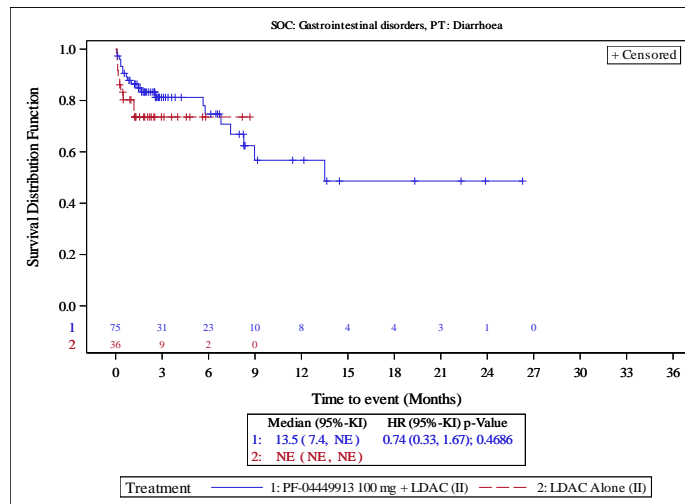
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

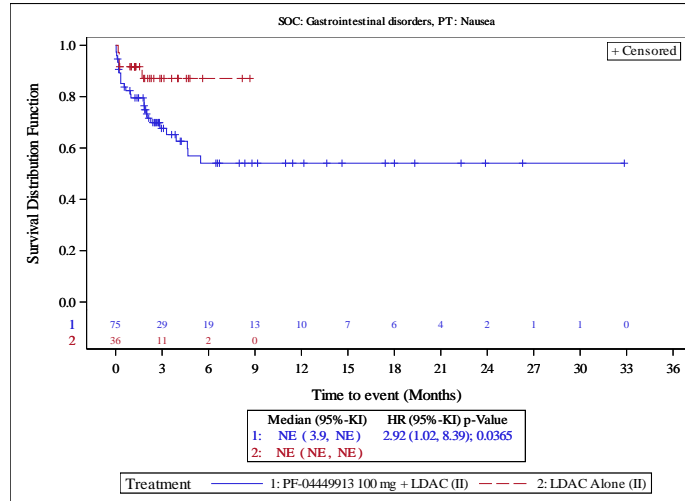
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

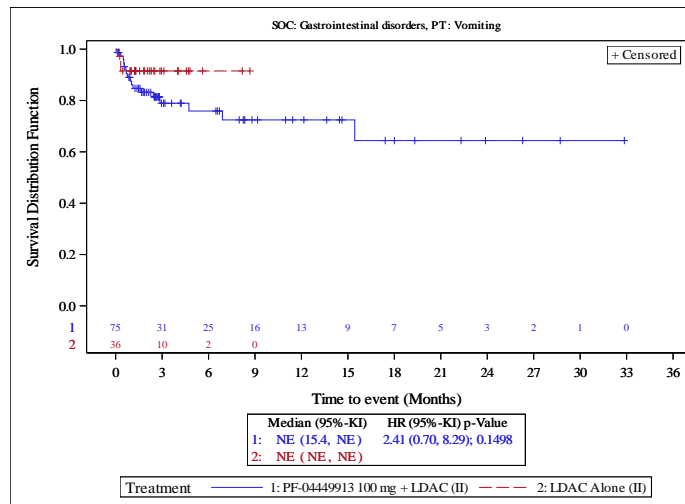
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

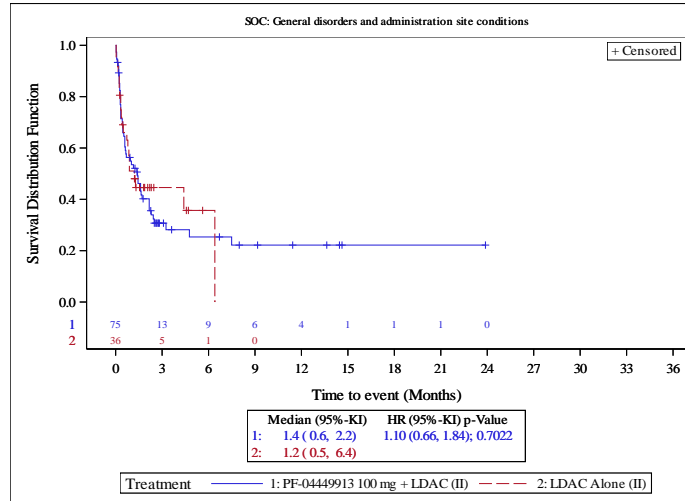
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

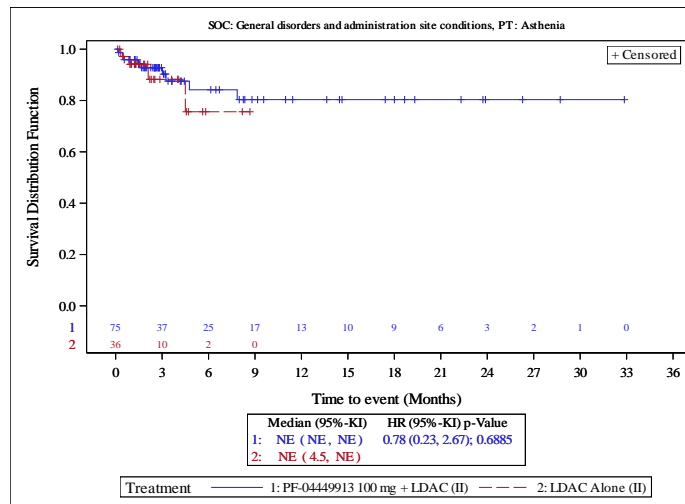
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

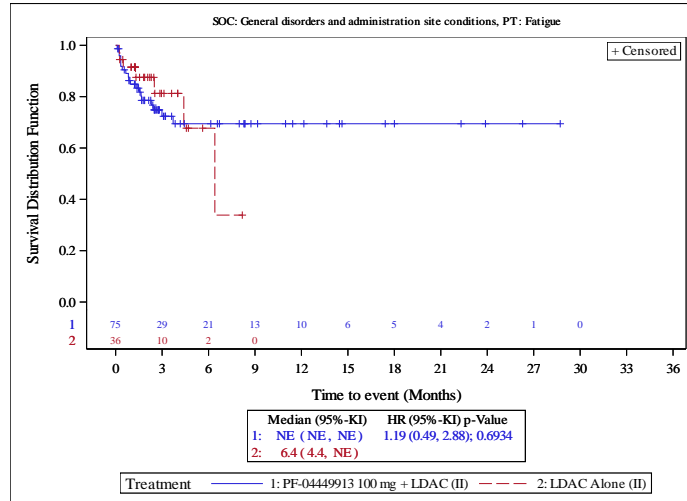
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CBR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

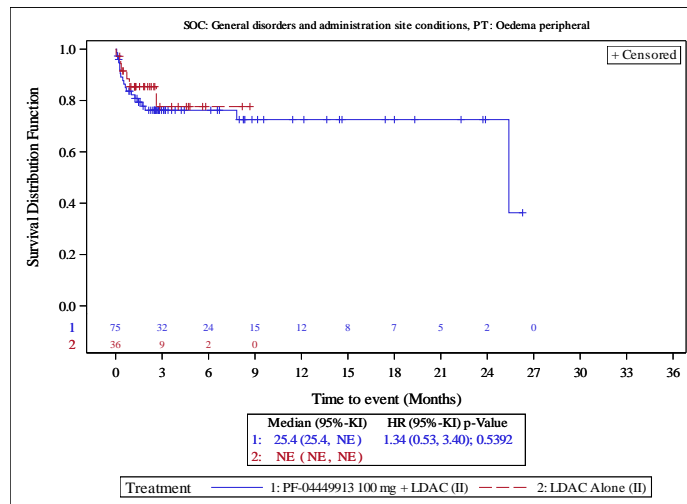
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CBR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unfit AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

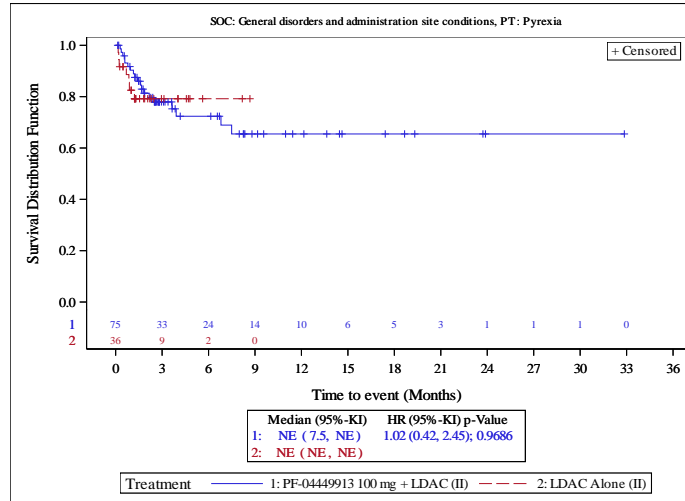
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

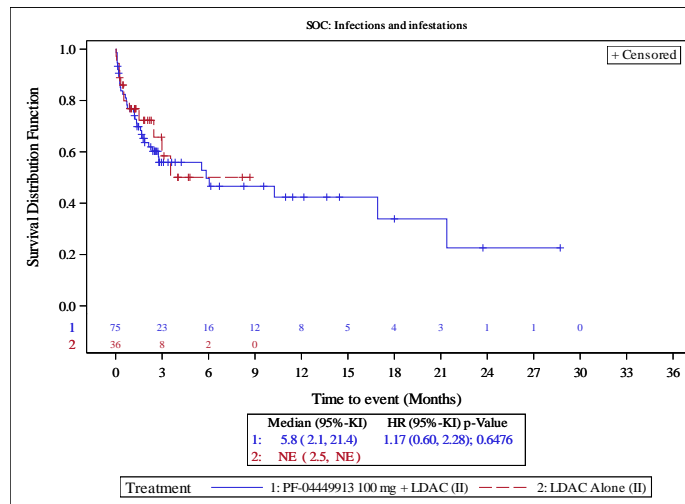
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

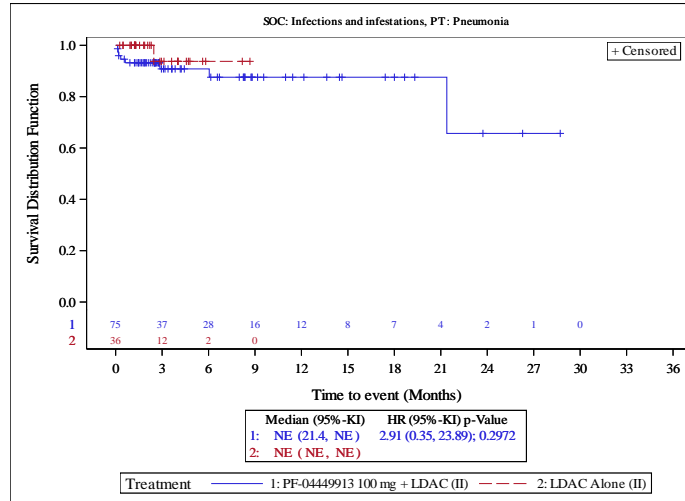
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CBR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

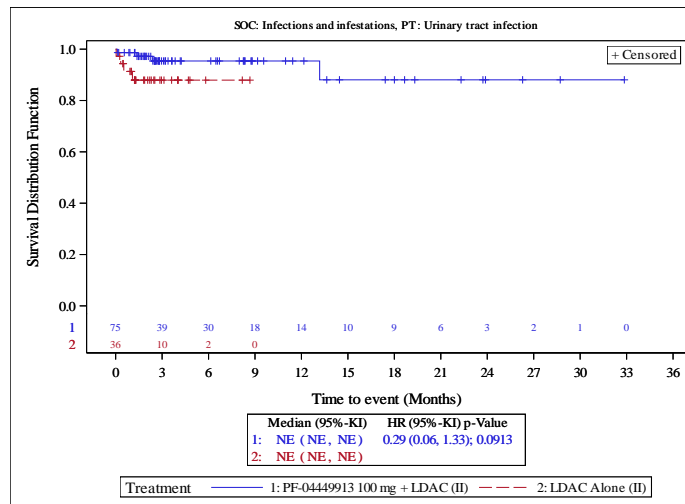
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CBR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

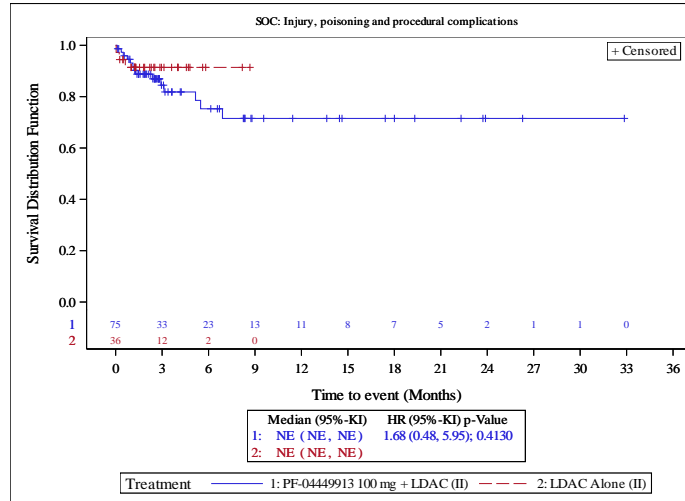
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

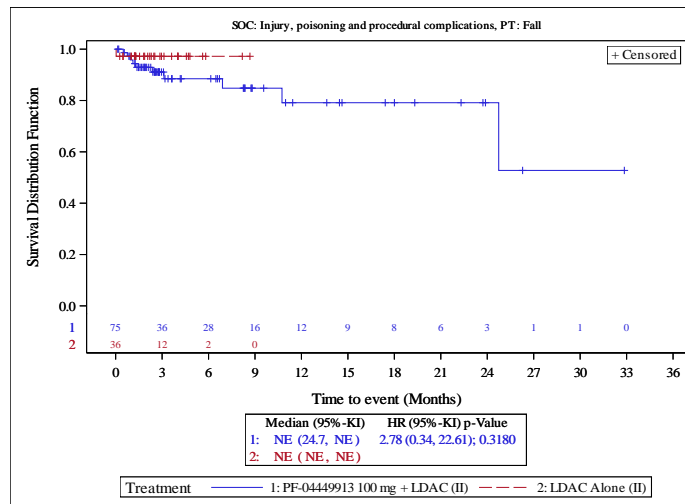
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

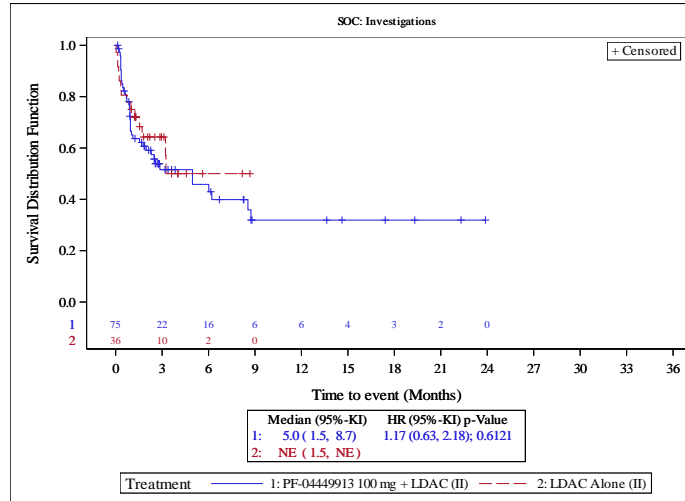
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

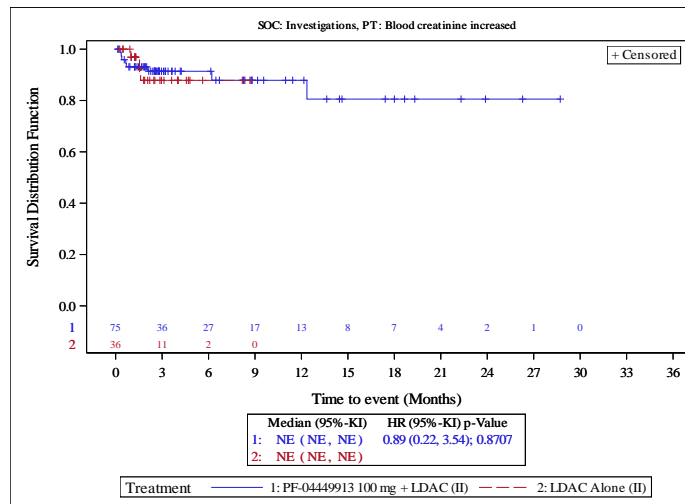
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

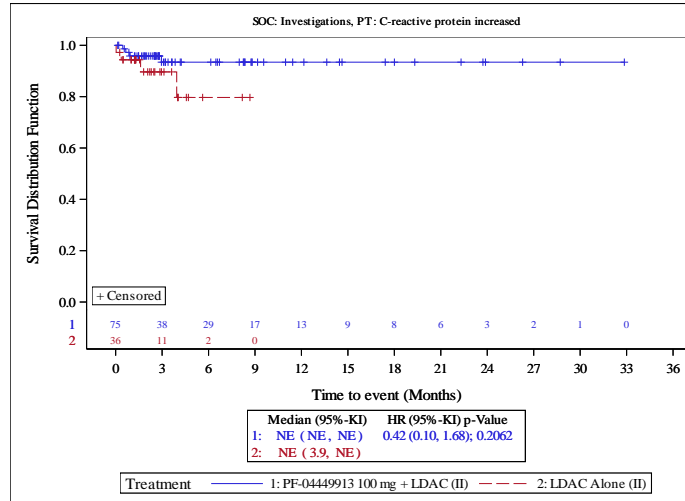
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

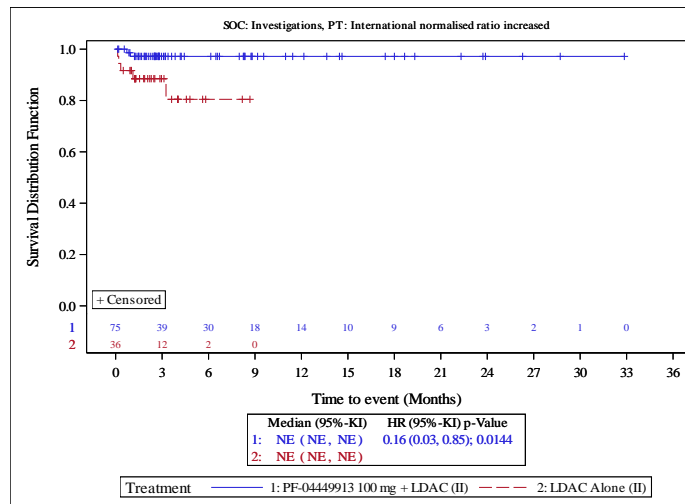
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

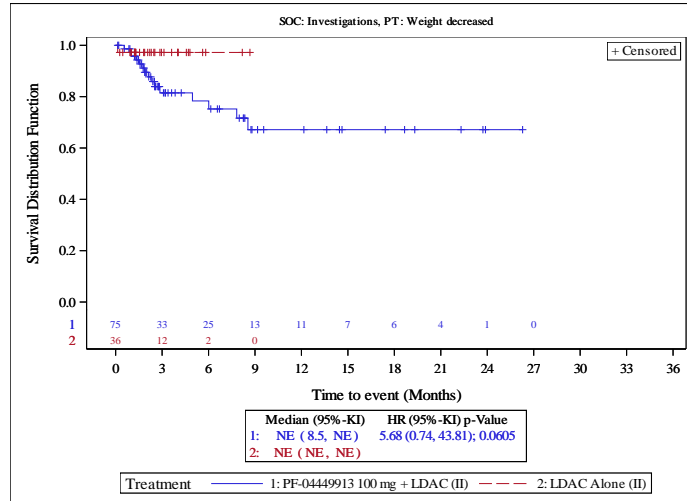
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

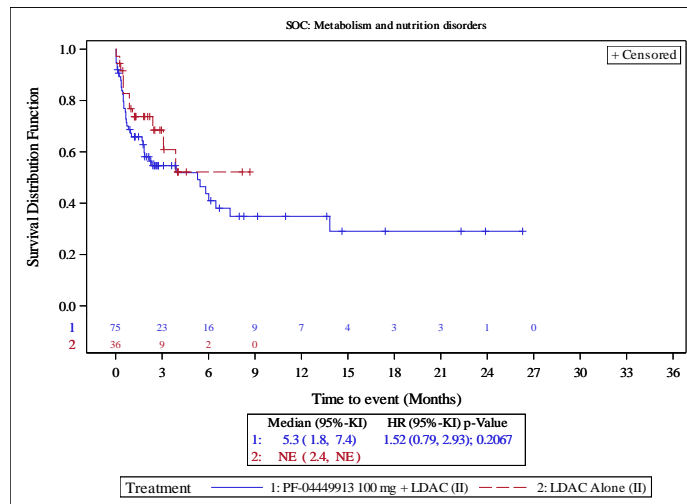
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

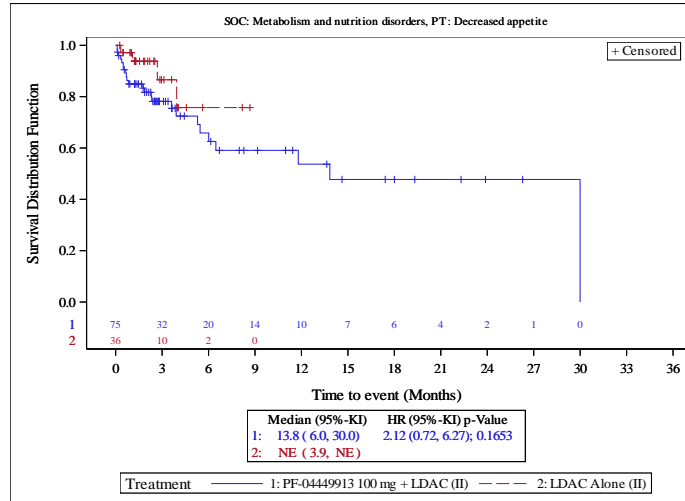
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

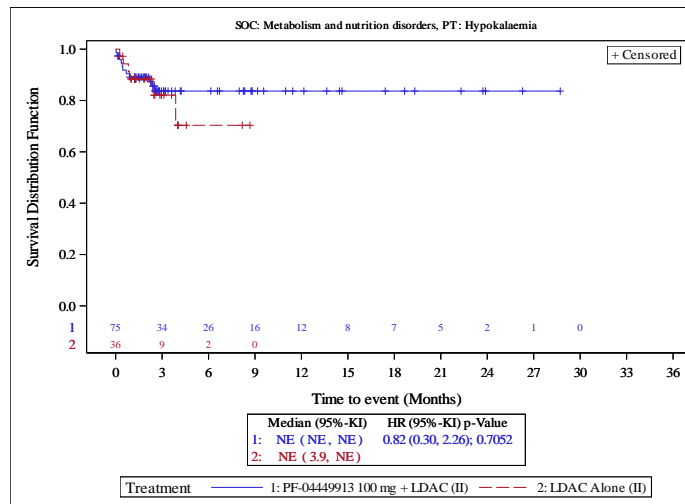
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

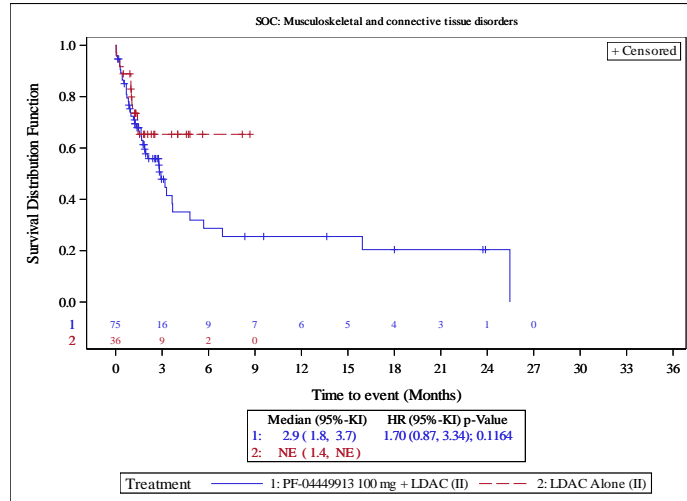
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

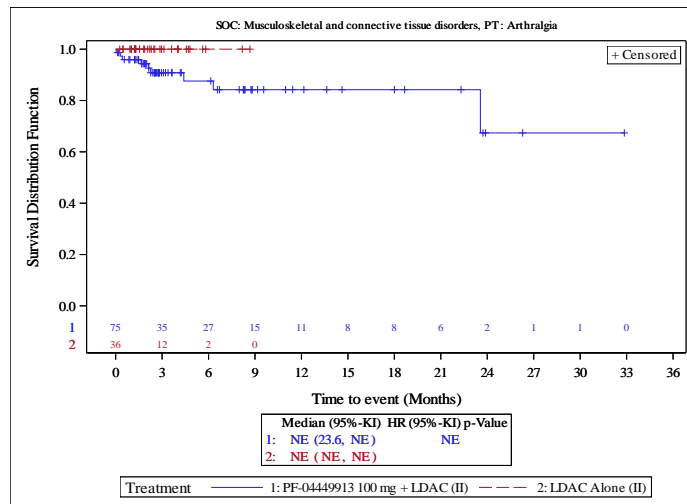
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

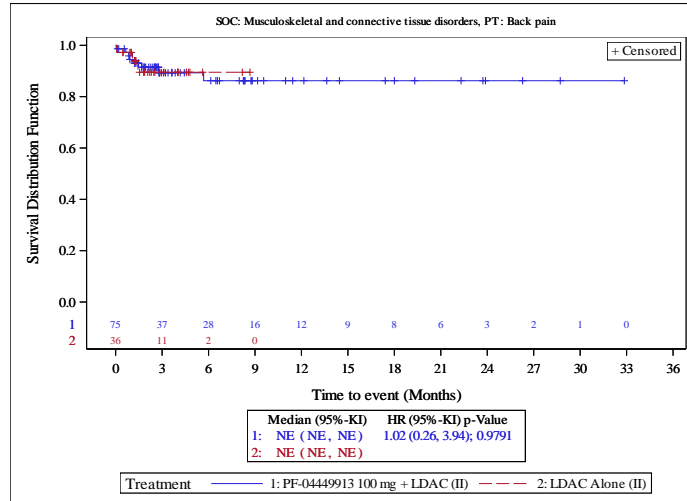
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

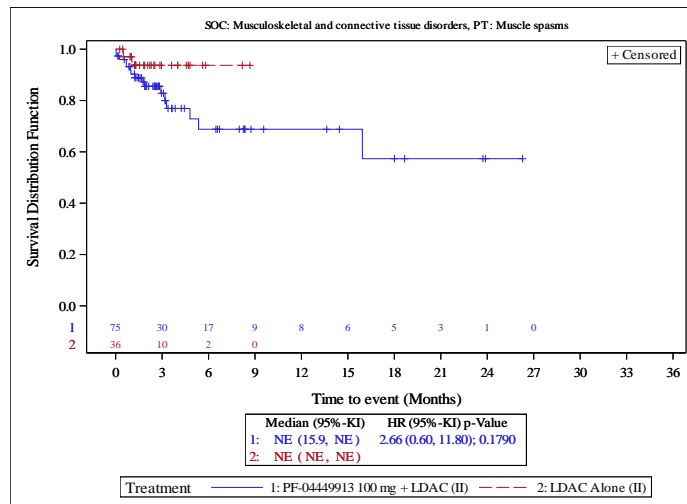
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

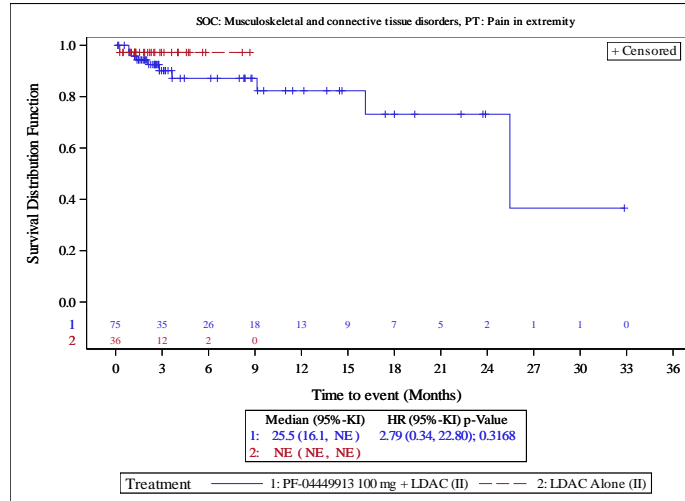
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

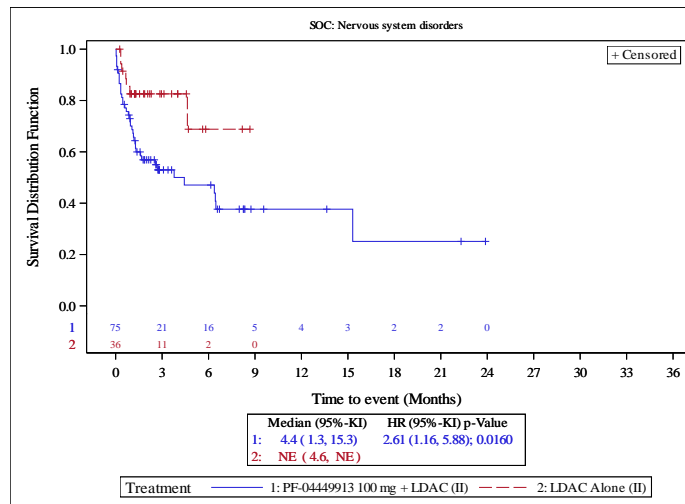
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

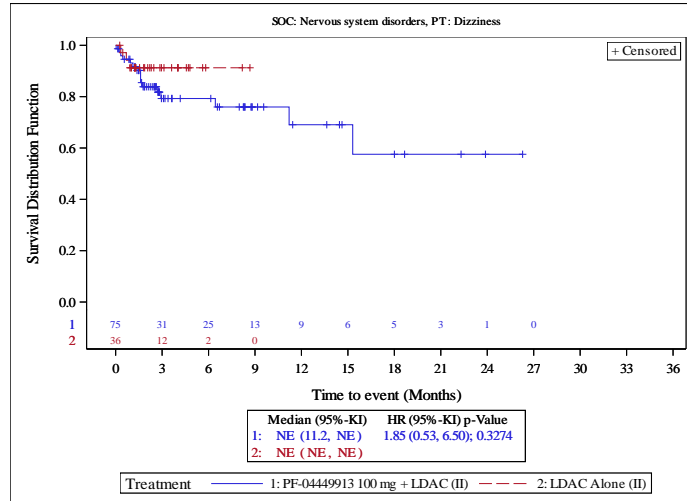
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

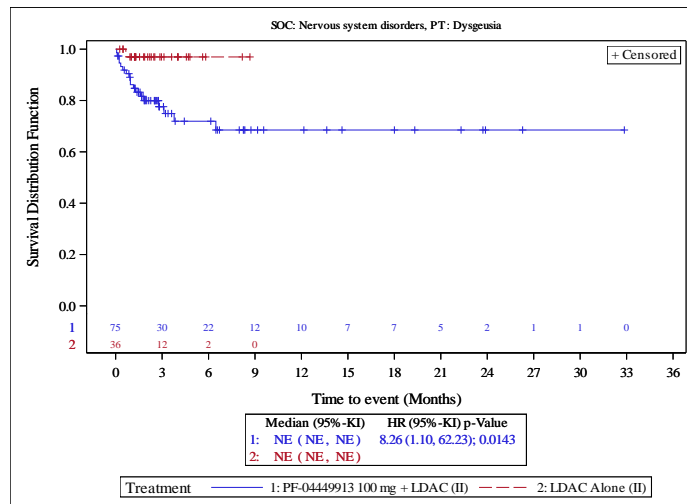
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

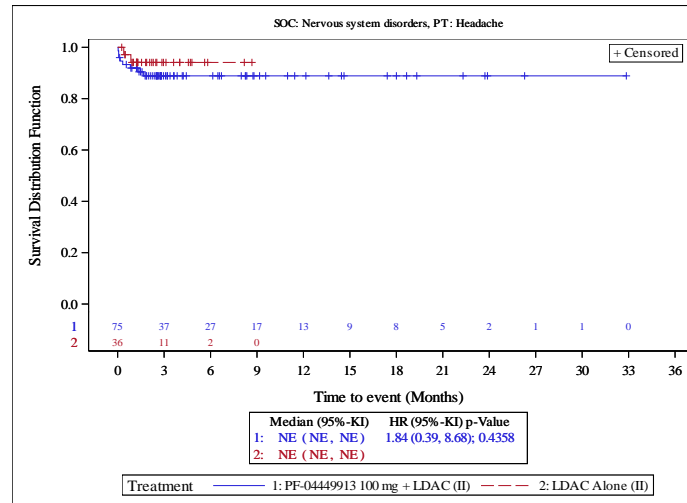
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

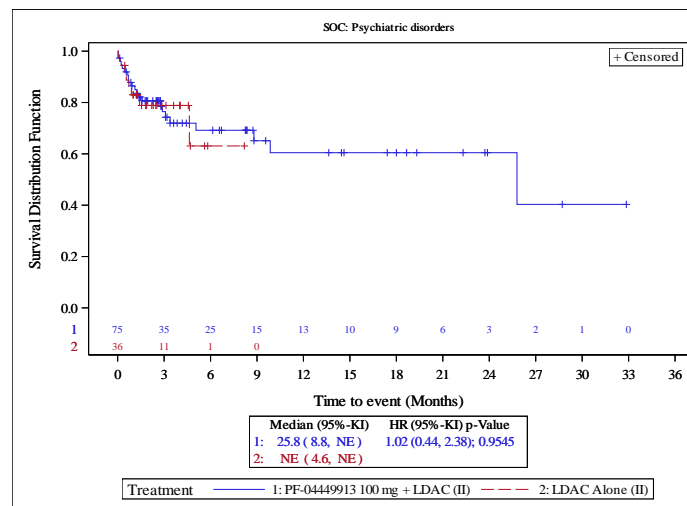
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

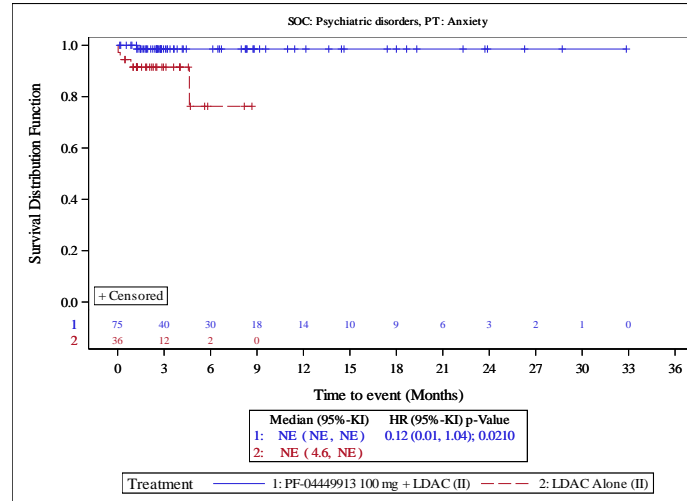
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

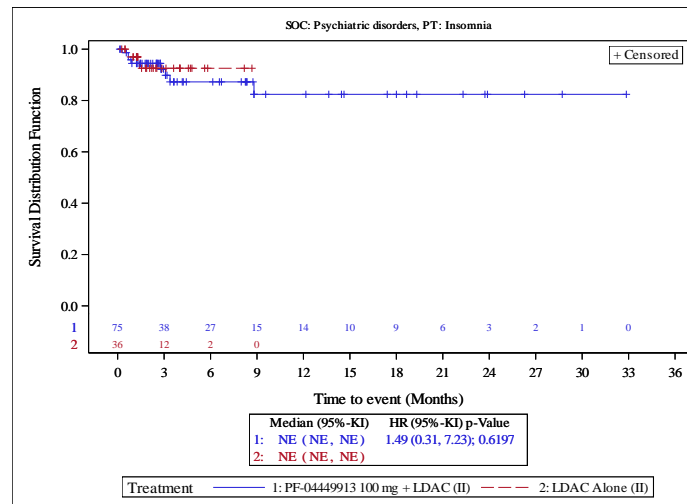
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

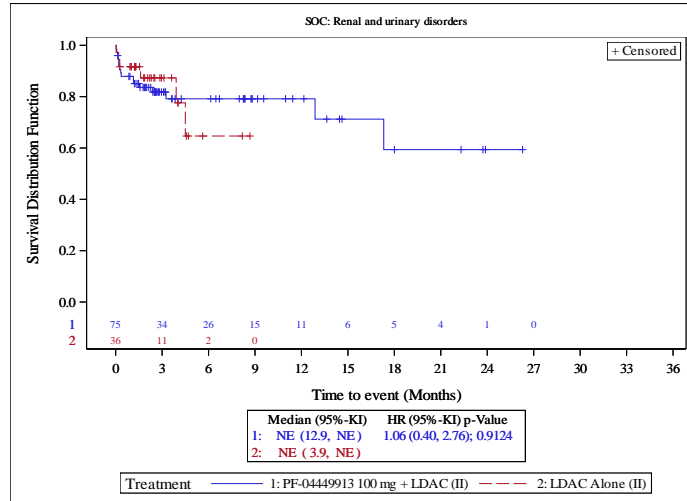
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

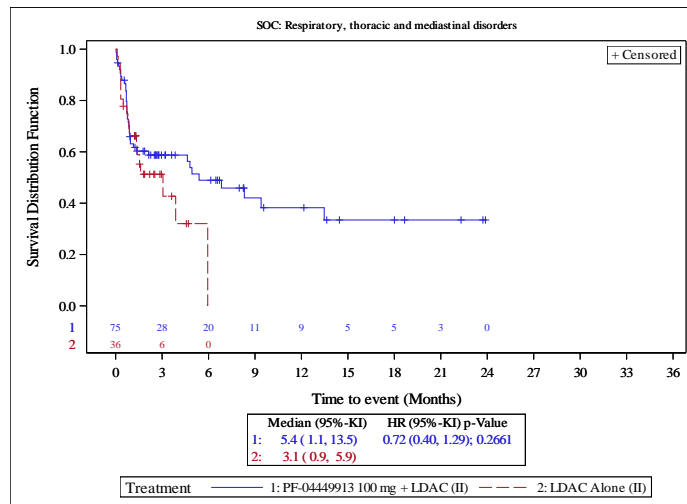
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

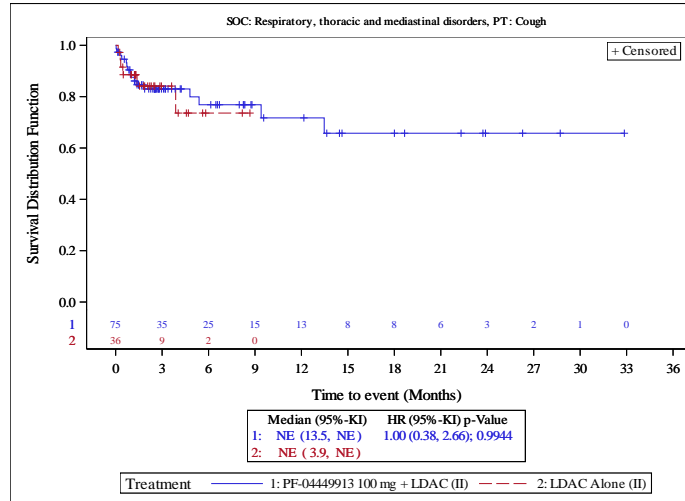
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

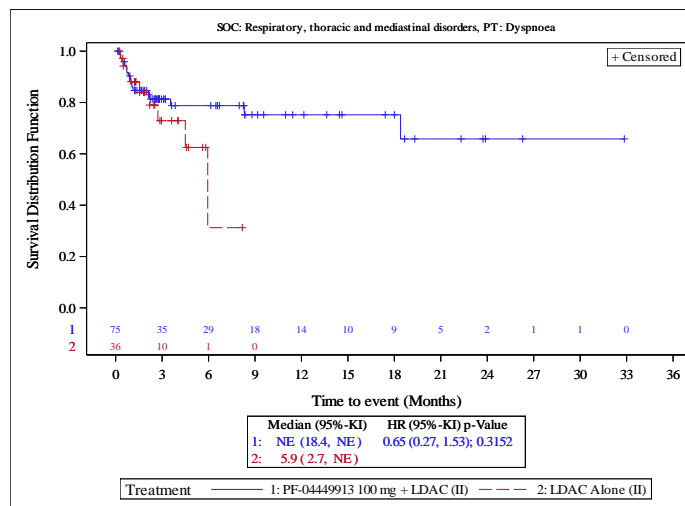
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

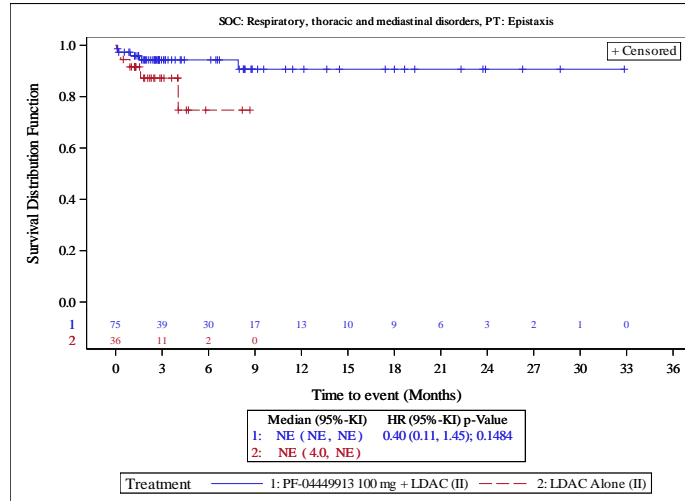
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

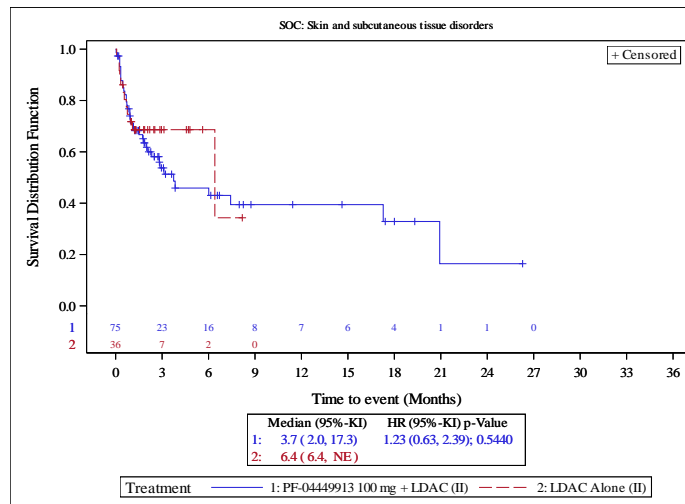
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

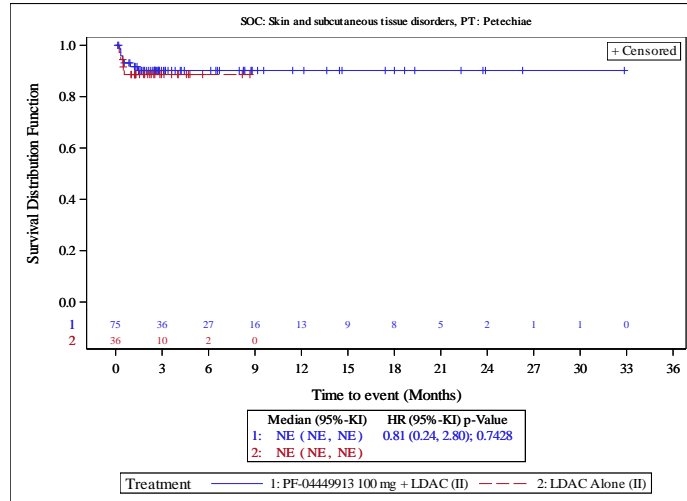
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

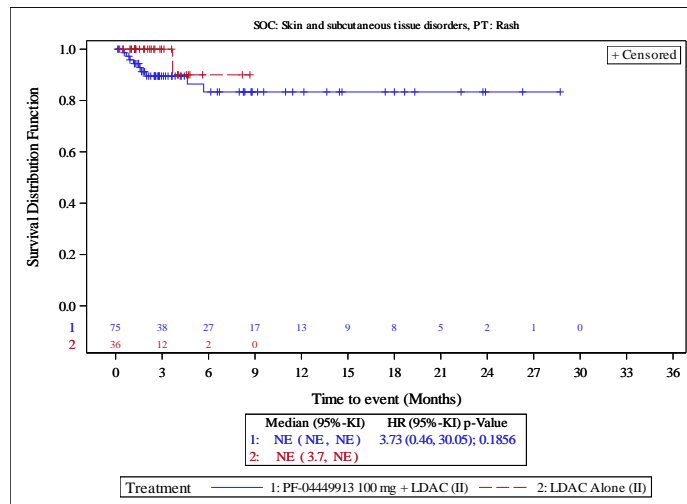
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

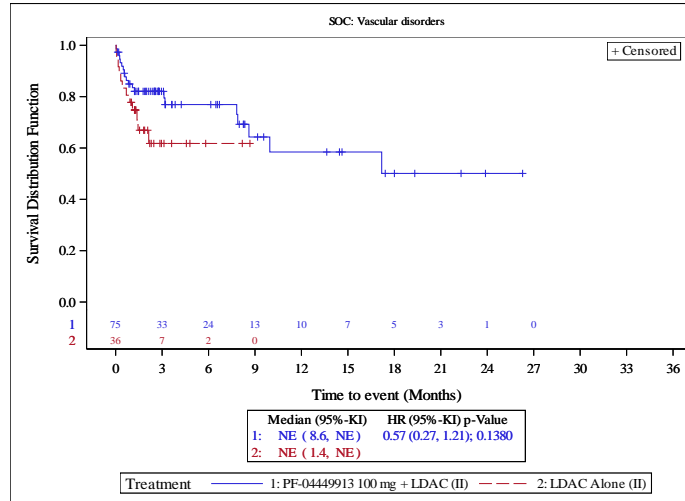
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

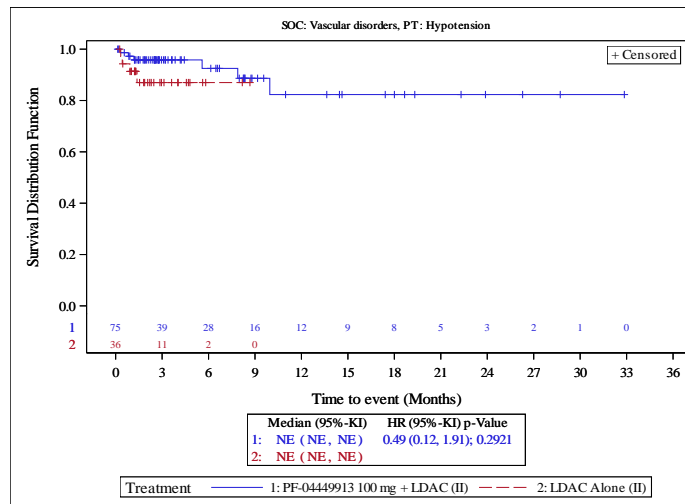
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of frequent Non-Severe Adverse Events (CTCAE <3) by SOC and PT (incidence in either arm >= 10%)
 Safety Analysis Set

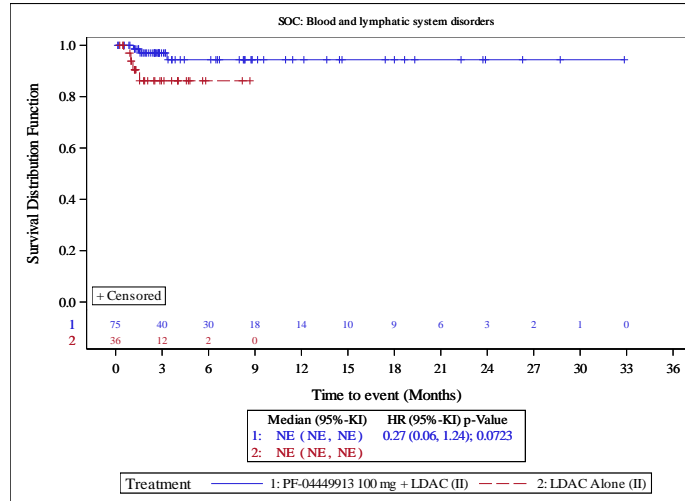
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 27APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

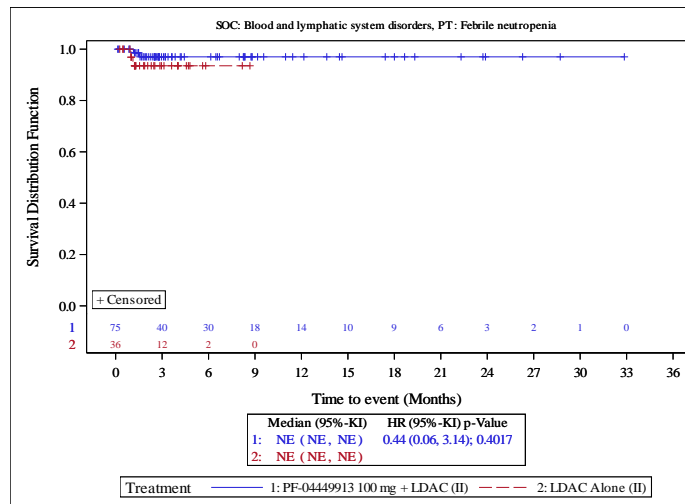
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

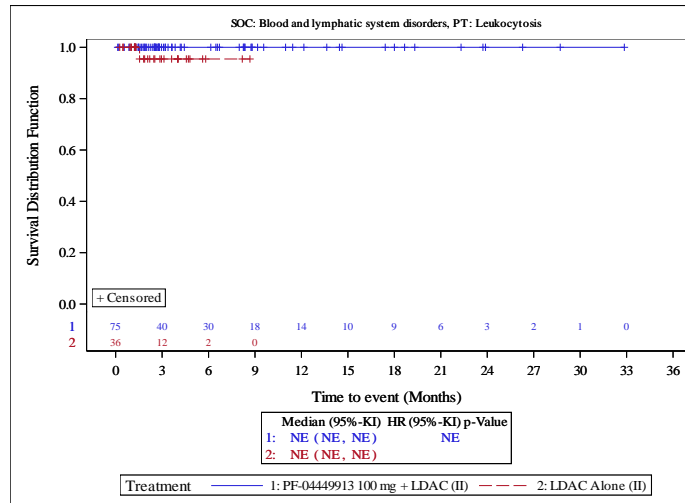
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

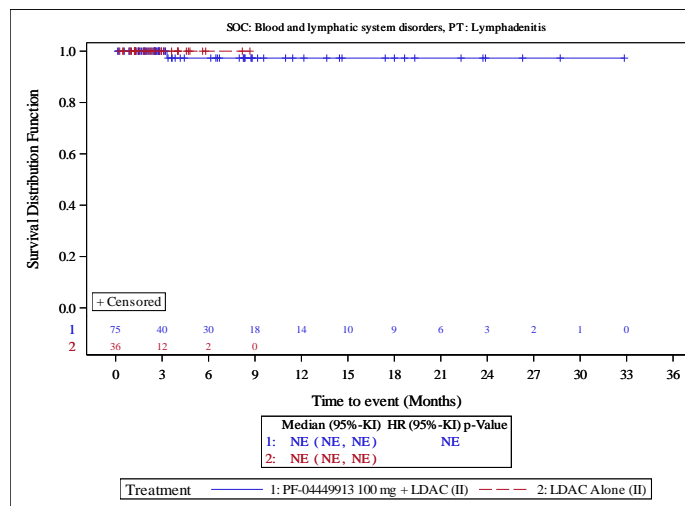
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

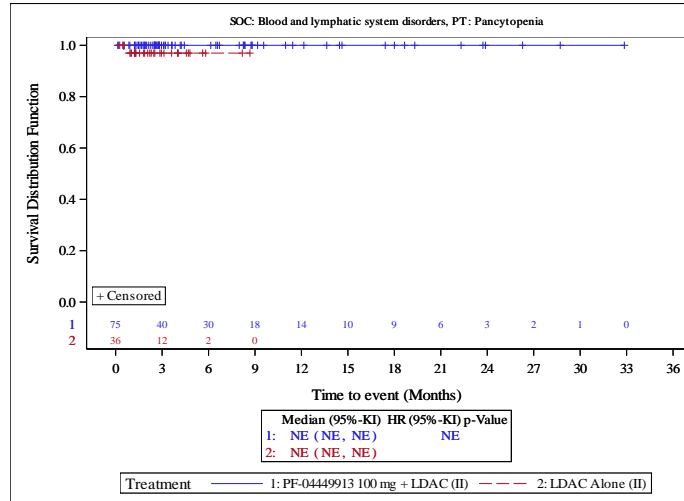
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

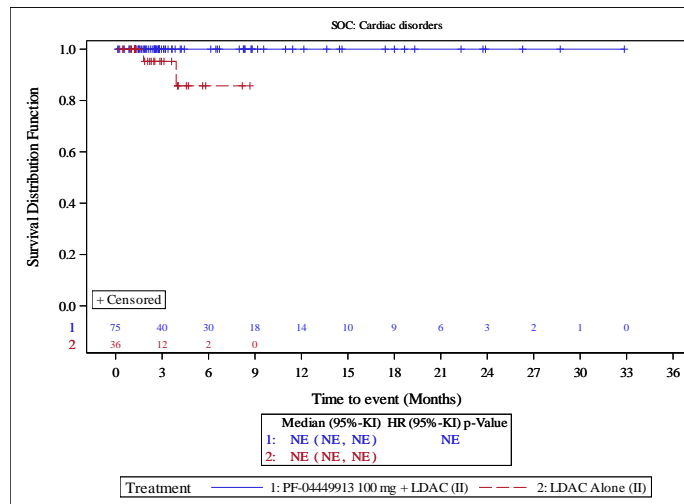
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

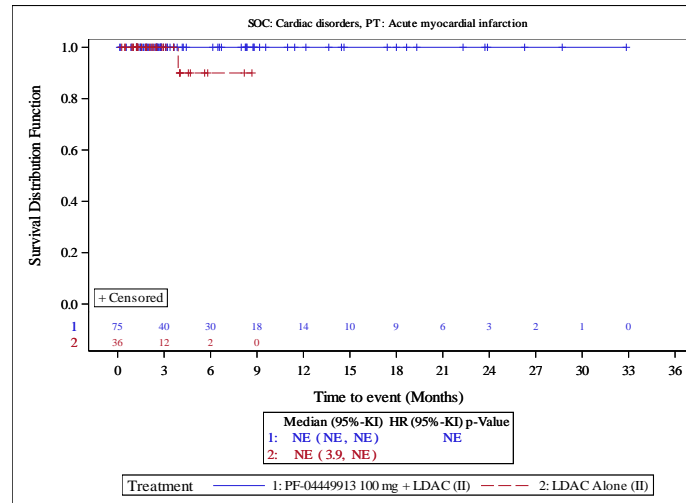
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

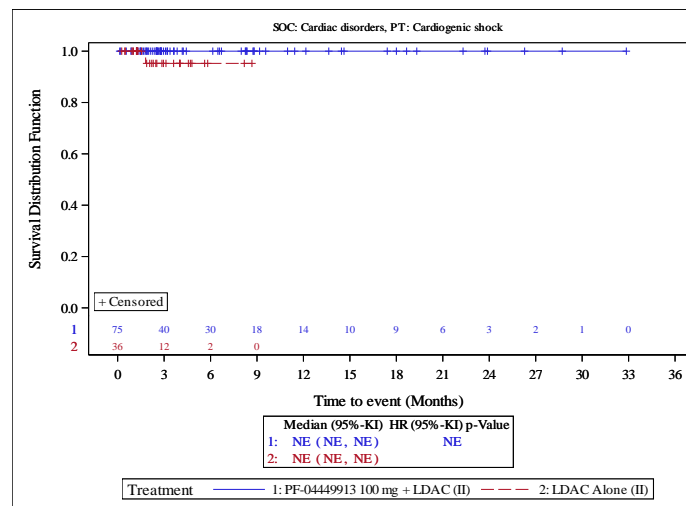
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

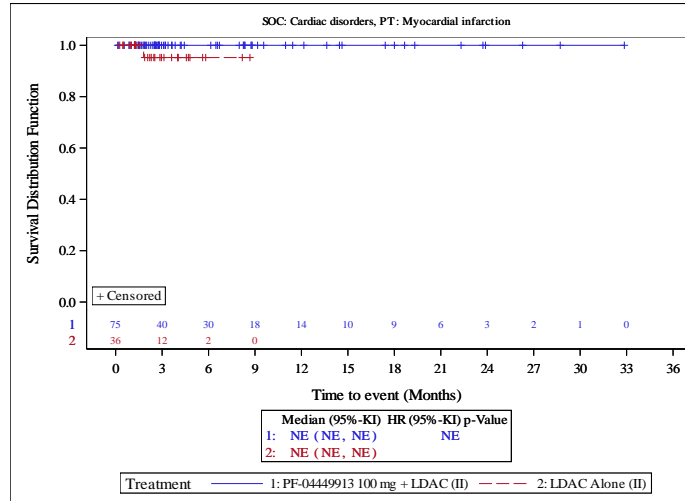
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

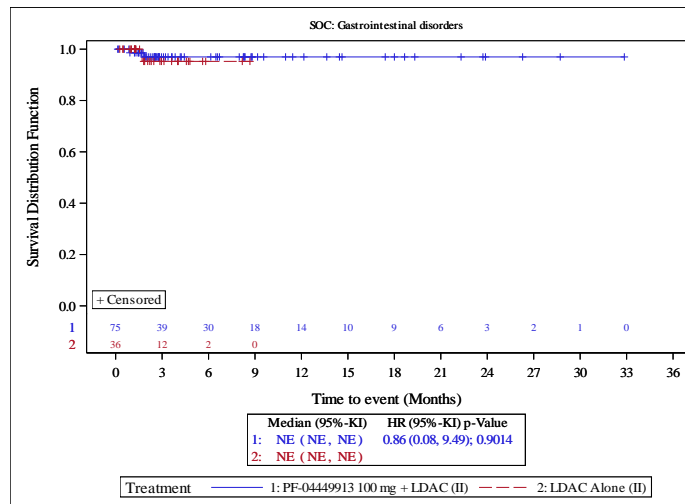
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

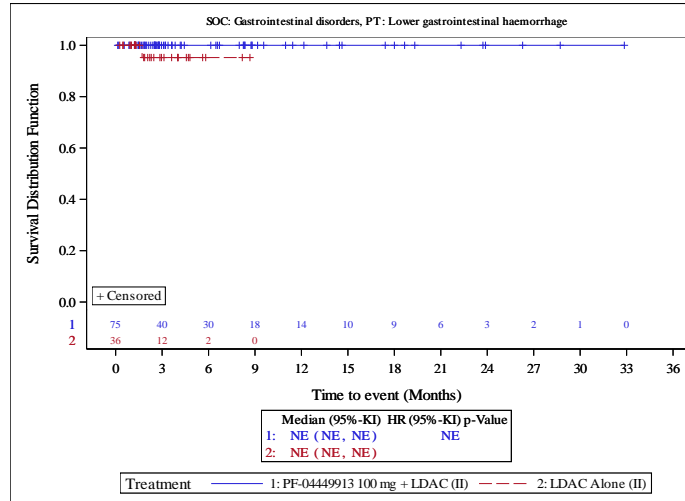
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

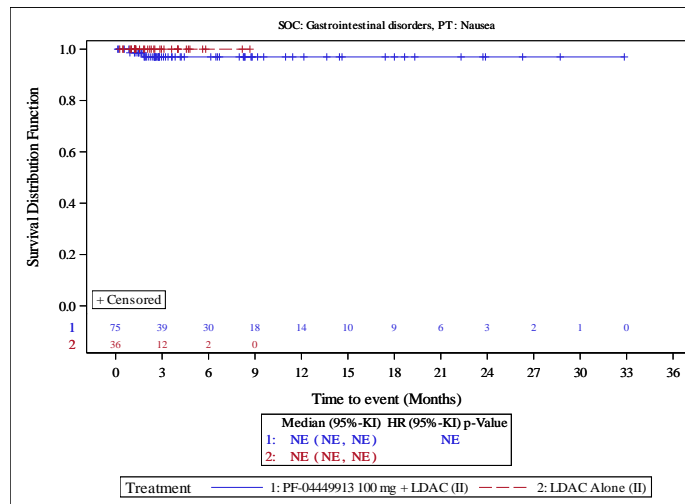
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

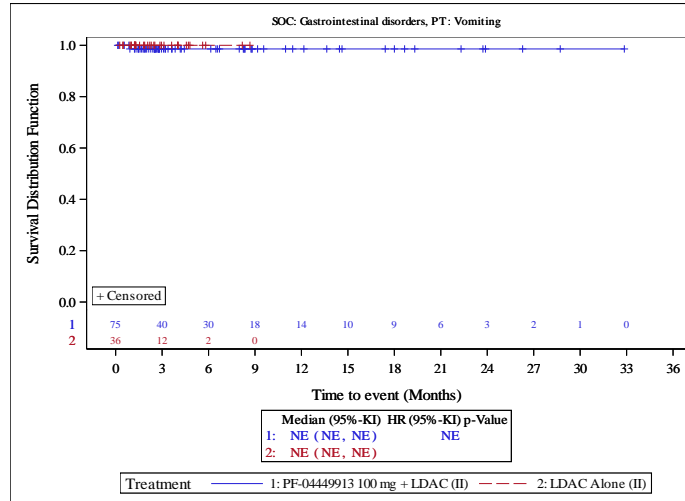
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

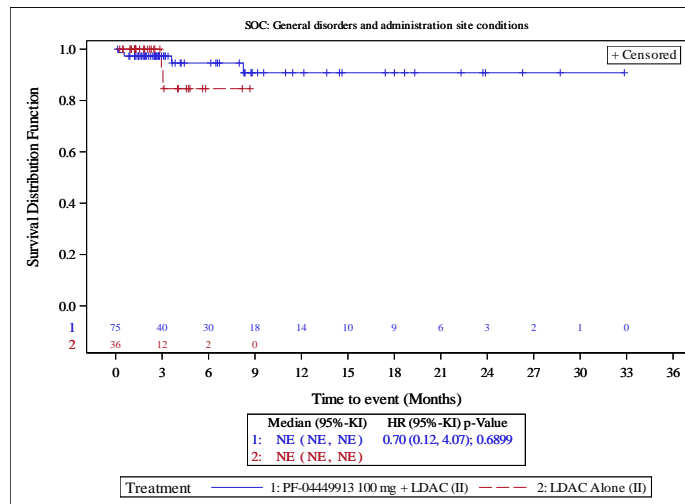
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

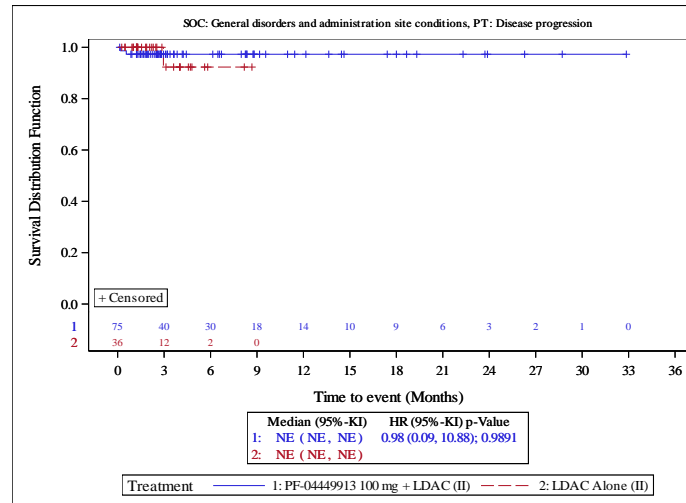
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

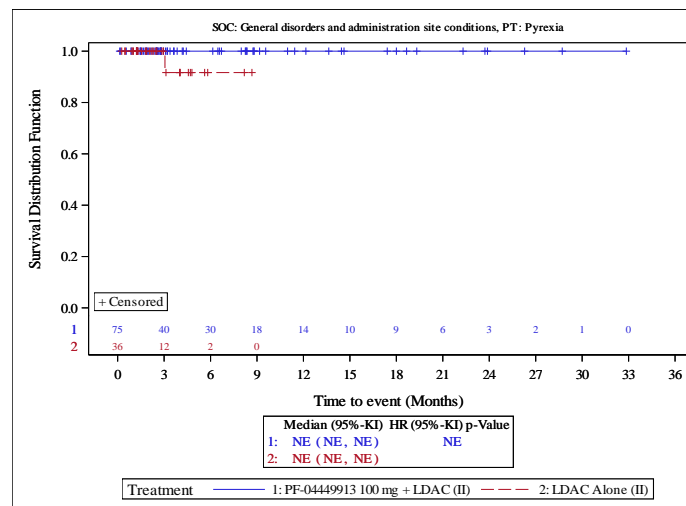
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

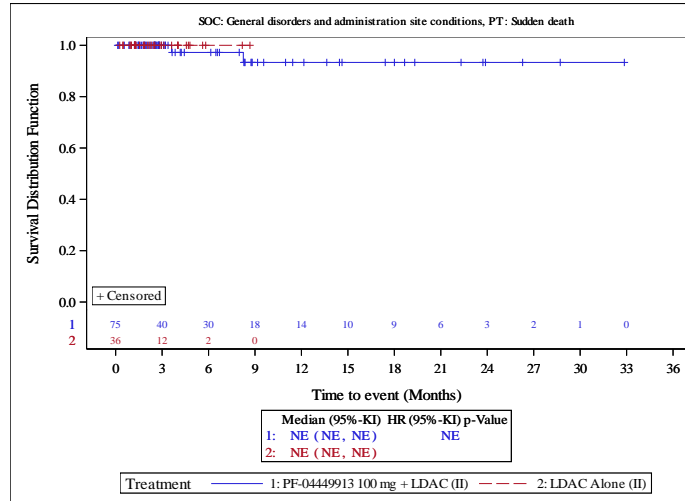
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

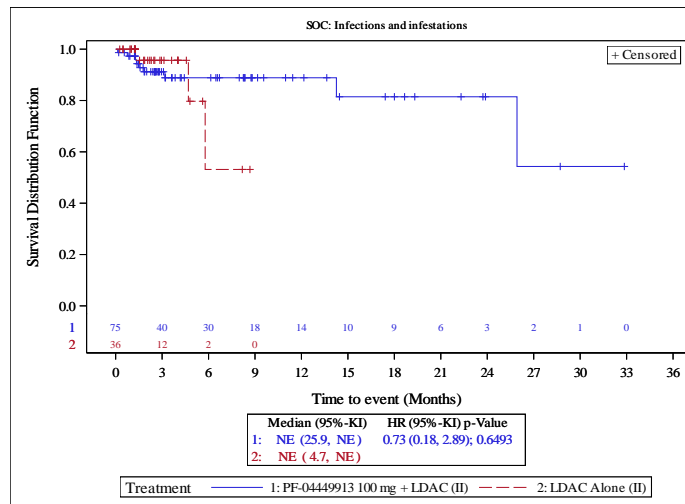
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

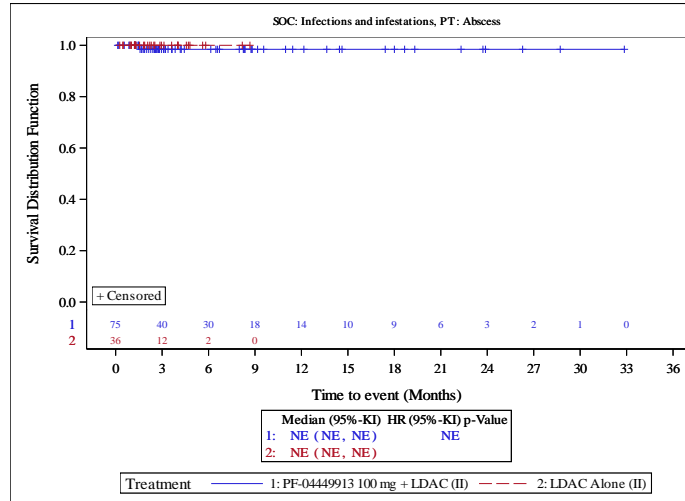
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

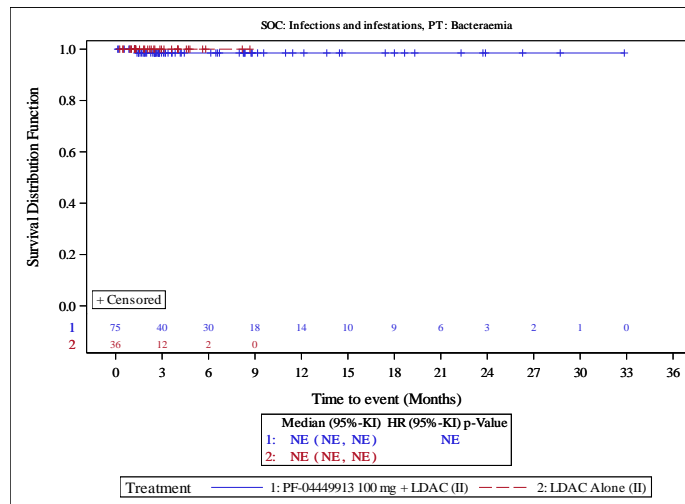
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

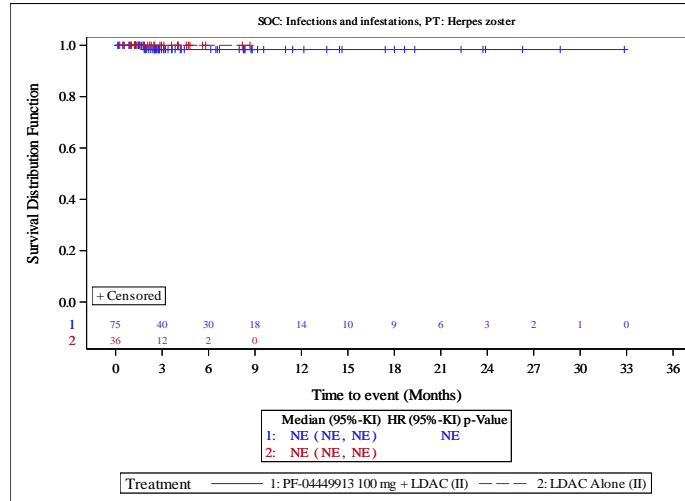
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

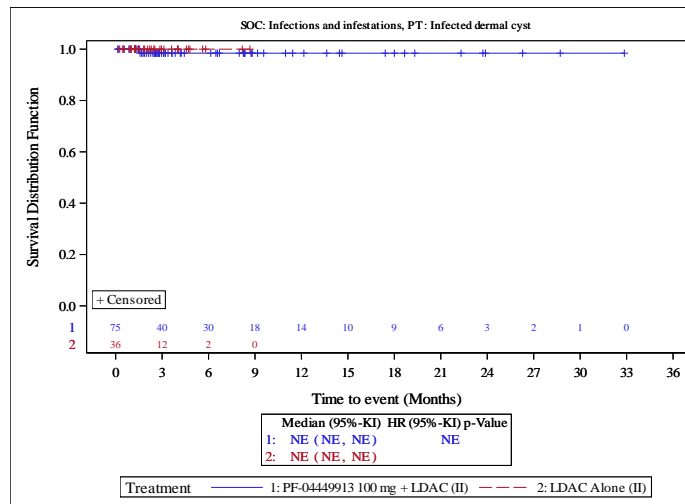
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

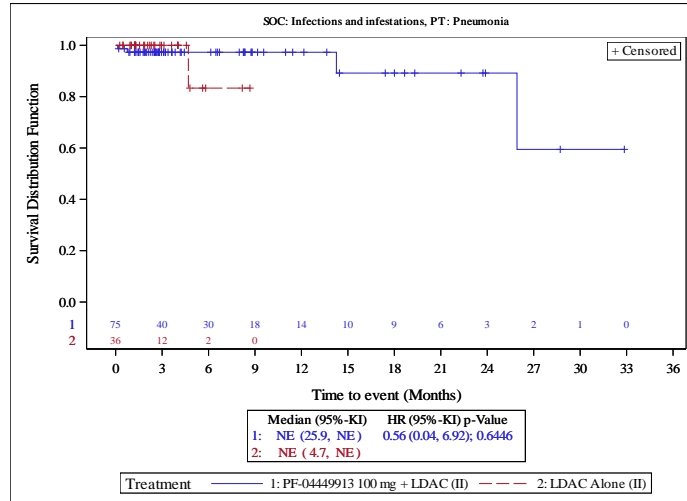
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

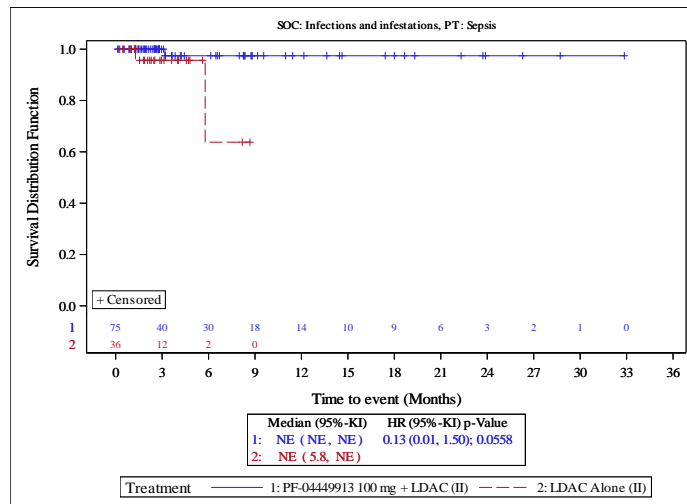
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

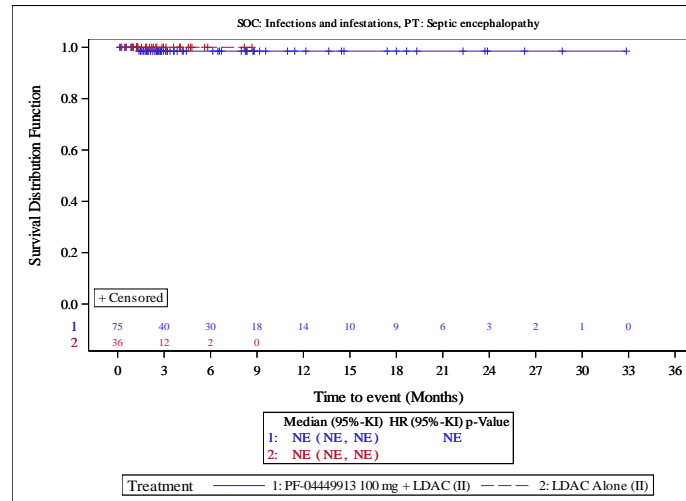
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

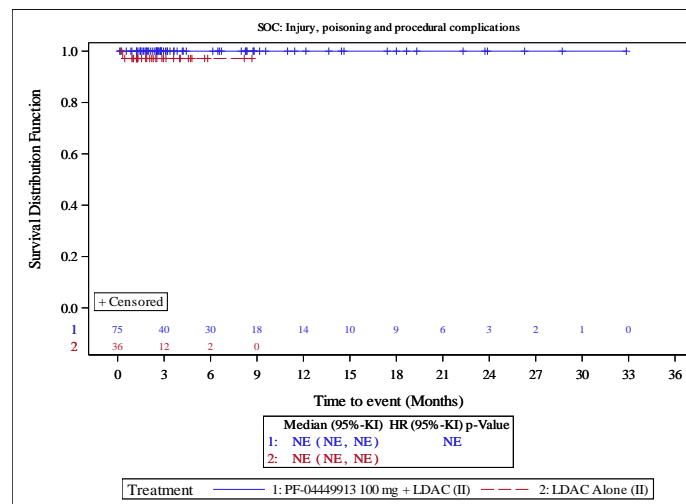
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

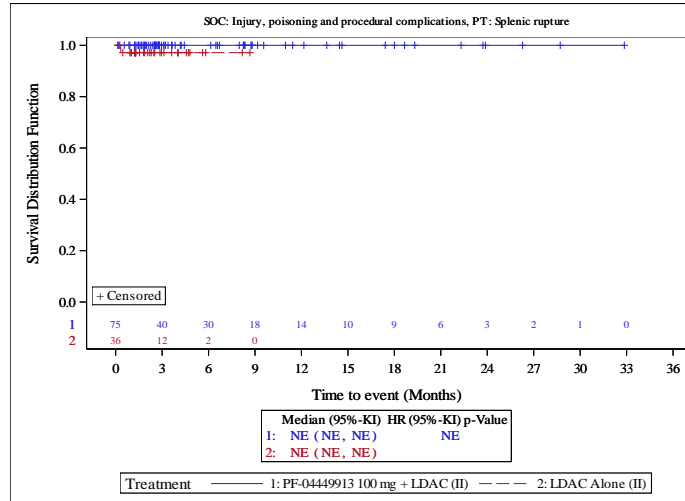
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

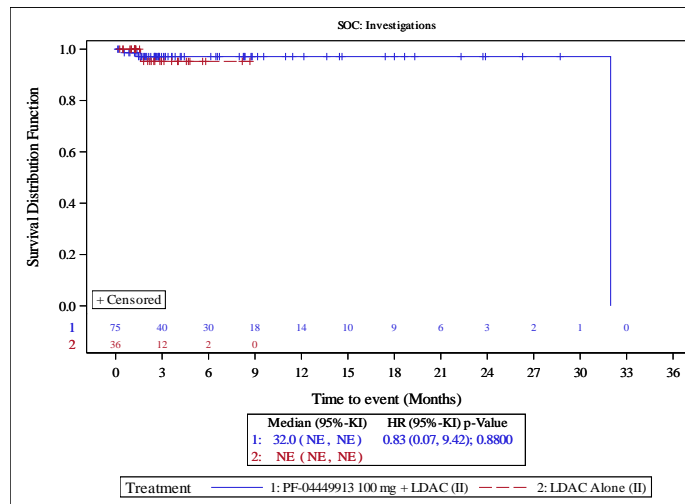
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

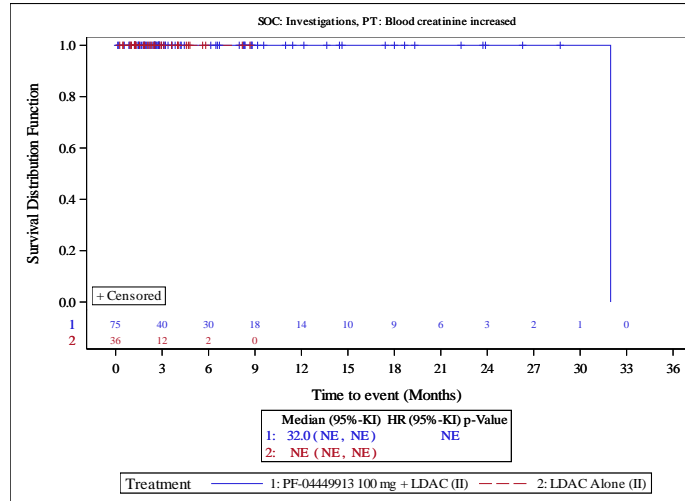
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

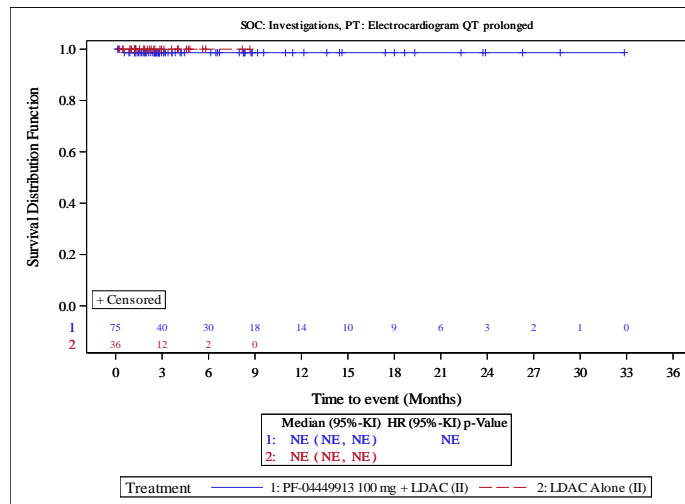
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

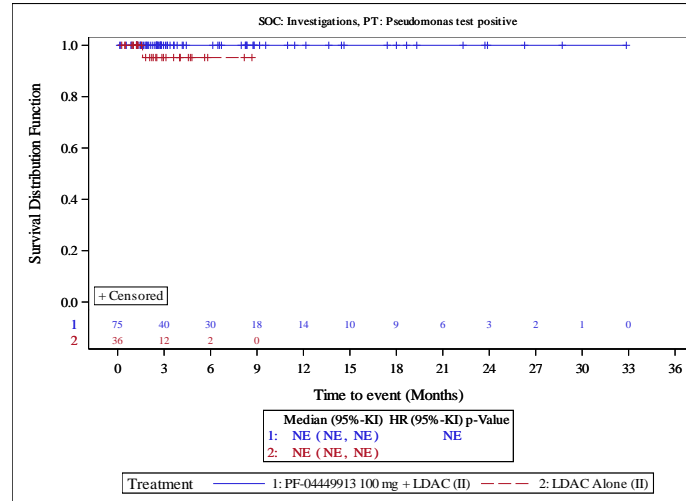
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

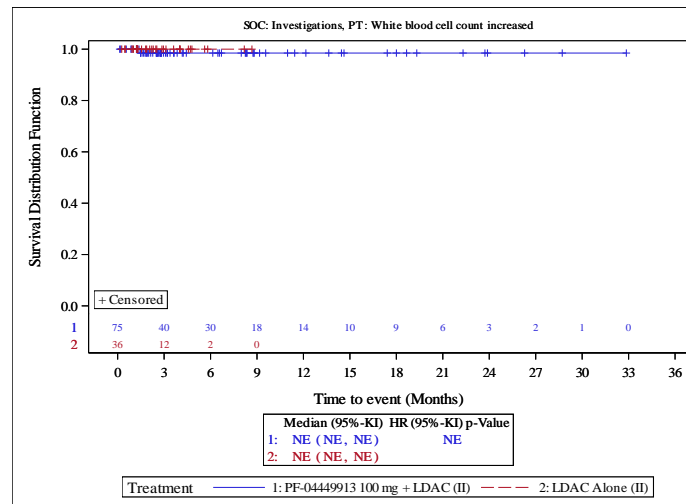
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

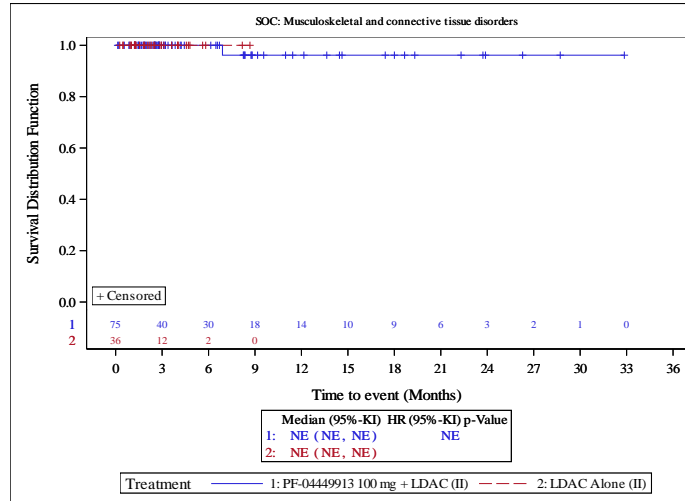
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

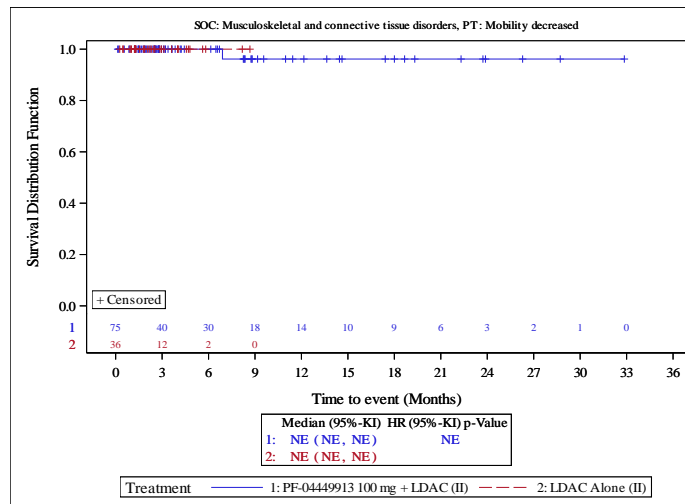
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

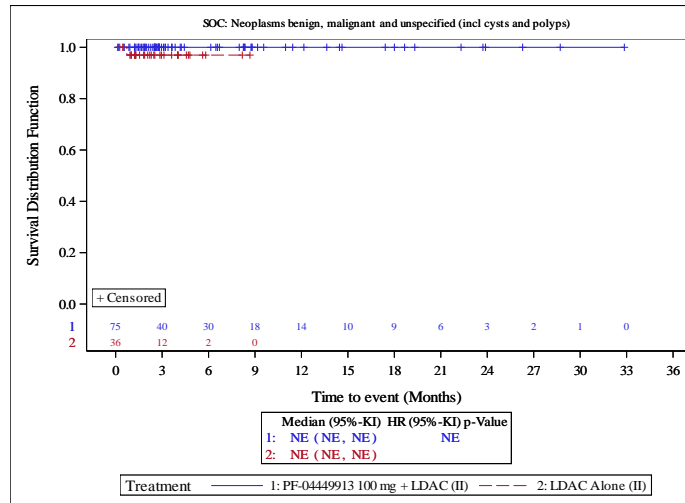
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

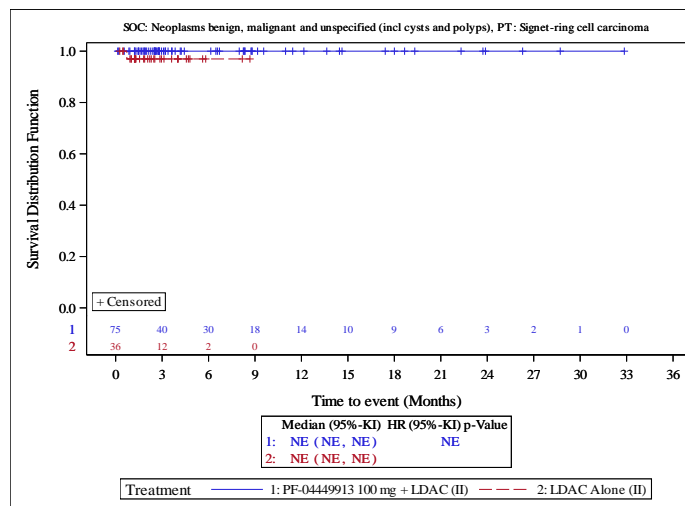
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

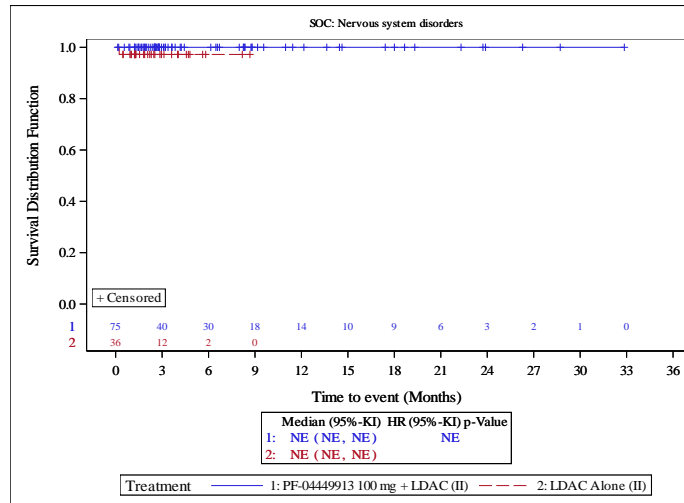
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

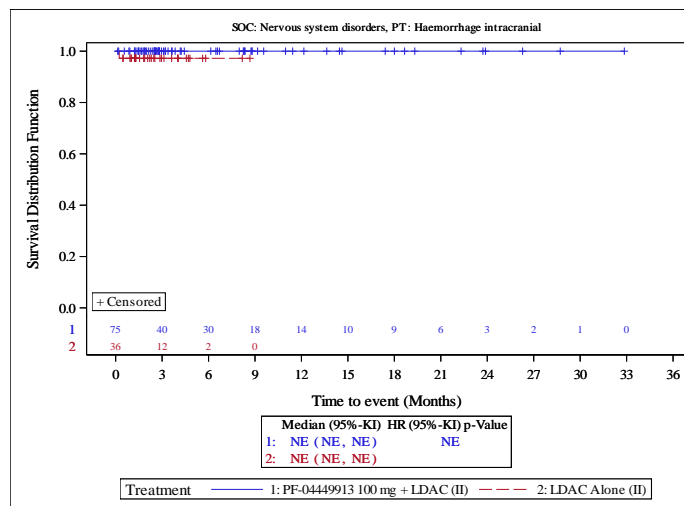
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

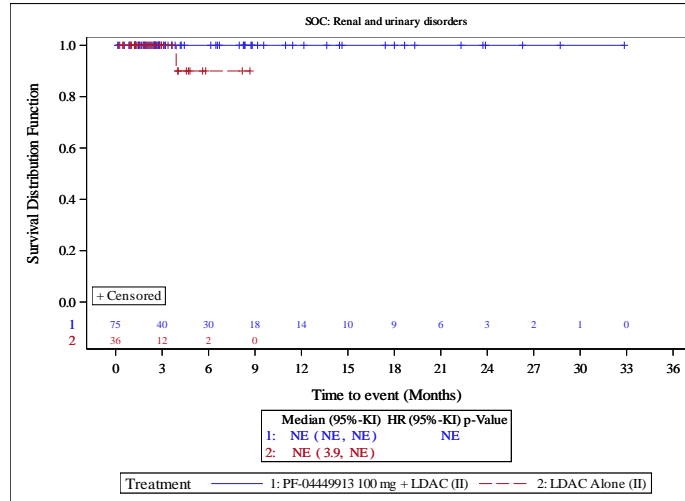
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

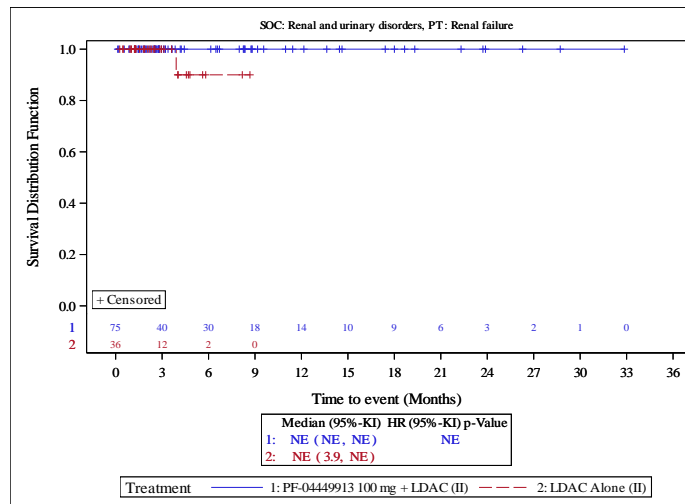
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

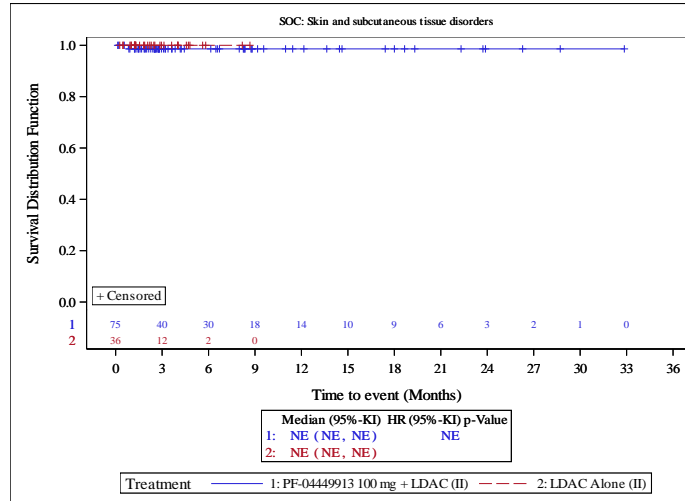
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test.
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL
 Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

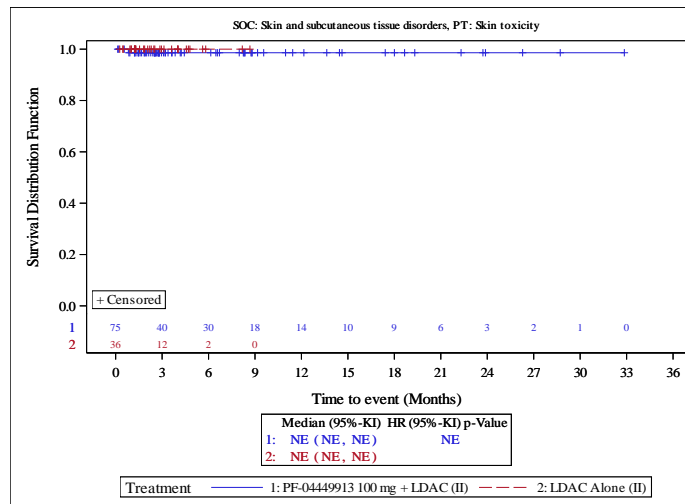
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCD: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plots of Adverse Events leading to permanent discontinuation of all study drug by SOC and PT
 Safety Analysis Set

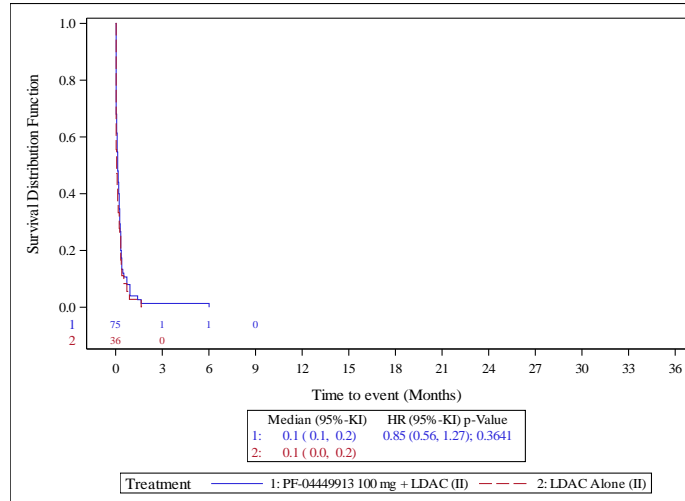
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Only subgroups with significant interaction test (p-Value <= 0.05) are displayed.
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor). Unstratified analysis for subgroups.
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 28APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCO: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event excluding progression-related AEs
 Safety Analysis Set

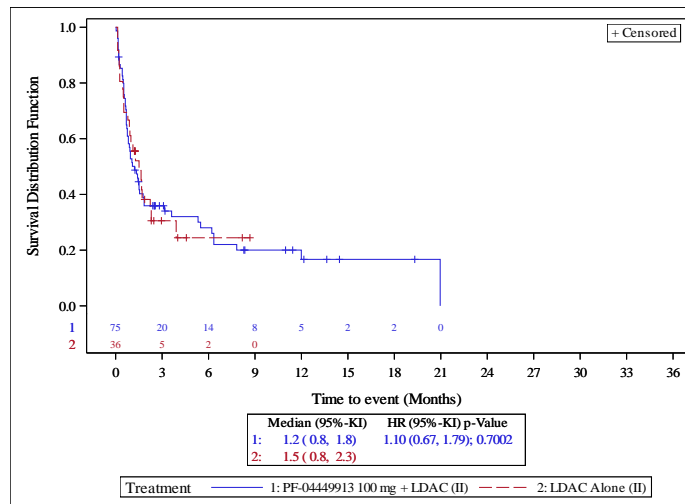
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Progression-related Events are those events of the Preferred Term Disease progression.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of PCO: 03JAN2017)
 Unit: AMI population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Serious Adverse Event excluding progression-related AEs
 Safety Analysis Set

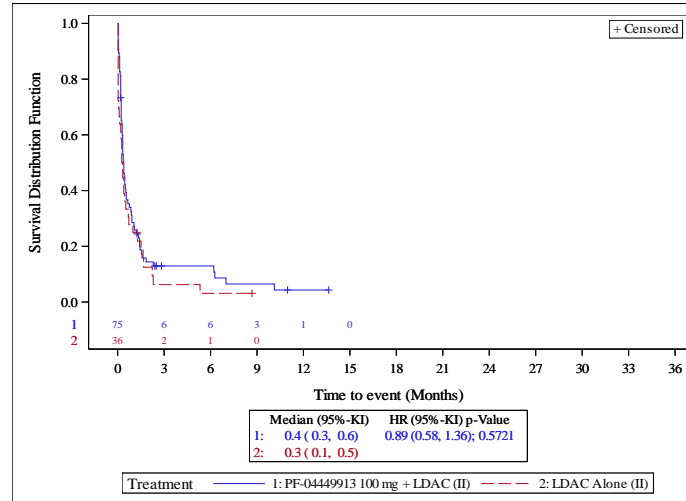
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Progression-related Events are those events of the Preferred Term Disease progression.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Severe Adverse Events (CTCAE >=3) excluding progression-related AEs
 Safety Analysis Set

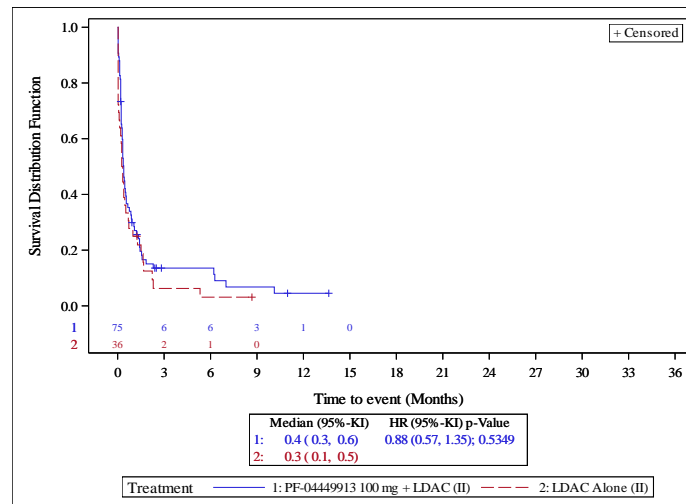
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Progression-related Events are those events of the Preferred Term Disease progression.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Events of CTCAE Grade 3,4 excluding progression-related AEs
 Safety Analysis Set

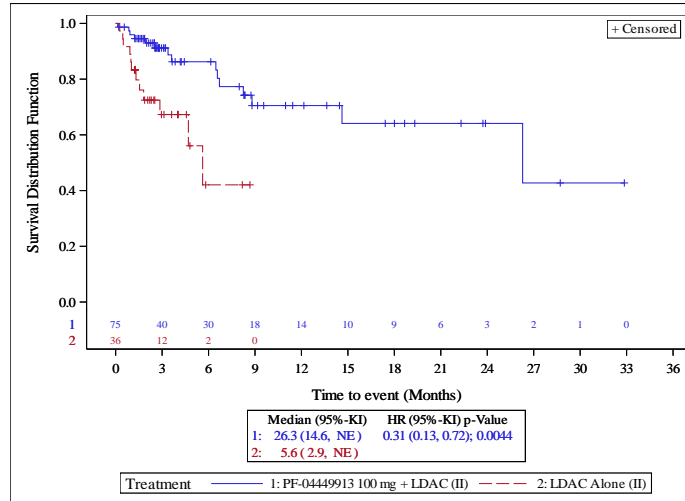
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Progression-related Events are those events of the Preferred Term Disease progression.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Events of CTCAB Grade 5 excluding progression-related AEs
 Safety Analysis Set

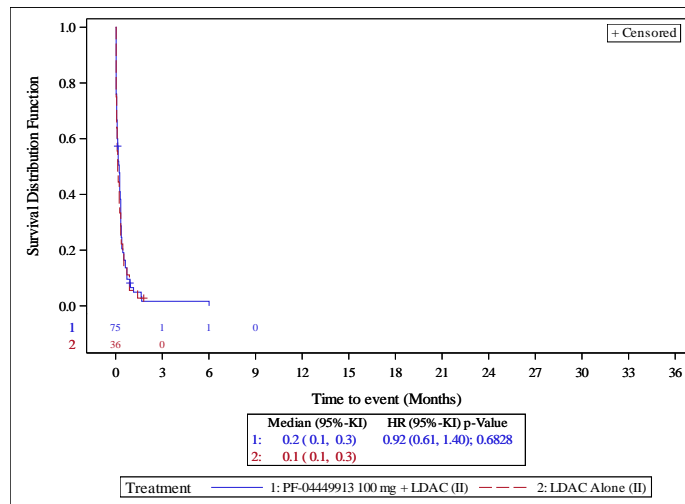
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Progression-related Events are those events of the Preferred Term Disease progression.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CSR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unit: AML population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Non-Severe Adverse Events (CTCAB <3) excluding progression-related AEs
 Safety Analysis Set

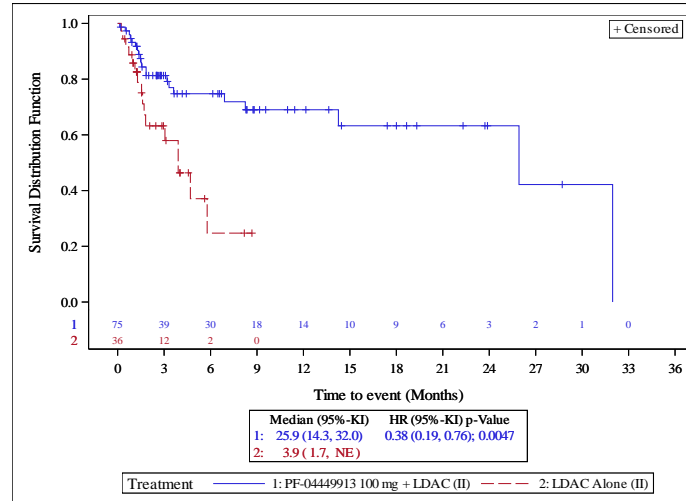
Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Progression-related Events are those events of the Preferred Term Disease progression.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 02APR2020

Pfizer Inc
 Glasdegib Protocol B1371003_P2unfit_CBR (Date of FCR: 03JAN2017)
 Unfit_RMC_Population
 Kaplan Meier Plot of Time to First Adverse Event leading to permanent discontinuation of all study drug excluding progression-related AEs
 Safety Analysis Set

Version: Final



Analysis based Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs). TEAE are those events with onset date up to 28 days after last dose of study drug.
 Progression-related Events are those events of the Preferred Term Disease progression.
 Kaplan-Meier Median based on the Brookmeyer and Crowley Method.
 Hazard Ratio (HR) based on the Cox proportional hazards model.
 p-Value from 2-sided log-rank test
 Overall Hazard Ratio and p-Value stratified by IVRS based Cytogenetic Risk (Good/Intermediate vs Poor).
 PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 02APR2020