

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 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.08.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Der Hh-Signalweg.....	7
Abbildung 2: Ligandenunabhängige und ligandenabhängige Aktivierung des Hh-Signalwegs bei Krebserkrankungen.	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	Akute myeloische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CCND1	Cyclin D1
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNMT	DNA-Methyltransferase
FLT3	Fms-like tyrosine kinase receptor 3
GLI1/2/3	Glioma-associated oncogene homolog 1/2/3
HDPE	Hart-Polyethylen (High-Density Polyethylen)
Hh/ HH	Hedgehog
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IGF	Insulin-like growth factor
IL-6	Interleukin-6
LDAC	Niedrig dosiertes Cytarabin (Low Dose Ara-C)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PTCH	Patched
PVC	Polyvinylchlorid
PZN	Pharmazentralnummer
RAS	Rat sarcoma
SMO	Smoothened
SUFU	Supressor of fused homolog
TGFβ	Transforming growth factor β
VEGF	Vascular endothelial growth factor
Wnt	Wingless-INT

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße	Behältnis
In Deutschland derzeit nicht in Verkehr gebracht	EU/1/20/1451/001	25 mg	60 Filmtabletten	HDPE-Flasche
16331590	EU/1/20/1451/002	25 mg	60 Filmtabletten	PVC/Alu-Blister
In Deutschland derzeit nicht in Verkehr gebracht	EU/1/20/1451/003	100 mg	30 Filmtabletten	HDPE-Flasche
16331609	EU/1/20/1451/004	100 mg	30 Filmtabletten	PVC/Alu-Blister
HDPE: Hart-Polyethylen; PVC: Polyvinylchlorid; PZN: Pharmazentralnummer				

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei Glasdegib handelt es sich um einen neuen, niedermolekularen Inhibitor des Sonic Hedgehog (Hh)-Signalwegs (1).

Glasdegib bindet selektiv an das Transmembran-Protein Smoothed (SMO) und unterbricht hierdurch die Signalkaskade des Hh-Signalwegs (2, 3). In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Glasdegib SMO in vitro inhibiert und in vivo eine antitumorale Aktivität aufweist (2, 3). 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 akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen, zugelassen ist (4).

Der Hedgehog-Signalweg

Der Hh-Signalweg ist evolutionär hoch konserviert und spielt eine wichtige Rolle während der Embryogenese. Er reguliert u. a. die Entwicklung, Zelldifferenzierung und Proliferation und spielt bei der Morphogenese und der Wundheilung eine wichtige Rolle. Bei Erwachsenen ist der Signalweg allerdings in der Regel inaktiv (1, 2, 5-7). Aberrante Aktivierung des Hh-Signalwegs bei Erwachsenen ist mit der Entstehung verschiedener hämatopoetischer Erkrankungen wie der AML und anderer Krebserkrankungen assoziiert (7, 8).

Der Transmembranrezeptor Patched (PTCH) fungiert als negativer Regulator, der SMO-Rezeptor als positiver Regulator des Signalwegs. In Abwesenheit des Hh-Liganden reprimiert

PTCH die Aktivität von SMO (2, 8, 9). Bindet der Hh-Ligand allerdings an den PTCH-Rezeptor, wird der SMO-Rezeptor durch die Aufhebung der Hemmung aktiviert. Daraufhin reguliert dieser seinerseits den Transkriptionsfaktor Glioma-associated oncogene homolog (GLI) positiv. Aktiviertes GLI wandert dann in den Zellkern, bindet an die Desoxyribonukleinsäure (DNA) und aktiviert die Expression verschiedener Zielgene (siehe Abbildung 1) (6, 8).

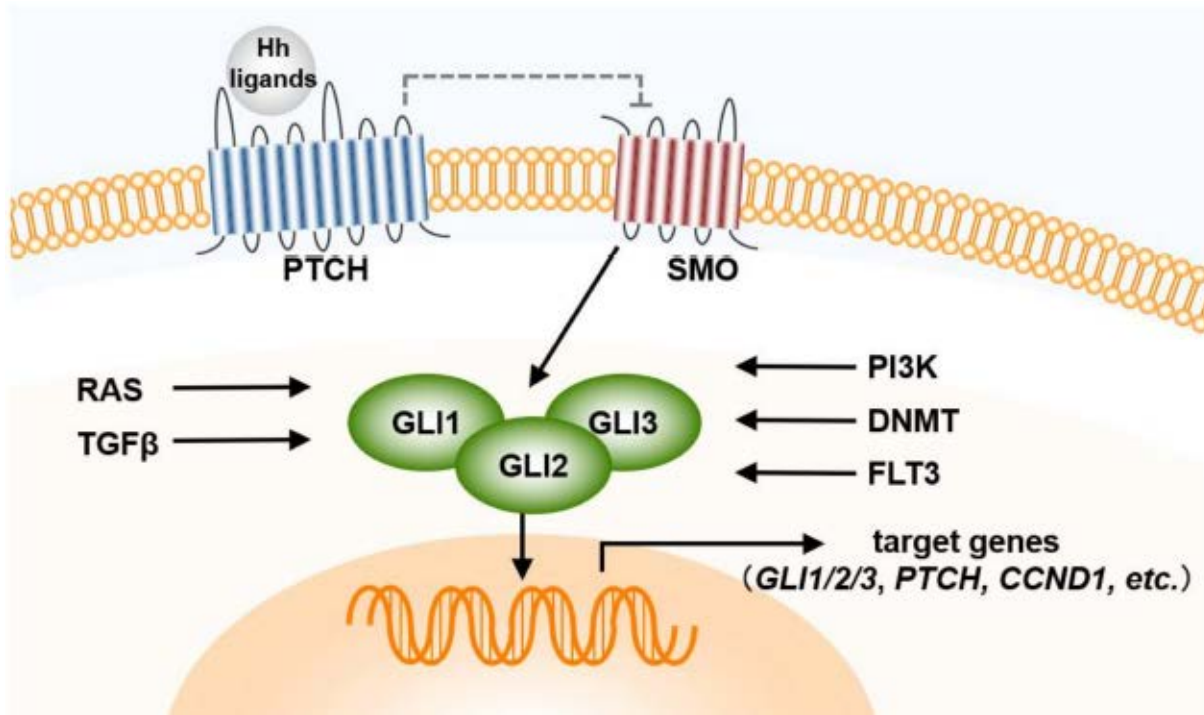


Abbildung 1: Der Hh-Signalweg.

Bindet der Hh-Ligand an den PTCH-Rezeptor, wird der SMO-Rezeptor durch die Aufhebung der Hemmung aktiviert. Verschiedene andere Proteine wie RAS oder TGFβ regulieren ebenfalls die Aktivität von GLI1/2/3 – allerdings unabhängig vom Hh-Signalweg.

Quelle: (6)

CCND1: Cyclin D1; DNMT: DNA-Methyltransferase; FLT3: Fms-like tyrosine kinase receptor 3; GLI1/2/3: Glioma-associated oncogene homolog 1/2/3; Hh: Hedgehog; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; PTCH: Patched; RAS: Rat sarcoma; SMO: Smoothened; TGFβ: Transforming growth factor β

Der Hedgehog-Signalweg bei Krebserkrankungen

Wie bereits erwähnt, ist die aberrante Aktivierung des Hh-Signalwegs mit der Entstehung verschiedener Krebserkrankungen assoziiert (7, 8). Die aberrante Aktivierung kann auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden. Generell unterscheidet man ligandenabhängige und –unabhängige Aktivierung. Ligandenunabhängige Aktivierung kann z. B. auf Mutationen bei den negativen Regulatoren wie PTCH oder positiven Regulatoren wie SMO oder dem Transkriptionsfaktor GLI basieren (7, 10).

Ligandenabhängige Aktivierung kann in autokrine, parakrine oder invers parakrine Sekretionsmodi eingeteilt werden. Im Fall der autokrinen Aktivierung entsteht ein positiver Feedback-Loop des in der Tumorzelle produzierten Hh-Proteins auf die Tumorzelle selbst und auf umliegende Tumorzellen. Bei der parakrinen Aktivierung hingegen beeinflussen die von den Tumorzellen sekretierten Hh-Liganden die umliegenden Stromazellen, indem sie z. B. die Expression verschiedener an der Karzinogenese und Tumorprogression beteiligten Gene induzieren. Bei der invers parakrinen Aktivierung setzen die benachbarten Stromazellen Hh-Proteine frei, die wiederum den Hh-Signalweg der Tumorzellen aktivieren (siehe Abbildung 2) (7, 10, 11). Der ligandenabhängige, invers parakrine Signalweg ist unter anderem in hämatologischen Erkrankungen zu finden (12).

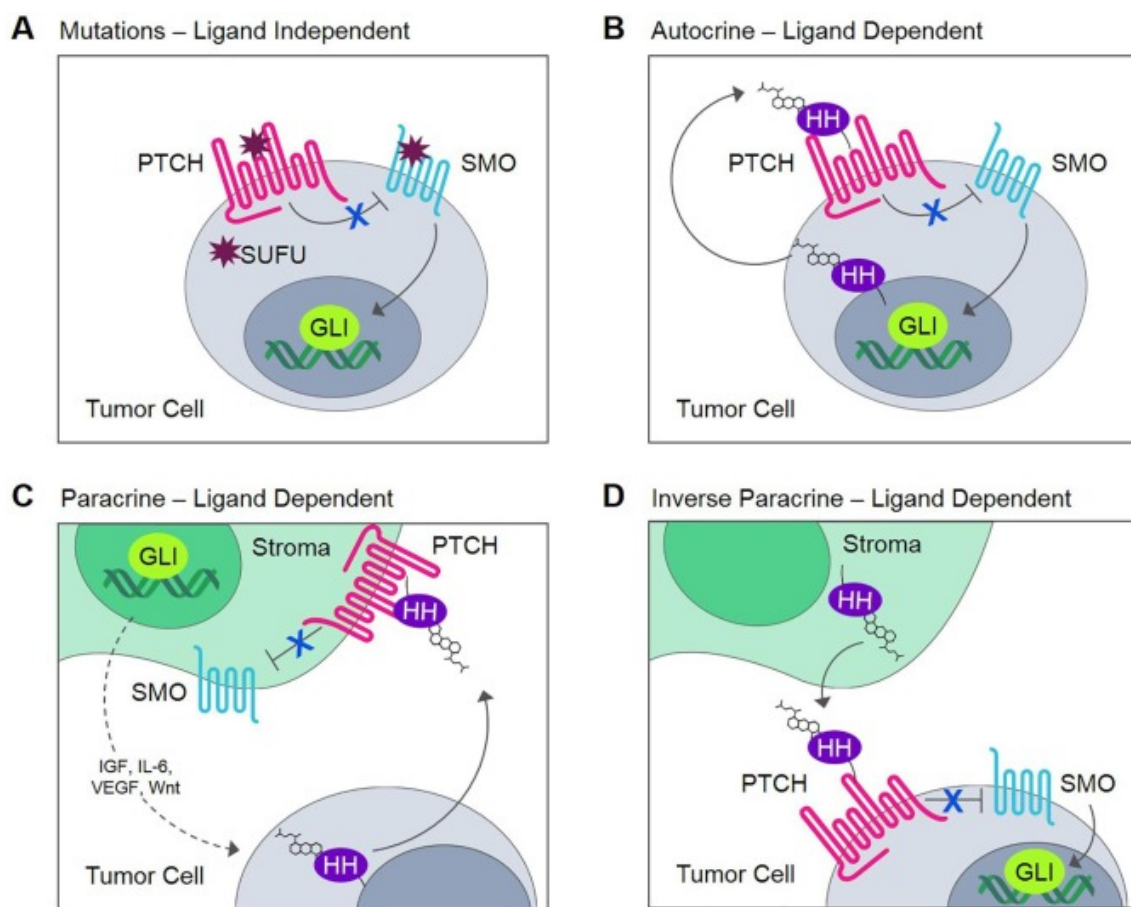


Abbildung 2: Ligandenunabhängige und ligandenabhängige Aktivierung des Hh-Signalwegs bei Krebserkrankungen.

Quelle: (7)

GLI: Glioma-associated oncogene homolog; Hh/ HH: Hedgehog; IGF: Insulin-like growth factor; IL-6: Interleukin-6; PTCH: Patched; SMO: Smoothened; SUFU: Supressor of fused homolog; VEGF: Vascular endothelial growth factor; Wnt: Wingless-INT

Der Hedgehog-Signalweg in der AML

Die AML ist eine Erkrankung des blutbildenden Systems und charakterisiert durch eine defekte Proliferation und Differenzierung hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen im Knochenmark. Dies führt zu einer Akkumulation unreifer myeloischer Blasten und zur Depletion des gesunden hämatopoetischen Systems (13, 14). Es wird angenommen, dass bei der AML eine Hierarchie an Zellen mit unterschiedlichen Differenzierungsgraden existiert. Die am wenigsten differenzierten Zellen stellen hierbei die leukämischen Stammzellen dar, die sich in einem Ruhezustand befinden und somit resistent gegenüber Chemotherapien sind (13). Leukämische Stammzellen können auch für das Auftreten von Rezidiven verantwortlich sein (3).

Es konnte nun gezeigt werden, dass aberrante Hh-Aktivierung für das Überleben und die Ausbreitung dieser leukämischen Stammzellen verantwortlich ist (1, 7, 8). Zudem konnte an myeloischen Zelllinien, die eine Resistenz gegenüber Radio- oder Chemotherapien aufwiesen, sowie in chemotherapieresistenten myeloischen Blasten eine Überexpression verschiedener am Hh-Signalweg beteiligter Proteine nachgewiesen werden (1, 13). Die Inhibierung des Hh-Signalwegs zielt daher auf die Eliminierung der therapieresistenten leukämischen Stammzellen und Blasten ab: wurde das Hh-Signaling in den Zellen inhibiert, wiesen die Zellen eine Sensitivität gegenüber der Chemotherapie auf (1, 10). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Kombination eines Hh-Inhibitors und einer Chemotherapie untersucht (1). In der Tat konnte für Glasdegib gezeigt werden, dass sowohl leukämische Stammzellen als auch Blasten für eine Chemotherapie sensibilisiert werden konnten (3). Auch in AML-Patienten konnte die Wirksamkeit der Kombination bestätigt werden: in der Studie BRIGHT 1003 (B1371003) zeigte sich ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben und ein vergleichbares Sicherheitsprofil gegenüber dem Vergleichsarm (15). Somit steht für AML-Patienten mit Glasdegib in Kombination mit LDAC ein hochwirksames, krankheitsmodifizierendes Arzneimittel mit vergleichbarem Sicherheitsprofil zu bisher existierenden Therapiestandards zur Verfügung.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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.	ja	26.06.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Den Angaben in Tabelle 2-3 liegt die Fachinformation zu Glasdegib zugrunde (4).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Wirkmechanismus von Glasdegib und zu den administrativen Informationen wurde auf die Fachinformation sowie ausgewählte Primär- und Sekundärliteratur zurückgegriffen (siehe Referenzliste in Abschnitt 2.4). Die in Tabelle 2-2 aufgeführten Pharmazentralnummern (PZN) wurden über die Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) GmbH beantragt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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. Bohl SR, Bullinger L, Rucker FG. New Targeted Agents in Acute Myeloid Leukemia: New Hope on the Rise. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8).
2. Girardi D, Barrichello A, Fernandes G, Pereira A. Targeting the Hedgehog Pathway in Cancer: Current Evidence and Future Perspectives. *Cells.* 2019;8(2).
3. Fukushima N, Minami Y, Kakiuchi S, Kuwatsuka Y, Hayakawa F, Jamieson C, et al. Small-molecule Hedgehog inhibitor attenuates the leukemia-initiation potential of acute myeloid leukemia cells. *Cancer Sci.* 2016;107(10):1422-9.
4. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Daurismo® (Glasdegib) 25/100 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2020.
5. Savona MR, Pollyea DA, Stock W, Oehler VG, Schroeder MA, Lancet J, et al. Phase Ib Study of Glasdegib, a Hedgehog Pathway Inhibitor, in Combination with Standard Chemotherapy in Patients with AML or High-Risk MDS. *Clin Cancer Res.* 2018;24(10):2294-303.
6. Terao T, Minami Y. Targeting Hedgehog (Hh) Pathway for the Acute Myeloid Leukemia Treatment. *Cells.* 2019;8(4):312.
7. Cortes JE, Gutzmer R, Kieran MW, Solomon JA. Hedgehog signaling inhibitors in solid and hematological cancers. *Cancer Treat Rev.* 2019;76:41-50.
8. Irvine DA, Copland M. Targeting hedgehog in hematologic malignancy. *Blood.* 2012;119(10):2196-204.
9. Heidel FH, Arriba-Tutusaus P, Armstrong SA, Fischer T. Evolutionarily conserved signaling pathways: acting in the shadows of acute myelogenous leukemia's genetic diversity. *Clin Cancer Res.* 2015;21(2):240-8.
10. Khan AA, Harrison CN, McLornan DP. Targeting of the Hedgehog pathway in myeloid malignancies: still a worthy chase? *Br J Haematol.* 2015;170(3):323-35.
11. Pietrobono S, Stecca B. Targeting the Oncoprotein Smoothed by Small Molecules: Focus on Novel Acylguanidine Derivatives as Potent Smoothed Inhibitors. *Cells.* 2018;7(12).
12. Sari IN, Phi LTH, Jun N, Wijaya YT, Lee S, Kwon HY. Hedgehog Signaling in Cancer: A Prospective Therapeutic Target for Eradicating Cancer Stem Cells. *Cells.* 2018;7(11).
13. 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.
14. 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.
15. 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.