

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glasdegib (Daurismo[®])

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

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.08.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Angaben	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	8
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	9
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	14
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	17
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	5
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	7
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	8
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, basierend auf den Resultaten der Zulassungsstudie B1371003.....	9
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	17
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	18

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	Akute myeloische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best Supportive care
CK	Kreatinkinase (Creatine Kinase)
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EKG	Elektrokardiogramm
ELN	European LeukemiaNet
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hh	Hedgehog
HMA	Hypomethylierende Substanzen (Hypomethylating Agents)
HR	Hazard Ratio
INR	International Normalised Ratio
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
LDAC	Niedrig dosiertes Cytarabin (Low Dose Cytarabin)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

1.1 Administrative Angaben

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG
Anschrift:	Linkstraße 10 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Europe MA EEIG	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG
Anschrift:	Boulevard de la Plaine 17 1050 Brüssel Belgien	Linkstraße 10 10785 Berlin

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Glasdegib
Handelsname:	Daurismo®
ATC-Code:	L01XX63
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Bei Glasdegib handelt es sich um einen neuen, niedermolekularen, oral verabreichten Inhibitor des Sonic Hedgehog (Hh)-Signalwegs. Glasdegib bindet selektiv an das Transmembran-Protein Smoothed (SMO) und unterbricht hierdurch die Signalkaskade des Hh-Signalwegs. Bei Erwachsenen ist dieser Signalweg in der Regel inaktiv. Aberrante Aktivierung des Hh-Signalwegs ist mit der Entstehung verschiedener hämatopoetischer Erkrankungen wie der akuten myeloischen Leukämie (AML) assoziiert und ist sowohl für das Überleben und die Ausbreitung von leukämischen Stammzellen, als auch für die Resistenz myeloischer Blasten gegenüber Chemotherapien verantwortlich. Bei der AML führt dies zu einem verringerten Gesamtüberleben und hohen Rezidivraten. Die Inhibierung des Hh-Signalwegs zielt daher auf die Eliminierung der therapieresistenten leukämischen Stammzellen und Blasten ab. In der Tat konnte in präklinischen Studien gezeigt werden, dass durch Glasdegib SMO in vitro inhibiert und sowohl leukämische Stammzellen als auch Blasten in vivo für eine Chemotherapie sensibilisiert werden konnten.

Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC) ist das erste gezielt krankheitsmodifizierend wirkende Arzneimittel, das für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen, zugelassen ist.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Daurismo wird angewendet in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC, low-dose cytarabine) für die Behandlung von neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) bei erwachsenen Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen.	26.06.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen	Nicht zutreffend ^c

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.
c: Glasdegib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen demnach nicht vorgelegt werden.
AML: Akute myeloische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch

Aufgrund des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens von Glasdegib wurde für Glasdegib keine zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Basis der Zulassungsstudie B1371003 bewertet.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Nicht zutreffend.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

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

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten sind in Tabelle 1-7 dargestellt.

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, basierend auf den Resultaten der Zulassungsstudie B1371003

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Glasdegib + LDAC vs. LDAC Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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
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	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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) 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; SGB: Sozialgesetzbuch; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angabe „ja“ oder „nein“ AML: Akute myeloische Leukämie</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

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.

Bei der AML handelt es sich um eine der tödlichsten Formen der Leukämie, die eine sofortige Behandlung erfordert, um die Krankheitsprogression aufzuhalten und das Überleben der Patienten zu verlängern.

Die Therapie mit Glasdegib + LDAC ermöglicht eine bisher durch keine der alternativ verfügbaren nicht intensiven Therapieoptionen (Decitabin oder Azacitidin) erreichte erhebliche Verlängerung der Lebensdauer gegenüber LDAC alleine. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug in der Studie B1371003, P2 Unfit bei AML-Patienten nach 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]; $p = 0,0004$). Durch diese annähernde Verdopplung des Gesamtüberlebens liegt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** vor. Die Überlebenschancen betrug unter Glasdegib + LDAC nach einem Jahr 39,4 % gegenüber 8,4 % unter LDAC.

Gleichzeitig konnte eine deutliche, spürbare Linderung der Erkrankung erzielt werden. 17,9 % der Patienten erreichten unter Glasdegib + LDAC ein komplettes Ansprechen (CR) im Vergleich zu nur 2,6 % der Patienten unter LDAC alleine. 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.

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 (mindestens 6 Monate: 17,9 % gegenüber 0,0 %; $p = 0,0067$). Patienten im Glasdegib + LDAC-Arm benötigten im Schnitt 4,83 Transfusionen pro Monat, wohingegen Patienten im LDAC-Arm durchschnittlich 8,07 Transfusionen pro Monat benötigten. Durch die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Transfusionsunabhängigkeit und die Reduktion der Transfusionsraten 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 nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** vor.

Obwohl es sich bei Glasdegib um eine Add-on-Therapie zu LDAC handelt, konnten nur wenige Unterschiede hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse (UE) zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Unterschiede zuungunsten von Glasdegib zeigten sich beim Auftreten von Übelkeit, Geschmacksstörung und bei Erkrankungen des Nervensystems, wobei es sich überwiegend bzw. ausschließlich um nicht schwere unerwünschte Ereignisse handelte. Vorteile von Glasdegib zeigten sich im verringerten Auftreten der unerwünschten Ereignisse International Normalised Ratio (INR)-Wert erhöht, Angst und Neutropenie. Besonders erwähnenswert ist hier die signifikante Verringerung des Auftretens der schwerwiegenden Sepsis unter Glasdegib + LDAC, eines Symptoms, das lebensbedrohlich und mit Hospitalisierungen verbunden ist (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,05; 0,92] p = 0,0237).

Außerdem konnte durch die Behandlung mit Glasdegib + LDAC eine statistisch signifikante Verringerung von UE Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad 5 – UE, die zum Tod führen – gegenüber LDAC erreicht werden. Ebenso zeigte sich gegenüber LDAC alleine eine statistisch signifikante Verringerung der UE, die zum Therapieabbruch aller Medikamente führten. 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.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Glasdegib wird zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen, angewendet.

Als solche gelten in der Regel ältere Patienten mit einem biologischen Alter ab 75 Jahren und/oder mit signifikanten Komorbiditäten, wie diabetischem Spätsyndrom, Leber- oder Nierenerkrankungen, Herzinsuffizienz (Ejektionsfraktion < 30 %), Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) ≥ 3 oder geringen Heilungschancen auf Grund ungünstiger Zytogenetik. Bei diesen Patienten wird angesichts hoher Toxizität und Frühsterblichkeit bei einer Chance von nur etwa 10 % auf eine Langzeitremission von einer intensiven, kurativ intendierten Therapie abgeraten. Weitere Entscheidungskriterien für eine nicht intensive Therapieform sind die Ablehnung einer intensiven Chemotherapie oder eine ungünstige soziale Situation des Patienten. Bei der nicht intensiven Therapie ist das primäre Therapieziel eine Lebensverlängerung bei möglichst guter Lebensqualität.

In der Studie B1371003 wurden die folgenden Kriterien für Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen, definiert:

- Biologisches Alter ≥ 75 Jahre
- ECOG PS2
- Serum-Kreatinin-Wert > 1.3 mg/dl
- Vorliegen einer schweren Herzerkrankung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die AML ist eine maligne, heterogene Erkrankung, die durch einen raschen und prognostisch sehr ungünstigen Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist. Zudem wird die Lebensqualität der Patienten sowohl durch die Krankheitssymptomatik als auch durch die therapiebedingten Nebenwirkungen der intensiven Chemotherapie stark beeinträchtigt.

Gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) und des European LeukemiaNet (ELN) beinhalten die Therapieoptionen für Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen, eine dosisreduzierte Chemotherapie mit LDAC oder hypomethylierenden Substanzen (HMA) wie Azacitidin und Decitabin. Supportive Maßnahmen werden in der Regel zur Linderung von Symptomen, wie zum Beispiel die Gabe von Hydroxycarbamid zur Senkung der Leukozytenzahl und Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität durchgeführt. Außerdem wird das derzeit noch nicht zugelassene Venetoclax in Kombination mit HMA oder LDAC in der therapeutischen Praxis angewendet.

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. Weder Azacitidin noch Decitabin konnten gegenüber LDAC als Monotherapie einen statistisch signifikanten Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben zeigen.

Für AML-Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen, besteht ein klarer Mangel an effektiven Therapieoptionen, die das Gesamtüberleben verlängern. Durch die Gabe des Hedgehog-Inhibitors Glasdegib in Kombination mit LDAC können sowohl leukämische Stammzellen als auch Blasten für eine Chemotherapie sensibilisiert werden, wodurch erstmals ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben dieser Patienten erreicht werden kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen	780-836
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung AML: Akute myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen	beträchtlich	780-836
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung AML: Akute myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen	169.360,95 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Summe aus Jahrestherapiekosten für Glasdegib Kombinationstherapie mit LDAC (167.594,25 €) und LDAC als Kombinationspartner von Glasdegib (1.766,70 €) AML: Akute myeloische Leukämie		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen	Nicht zutreffend ^b	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen	Nicht zutreffend ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Glasdegib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung per definitionem auf der Zulassungsstudie beruht.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risikomanagement-Plan (RMP) von Daurismo® beschrieben.

Daurismo sollte nur von einem Arzt oder unter der Aufsicht eines Arztes verordnet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln für die Behandlung von Krebserkrankungen Erfahrung hat.

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg Glasdegib einmal täglich in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin. Die Behandlung mit Glasdegib sollte fortgesetzt werden, solange der Patient einen klinischen Nutzen von der Behandlung hat. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit können Dosisanpassungen erforderlich sein.

Gegenanzeigen für die Anwendung bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

In Abschnitt 4.4, 4.5 und 4.6 der Fachinformation sind folgende Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung aufgeführt:

Embryofetale Toxizität

Aufgrund des Wirkmechanismus und gemäß Erkenntnissen aus Toxizitätsstudien zur embryofetalen Entwicklung bei Tieren kann Daurismo bei Verabreichung an Schwangere zu embryofetalem Tod oder schweren Geburtsfehlern führen. Schwangere sollten hinsichtlich des möglichen Risikos für den Fetus aufgeklärt werden.

Daurismo sollte bei Schwangeren und gebärfähigen Frauen, die nicht verhüten, nicht angewendet werden. Vor der Einleitung der Behandlung mit Daurismo sollte der Schwangerschaftsstatus von Patientinnen im gebärfähigen Alter geprüft werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Daurismo und mindestens 30 Tage lang nach der letzten Dosis stets wirksame Verhütungsmittel anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Stillzeit

In Anbetracht möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen bei gestillten Kindern durch Glasdegib wird das Stillen während der Behandlung und mindestens eine Woche lang nach der letzten Dosis Daurismo nicht empfohlen.

Männer

Glasdegib kann ins Sperma übergehen. Männliche Patienten mit weiblichen Partnerinnen sollten auf das mögliche Risiko einer Exposition über das Sperma hingewiesen werden. Solchen Patienten sollte geraten werden, während der Behandlung mit Daurismo und mindestens 30 Tage lang nach der letzten Dosis stets ein wirksames Verhütungsmittel anzuwenden, einschließlich eines Kondoms (mit Spermizid, falls verfügbar), selbst nach einer Vasektomie, um die Exposition einer schwangeren oder gebärfähigen Partnerin zu verhindern.

Wenn eine Patientin oder Partnerin eines männlichen Patienten während der Behandlung mit Daurismo oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis schwanger wird oder eine Schwangerschaft vermutet, muss sofort der behandelnde Arzt informiert werden.

Basierend auf den Erkenntnissen aus nicht-klinischen Sicherheitsstudien hat Glasdegib das Potential, die Fortpflanzungsfunktion bei Männern zu beeinträchtigen. Männer sollten sich vor Beginn der Behandlung mit Daurismo hinsichtlich eines wirksamen Fertilitätserhalts beraten lassen.

Verlängerung des QT-Intervalls

Die Elektrolytwerte sollten vor Beginn der Behandlung mit Daurismo sowie im ersten Monat mindestens einmal wöchentlich und anschließend während der gesamten Dauer der Therapie einmal monatlich gemessen werden. Elektrolytstörungen sollten ausgeglichen werden.

Gleichzeitig eingenommene Arzneimittel sollten geprüft werden. Für Arzneimittel mit bekannter QT-verlängernder Wirkung und/oder stark hemmender Wirkung auf CYP3A4 sollten andere Arzneimittel in Betracht gezogen werden.

Vor Beginn der Behandlung mit Daurismo, etwa eine Woche nach Beginn der Behandlung und anschließend in den folgenden zwei Monaten einmal monatlich sollten Elektrokardiogramme (EKGs) geschrieben und auf Verlängerungen des QTc-Intervalls untersucht werden. Bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom, kongestiver Herzinsuffizienz, Elektrolytstörungen oder bei Patienten, die Arzneimittel mit bekannter QT-verlängernder Wirkung einnehmen, wird eine häufigere EKG-Überwachung empfohlen. Bei einem auffälligen Befund sollte das EKG wiederholt werden. Auffälligkeiten sollten umgehend behandelt und Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden.

Muskelbezogene unerwünschte Ereignisse

Alle Patienten, die eine Therapie mit Daurismo beginnen, müssen über das Risiko für muskelbezogene unerwünschte Ereignisse aufgeklärt und angewiesen werden, jegliche(n) Muskelschmerz, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche ungeklärter Ursache während

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Behandlung mit Daurismo bzw. dann, wenn Symptome nach dem Absetzen der Behandlung weiter bestehen, umgehend zu melden.

Die Kreatinkinasewerte (CK-Werte) im Serum sollten vor Beginn der Behandlung mit Daurismo und anschließend je nach klinischer Indikation untersucht werden (z. B. bei Meldung von muskulären Anzeichen und Symptomen). Die Behandlung stark erhöhter CK-Werte gemäß der aktuellen, vor Ort geltenden Standards in der klinischen Praxis und unter Befolgung entsprechender Behandlungsrichtlinien wird empfohlen. Die Empfehlungen zur Dosisanpassung und Behandlung sollten befolgt werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Patienten mit vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion oder Risikofaktoren für Nierenfunktionsstörungen sollten engmaschig überwacht werden. Die Nierenfunktion sollte vor Beginn der Therapie und im ersten Monat der Behandlung mit Daurismo mindestens einmal wöchentlich überwacht werden. Elektrolyte und Nierenfunktion sollten während der Dauer der Therapie einmal monatlich überwacht werden.

Sonstige Bestandteile***Laktoseintoleranz***

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***Wirkstoffe, welche die Plasmakonzentration von Glasdegib erhöhen können***

Bei einer gleichzeitigen Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Cobicistat, Conivaptan, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Telaprevir, Troleandomycin, Voriconazol, Ritonavir, Grapefruit oder Grapefruitsaft) ist Vorsicht geboten, da es zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Glasdegib kommen kann.

Wirkstoffe, welche die Plasmakonzentration von Glasdegib verringern können

Eine gleichzeitige Verabreichung mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenytoin und Johanniskraut) sollte vermieden werden, da sich dadurch die Plasmakonzentration von Glasdegib wahrscheinlich verringern würde.

Eine gleichzeitige Anwendung mäßig starker CYP3A4-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin) sollte vermieden werden, da sie die Plasmakonzentrationen von Glasdegib ebenfalls verringern können. Kann die gleichzeitige Anwendung mäßig starker CYP3A4-Induktoren nicht vermieden werden, sollte die Daurismo-Dosis erhöht werden.