

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glasdegib (Daurismo®)

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

Modul 3 A

*Glasdegib ist in Kombination mit LDAC für die
Behandlung von erwachsenen Patienten neu
diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die
nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie
infrage kommen, angezeigt*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem
Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	31
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	33
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	36
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	36
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	39
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	42
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	45
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	49
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	50
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	52
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	53
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	53
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	66
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	66
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	67
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	69
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	69
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	69
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	70

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 74

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Diagnostik bei Verdacht auf AML	16
Tabelle 3-2: WHO-Klassifizierung der AML und abgeleiteter Neoplasien	18
Tabelle 3-3: FAB-Klassifikation der AML.....	19
Tabelle 3-4: Risikostratifizierung der AML gemäß ELN 2017	20
Tabelle 3-5: Anteile der AML an allen Leukämie-Neuerkrankungen gemäß der Publikation Krebs in Deutschland des jeweiligen Jahres.....	27
Tabelle 3-6: Entwicklung der AML-Neuerkrankungen in den Jahren 2010–2025, erwachsene Patienten	28
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	31
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	44
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	44
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	46
Tabelle 3-17: Behandlungskosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der medianen Behandlungsdauer in der Studie B1371003	47
Tabelle 3-18: Berechnung der GKV-Arzneimittelkosten pro Patient.....	48
Tabelle 3-19: Dosisanpassung und Behandlung bei Nebenwirkungen – verlängertes QT- Intervall (Verlängerung des frequenzkorrigierten QT-Intervalls in mindestens 2 separaten Elektrokardiogrammen [EKG]).....	54
Tabelle 3-20: Dosisanpassung und Behandlung bei CK-Erhöhungen und unerwünschten Ereignissen der Muskeln	55
Tabelle 3-21: Dosisanpassung und Behandlung bei Nebenwirkungen – hämatologische Toxizität	56

Tabelle 3-22: Dosisanpassung und Behandlung bei Nebenwirkungen – nicht hämatologische Toxizität	56
Tabelle 3-23: Empfehlungen für die Dosisanpassung von Daurismo bei gleichzeitiger Anwendung von mäßig stark wirksamen CYP3A4-Induktoren	57
Tabelle 3-24: In klinischen Studien gemeldete Nebenwirkungen (n = 84).....	63
Tabelle 3-25: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung des RMP	68
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	70

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Die AML resultiert aus der klonalen Expansion myeloischer Vorläuferzellen.....	14
Abbildung 3-2: Akkumulation myeloischer Blasten und Verdrängung gesunder Zellen im Knochenmark bei der AML (rechts) im Vergleich zu gesundem Knochenmark (links).	14
Abbildung 3-3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten für AML in Deutschland nach Geschlecht (ausgewählte Register, 2011–2013)	24
Abbildung 3-4: AML-Neuerkrankungen der Jahre 2007-2016 in Deutschland, erwachsene Patienten.	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
abnl	Abnormal
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
APL	Akute Promyelozytenleukämie
ASXL1	Additional ex combs Like 1
AUC	Konzentrations-Zeit-Kurve (Area Under the Curve)
BCR-ABL1	B-Cell Receptor, Abelson murine Leukemia viral oncogene homolog 1
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
CBFB-MYH11	Core-Binding Factor subunit Beta und Myosin-11
CEBPA	Cytosin-Cytosin-Adenosin-Adenosin-Thymin/ Enhancer-Bindeprotein alpha (CCAAT/ Enhancer-Binding Protein Alpha)
CK	Kreatinkinase (Creatine Kinase)
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
DEK-NUP214	DEK-Onkogen und Nucleoporin 214
del()	Deletion
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EKG	Elektrokardiogramm
ELN	European LeukemiaNet
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FAB	French-American-British
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
FLT3	FMS-like Tyrosine kinase 3
GATA2	GATA Bindeprotein 2

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation Specific Comorbidity Index
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HMA	Hypomethylierende Substanzen (Hypomethylating Agents)
ICD-10	International Classification of Diseases Version 10
inv()	Inversion
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITD	Interne Tandemduplikation
IU	International Unit
KMT2A	Histon-Lysin N-Methyltransferase 2A
KOF	Körperoberfläche
LDAC	Niedrig dosiertes Cytarabin (Low Dose Cytarabin)
LGL	Großer granulärer Lymphozyt (Large Granular Lymphocyte)
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder)
MECOM	MDS1 and EVI1 Complex locus
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MLLT3-KMT2A	Myeloid/Lymphoid or Mixed-Lineage Leukemia Translocated to Chromosome 3 Protein und Histone-lysine N-methyltransferase 2A
NPM1	Nukleophosmin
p	Genlokus im kurzen Chromosomenarm
P-gp	P-Glykoprotein
PML-RARA	Promyelozytische Leukämie und Retinsäurerezeptor Alpha (Retinoic Acid Receptor Alpha)
PPI	Protonenpumpenhemmer (Proton Pump Inhibitor)
q	Genlokus im langen Chromosomenarm
QTc	frequenzkorrigierten QT-Intervalls
RBM15-MKL1	Ribonukleinsäure-Bindemotiv-Protein 15 und Megakaryoblastische Leukämie 1
RKI	Robert Koch-Institut

Abkürzung	Bedeutung
RMP	Risikomanagement-Plan
RUNX1	Runt-related Transcription Factor 1
RUNX1-RUNX1T1	RUNX1 und RUNX1 Translocation Partner 1
s-AML	Sekundäre AML
SGB	Sozialgesetzbuch
SZT	Stammzell-Transplantation
t()	Translokation
t-AML	Therapieassoziierte AML
TP53	Tumor protein p53
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Glasdegib ist in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC) 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, angezeigt (1).

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nicht zutreffend

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Nicht zutreffend.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.3 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.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Hintergrund der Erkrankung

Die AML (International Classification of Diseases Version 10 [ICD-10] Code: C92.0) ist eine maligne, heterogene Neoplasie des blutbildenden Systems, die durch einen raschen und prognostisch sehr ungünstigen Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist (1). 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 (2). 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 (1).

Zu den Risikofaktoren, welche die Entstehung einer AML begünstigen, zählen Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung, Benzolen, Tabak, Mineralölprodukten, Farben, Äthylenoxyden, Herbiziden und Pestiziden. Weiterhin zählen vorangegangene Behandlungen mit Zytostatika, typischerweise Alkylanzien sowie Topoisomerase-II-Hemmer oder Arzneimitteln wie Chloramphenicol und Phenylbutazon zu den wichtigsten Verursachern der Erkrankung (3). Patienten mit früheren hämatologischen Erkrankungen (z. B. myelodysplastisches Syndrom [MDS]) oder genetisch bedingten Erkrankungen wie dem Down-Syndrom (Trisomie 21) haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko, an einer AML zu erkranken (4). Zudem gilt ein Zusammenhang zwischen Rauchen und der Entstehung einer AML als belegt (5).

Pathogenese

Die AML entsteht durch die klonale Expansion primitiver myeloischer Vorläuferzellen. Diese Expansion ist die Folge einer Reihe genetischer Veränderungen, welche die Proliferation, Reifung und Differenzierung des hämatopoetischen Systems unterbrechen (6). Während der normalen Hämatopoese werden im Knochenmark hämatopoetische Stammzellen gebildet, die sich zunächst zu myeloischen oder lymphatischen Vorläuferzellen entwickeln und anschließend differenzieren (siehe Abbildung 3-1).

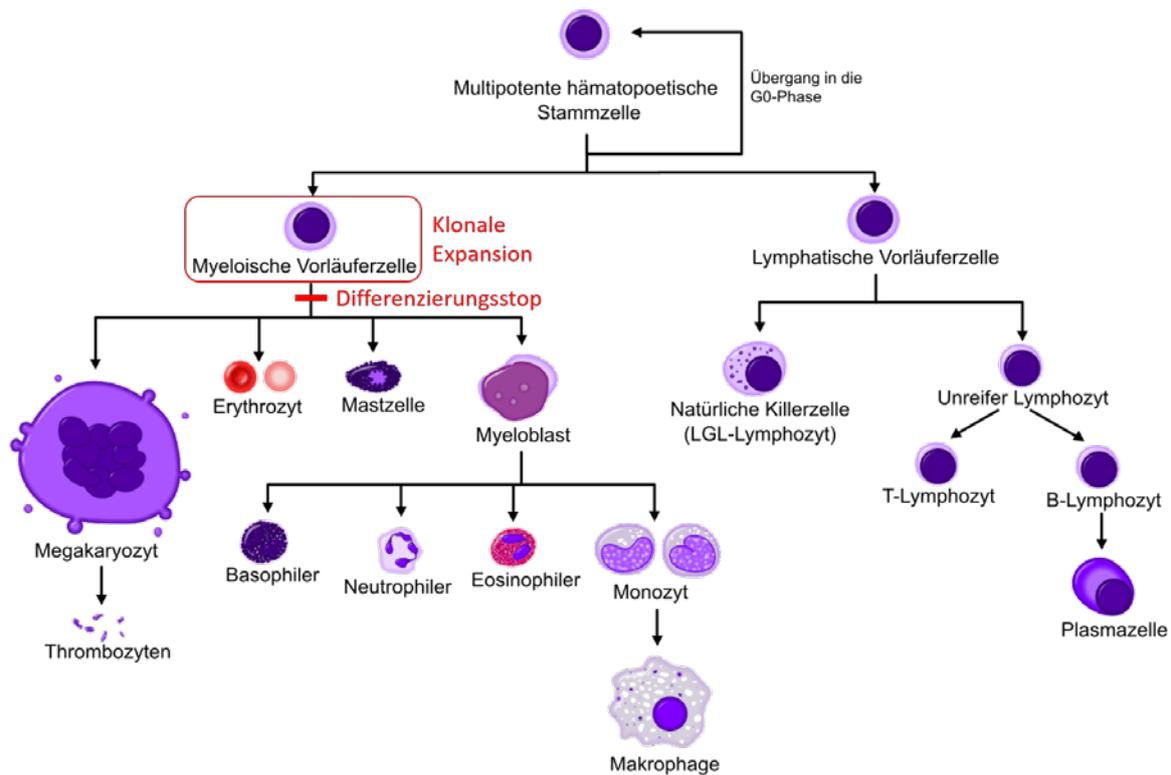


Abbildung 3-1: Die AML resultiert aus der klonalen Expansion myeloischer Vorläuferzellen

Quelle: modifiziert nach (7)

AML: Akute myeloische Leukämie, LGL: Großer granulärer Lymphozyt

Bei der AML kommt es zu einer Akkumulation reifungsgestörter Myeloblasten im Knochenmark. Die normale Hämatopoese wird hierbei zunehmend verdrängt (siehe Abbildung 3-2) (8).

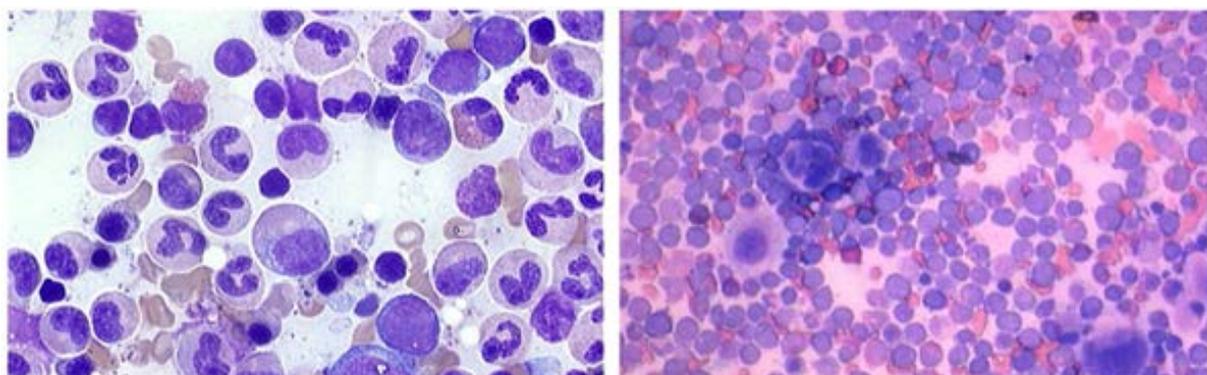


Abbildung 3-2: Akkumulation myeloischer Blasten und Verdrängung gesunder Zellen im Knochenmark bei der AML (rechts) im Vergleich zu gesundem Knochenmark (links).

Quelle: (4)

AML: Akute myeloische Leukämie

Die steigende Belastung des Knochenmarks mit Myeloblasten, die zur Verdrängung der regulären Hämatopoese führen, ihre Anhäufung im peripheren Blut, sowie das Eindringen in andere Gewebe, wird für das breite Spektrum von klinischen Symptomen der AML verantwortlich gemacht, die bei Diagnosestellung bestehen (9).

Eine AML kann de novo (de novo oder primäre AML) ohne vorangegangene hämatologische Erkrankung oder als sekundäre AML (s-AML) auftreten. Bei der s-AML wird differenziert, ob die AML als Folge einer hämatologischen Vorerkrankung wie des myelodysplastischen Syndroms oder einer myeloproliferativen Neoplasie auftritt (2) oder auf eine vorangegangene Exposition gegenüber potenziell leukämogenen Therapien oder Wirkstoffen, zurückzuführen ist (therapieassoziierte AML, t-AML) (10). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) klassifiziert die t-AML als eigenständige Kategorie (siehe Tabelle 3-2) (11).

Klinisches Bild

Wie bereits erwähnt, ist das klinische Erscheinungsbild der AML bestimmt durch die zunehmende hämatopoetische Insuffizienz infolge der Infiltration des Knochenmarks durch die Myeloblasten (3). Häufig sind die Symptome zuerst unspezifisch, weshalb die Leukämie gelegentlich zufällig bei einer Blutuntersuchung entdeckt wird (12). Charakteristische Symptome der AML-Erkrankung sind größtenteils Ausdruck der Anämie (Müdigkeit und Erschöpfung, Leistungsminderung, Blässe, etc.), der Neutropenie (Fieber, erhöhte Infektneigung) und der Thrombozytopenie (z. B. Kapillarblutungen, Nasenbluten, längere Blutungsdauer) (3). Des Weiteren kann die Erkrankung zu einer Leukozytose führen, welche in extremer Ausprägung eine Leukostase mit Hypoxie, pulmonalen Verschattungen, retinalen Einblutungen und neurologischen Beeinträchtigungen herbeiführen kann (3). Als Folge eines Befalls weiterer Organe mit Myeloblasten resultieren häufig Organvergrößerungen und/ oder Schmerzen (3, 12).

Diagnostik

Aufgrund der häufig unspezifischen Symptomatik sind für die gesicherte Diagnose der AML neben der körperlichen Begutachtung auch ein Differenzialblutbild sowie eine Knochenmarkpunktion erforderlich. Krankheitsdefinierend ist hierbei ein Blastenanteil von $\geq 20\%$ im peripheren Blut oder im Knochenmark, bzw. der Nachweis AML-definierender genetischer Aberrationen, vor allem in der Abgrenzung gegenüber dem myelodysplastischen Syndrom (2, 3, 11). Weitere Untersuchungen zur Sicherung der Diagnose und der Risikoeinteilung umfassen eine Kombination aus morphologischen Untersuchungen (Zytomorphologie mit Zytochemie), Immunophänotypisierung, Zytogenetik (Chromosomenanalyse und FISH) und Molekulargenetik (Nachweis von Mutationen und Translokationen) (2, 3) (siehe Tabelle 3-1).

Weitere Schritte, die ergänzend zur Primärdiagnostik durchgeführt werden sollten, sind die Bewertung des Allgemeinzustands, die Evaluierung von Komorbiditäten, eine Gerinnungs- und Urinanalyse, gegebenenfalls ein Schwangerschaftstest und/ oder fertilitätserhaltende Maßnahmen, eine Typisierung der humanen Leukozytenantigen (HLA)-Komplexe sowie die Untersuchung des Zytomegalievirus-Status bei für die allogene Stammzell-Transplantation

(SZT) geeigneten Patienten. Weiterhin werden hepatologische und serologische Untersuchungen, eine Röntgen-Thorax-Untersuchung und ein Lungenfunktionstest sowie die Durchführung eines Elektrokardiogramms und einer Herzechokardiografie empfohlen (3) (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Diagnostik bei Verdacht auf AML

Untersuchungen zur Diagnosesicherung und Risikoeinteilung
Anamnese und körperlicher Untersuchungsbefund Blutbild und Differentialblutbild Morphologische Untersuchung des Knochenmarks (Differenzierung AML/ ALL) Immunphänotypisierung (Beurteilung der Zellen nach Zellreihe und Differenzierungsstadium) Zytogenetik (Chromosomenanalyse und FISH) Molekulargenetik (Nachweis von Mutationen und Translokationen)
Ergänzende Untersuchungen und Maßnahmen
Allgemeinzustand ^a Evaluierung der Komorbiditäten ^b Gerinnungs- und Urinanalyse Schwangerschaftstest Typisierung der HLA-Komplexe Hepatitis- und HIV-Serologie Röntgen-Thorax EKG Herz-Echo, Lungenfunktion
a: ECOG PS/ WHO-Score b: z. B. HCT-CI-Score Quelle: modifiziert nach (3) ALL: Akute lymphatische Leukämie; AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EKG: Elektrokardiogramm; FISH: Fluoreszenz in situ Hybridisierung; HCT-CI: Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HLA: Humanes Leukozytenantigen; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Klassifikation

Die AML ist eine sehr heterogene Erkrankung, die anhand genetischer, immunologischer und morphologischer Merkmale der Zellen näher klassifiziert werden kann. Generell existieren zwei Haupteinteilungen, nach denen die AML auf Grundlage bestimmter Merkmale detaillierter unterteilt wird: die Klassifikation der WHO, die zyto- und molekulargenetische Merkmale betrachtet und die heutzutage weniger gängige French-American-British (FAB)-Klassifikation, die die AML anhand morphologischer Eigenschaften der leukämischen Blasten differenziert.

Die WHO-Klassifikation

In der WHO-Klassifikation ist die AML mit wenigen Ausnahmen (AML mit wiederkehrenden genetischen Veränderungen [t(15;17), t(8;21), inv(16) oder t(16;16)], sowie einige Fälle von Erythrozytenleukämie) über einen Blastenanteil von $\geq 20\%$ im Knochenmark definiert (13).

Neben den morphologischen werden auch zytogenetische und molekulargenetische Merkmale der leukämischen Zellen berücksichtigt (siehe Tabelle 3-2) (13). Dabei sind insgesamt 9 balancierte zytogenetische Veränderungen als eigene Entitäten aufgeführt, unter denen sich die AML mit Translokationen und Inversionen (siehe Tabelle 3-2), die AML mit Mutation in *NMP1* (Nucleophosmin), AML mit biallelischen Mutationen des Transkriptionsfaktors *CEBPA* (CCAAT/ Enhancer-Bindeprotein alpha), sowie die akute Promyelozytenleukämie (APL) mit dem Fusionsgen *PML-RARA* befinden. Weiterhin wurden zwei molekulargenetische, bislang vorläufige Entitäten in die Klassifikation mit aufgenommen: AML mit dem Fusionsgen *BCR-ABL1* und AML mit Mutation des Transkriptionsfaktors *RUNX1* (Runt-related Transcription Factor 1) (3, 11).

Tabelle 3-2: WHO-Klassifizierung der AML und abgeleiteter Neoplasien

WHO-Klassifikation
AML mit wiederkehrenden genetischen Veränderungen
AML mit t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 APL mit t(15;17)(q22;q12); PML-RARA AML mit t(9;11)(p22;q23); MLLT3-KMT2A AML mit t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 AML mit inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1 Provisorische Entität: AML mit BCR-ABL1 AML mit NPM1-Mutation AML mit biallelischer CEBPA-Mutation Provisorische Entität: AML mit RUNX1-Mutation
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen
Provisorische Entität: definiert durch Zytogenetik definiert über MDS-Vorphase definiert über Morphologie
Therapie-assoziierte myeloische Neoplasien
AML, nicht anderweitig klassifiziert
AML mit minimaler Differenzierung AML ohne Ausreifung AML mit Ausreifung Akute myelomonozytäre Leukämie Akute monoblastische/ monozytäre Leukämie Akute Erythrozytenleukämie Akute Megakaryoblastenleukämie Akute Basophilenleukämie Akute Panmyelose mit Myelofibrose
Myelosarkom
Myeloide Proliferationen in Zusammenhang mit dem Down-Syndrom
Transiente abnormale Myelopoese Myeloide Leukämie assoziiert mit dem Down-Syndrom
Quelle: modifiziert nach (11) AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; BCR-ABL1: B-Zell-Rezeptor und Tyrosinkinase ABL1 (Fusionsgen); CBFβ-MYH11: Core-Binding Factor subunit Beta und Myosin-11 (Fusionsgen); CEBPA: CCAAT/ Enhancer-Bindeprotein alpha (Gen); DEK-NUP214: DEK-Onkogen und Nucleoporin 214 (Fusionsgen); inv(): Inversion; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; KMT2A: Histone-Lysin N-Methyltransferase 2A; MLLT3-KMT2A: Myeloid/Lymphoid or Mixed-Lineage Leukemia Translocated to Chromosome 3 Protein und Histone-lysine N-methyltransferase 2A (Fusionsgen); NPM1: Nukleophosmin (Gen); p: Genlokus im kurzen Chromosomenarm; PML-RARA: Promyelozytische Leukämie und Retinsäurerezeptor Alpha (Fusionsgen); q: Genlokus im langen Chromosomenarm; RBM15-MKL1: Ribonukleinsäure-Bindemotiv-Protein 15 und Megakaryoblastische Leukämie 1 (Fusionsgen); RPN1-EVI1: Ribophorin I und Ecotropic virus integration site 1 (Fusionsgen); RUNX1: Runt-related Transcription Factor 1 (Gen); RUNX1-RUNX1T1: RUNX1 und RUNX1 Translocation Partner 1 (Fusionsgen); t(): Translokation; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Die FAB-Klassifikation

Nach FAB-Klassifikation wird die AML anhand morphologischer und zytochemischer Eigenschaften der leukämischen Blasten in die 8 Subtypen M0–M7 eingeteilt. Einzelne Unterformen gehen dabei mit typischen zytogenetischen Veränderungen einher (siehe Tabelle 3-3) (14, 15).

Tabelle 3-3: FAB-Klassifikation der AML

FAB-Subtyp	Beschreibung
M0	Akute myeloische Leukämie mit minimaler Differenzierung
M1	Akute myeloische Leukämie ohne Ausreifung
M2	Akute myeloische Leukämie mit Ausreifung
M3	Akute Promyelozyten-Leukämie (APL)
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie
M5a	Akute Monozyten-Leukämie ohne Ausreifung
M5b	Akute Monozyten-Leukämie mit Ausreifung
M6	Akute Erythroleukämie
M7	Akute Megakaryoblasten-Leukämie
Quelle: (14, 15)	
AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozyten-Leukämie; FAB: French-American-British	

Prognostische Faktoren

Die Prognose der AML wird sowohl durch patienten- als auch durch krankheitsspezifische Faktoren beeinflusst (16).

Zu den wichtigsten patientenspezifischen Faktoren zählen Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten (17). Höheres Alter des Patienten bei Erstdiagnose ist ein unabhängiger negativer Prognosefaktor, der mit einem verringerten Gesamtüberleben assoziiert ist (18). Zusätzlich beeinflussen weitere Faktoren, wie das vermehrte Auftreten von Komorbiditäten (diabetisches Spätsyndrom, Leber- und Nierenerkrankungen oder Herzinsuffizienz), Kontraindikationen gegen intensive Chemotherapien sowie ein schlechterer allgemeiner Gesundheitszustand (gemessen anhand des Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG PS]), die Prognose älterer Patienten negativ (3, 17, 18).

Im Hinblick auf krankheitsspezifische Faktoren haben molekulare bzw. zytogenetische Veränderungen den stärksten Einfluss auf die Prognose (3). Diese werden nach der European LeukemiaNet (ELN)-Klassifikation von 2017 anhand spezifischer genetischer Anomalien (chromosomal sowie molekulargenetisch) in drei Risikokategorien nach günstiger, intermediärer und ungünstiger Prognose eingeteilt (siehe Tabelle 3-4) (2).

Tabelle 3-4: Risikostratifizierung der AML gemäß ELN 2017

Risiko-kategorie	Genetische Anomalie
Günstig	Zytogenetisch t(8;21) (q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16) (p13.1;q22) oder t(16;16) (p13.1;q22); <i>CBFB-MYH1</i>
	Molekular Mutiertes <i>NPM1</i> ohne <i>FLT3-ITD</i> (normaler Karyotyp) oder mit <i>FLT3-ITD</i> ^{niedrig a} Biallelisch mutiertes <i>CEBPA</i> (normaler Karyotyp)
Intermediär	Zytogenetisch t(9;11) (q22;q22); <i>MLLT3-KMT2A</i> ^b Zytogenetische Aberrationen, die nicht als günstig oder ungünstig eingestuft werden
	Molekular Mutiertes <i>NPM1</i> mit <i>FLT3-ITD</i> ^{hoch a} Wildtyp- <i>NPM1</i> ohne <i>FLT3-ITD</i> (normaler Karyotyp) oder mit <i>FLT3-ITD</i> ^{niedrig a} (mit oder ohne ungünstige genetische Aberrationen)
Ungünstig	Zytogenetisch t(6;9) (p23; q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11) (v;q23); <i>MLL</i> -Genumlagerung t(9;22) (q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3) (q21;q26.2) oder t(3;3) (q21;q26.2); <i>GATA2</i> , <i>MECOM (EV11)</i> -5 oder del(5q); -7; -17/abnl(17p) Komplexer Karyotyp (≥ 3 Aberrationen ^c) Monosomaler Karyotyp (eine Monosomie, assoziiert mit mindestens einer weiteren Monosomie oder einer anderen strukturellen, chromosomalen Aberration [außer <i>CBF-AML</i>])
	Molekular Wildtyp- <i>NPM1</i> mit <i>FLT3-ITD</i> ^{hoch a} Mutiertes <i>RUNX1</i> ^d Mutiertes <i>ASXL1</i> ^d Mutiertes <i>TP53</i>
<p>a: <i>FLT3-ITD</i>^{niedrig} = Mutant-Wildtyp-Allel-Quotient < 0,5; <i>FLT3-ITD</i>^{hoch} = Mutant-Wildtyp-Allel-Quotient ≥ 0,5.</p> <p>b: in Anwesenheit seltenerer als ungünstig eingestufte Aberrationen „sticht“ die t(9;11), d. h. sie gibt den Ausschlag für eine Einstufung in die intermediäre Risikogruppe</p> <p>c: nur zutreffend, wenn nicht gleichzeitig eine der WHO-definierten AML-typischen Aberrationen vorliegt (d. h. t(8;21), inv(16) oder t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) or t(3;3); AML mit <i>BCR-ABL1</i>)</p> <p>d: nur als ungünstig einzustufen, wenn keine als günstig eingestufte Aberrationen vorliegen, d. h. in Anwesenheit günstiger Veränderungen geben diese den Ausschlag für eine Einstufung in die günstige Risikogruppe</p> <p>Quelle: (2, 3)</p> <p>abnl(): Abnormal; AML: Akute myeloische Leukämie; <i>ASXL1</i>: Additional Sex combs Like 1 (Gen); <i>BCR-ABL1</i>: B-Zell-Rezeptor und Tyrosinkinase ABL1 (Fusionsgen); <i>CBF</i>: Core-Binding Factor (Gen); <i>CBFB-MYH11</i>: Core-Binding Factor subunit Beta und Myosin-11 (Fusionsgen); <i>CEBPA</i>: CCAAT/ Enhancer-Bindeprotein alpha (Gen); del(): Deletion; <i>DEK-NUP214</i>: DEK-Onkogen und Nucleoporin 214 (Fusionsgen); <i>FLT3</i>: Fms-Like Tyrosine kinase 3 (Gen); <i>GATA2</i>: GATA Bindeprotein 2 (Gen); inv(): Inversion; ITD: Interne Tandemduplikation; <i>KMT2A</i>: Histone-lysine N-methyltransferase 2A (Gen); <i>MECOM</i>: MDS1 and EV11 Complex Locus (Gen); <i>MLLT3-KMT2A</i>: Myeloid/Lymphoid or Mixed-Lineage Leukemia Translocated to Chromosome 3 Protein und Histone-lysine N-methyltransferase 2A (Fusionsgen); <i>NPM1</i>: Nucleophosmin (Gen); p: Genlocus im kurzen Chromosomenarm; q: Genlocus im langen Chromosomenarm; <i>RUNX1</i>: Runt-related Transcription Factor 1 (Gen); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>: <i>RUNX1</i> und <i>RUNX1</i> Translocation Partner 1 (Fusionsgen); t(): Translokation; <i>TP53</i>: Tumor protein p53 (Gen); WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>	

Therapie

Aufgrund der schnellen Progredienz der Erkrankung sollte nach Diagnosesicherung schnellstmöglich mit der Therapie begonnen werden (4), welche an einem hämatologisch-onkologischen Zentrum durchgeführt werden sollte (3). Außerdem sollte aufgrund der schlechten Prognose und der derzeit verfügbaren Therapieoptionen die Teilnahme an einer Therapiestudie in Betracht gezogen werden.

Die aktuellen therapeutischen Optionen für AML-Patienten richten sich einerseits nach dem Subtyp und der Genetik der Erkrankung, andererseits nach dem Allgemeinzustand, den Komorbiditäten und dem biologischen Alter des Patienten. Als Therapieformen stehen eine intensive, kurativ intendierte Chemotherapie mit Ziel des kompletten Ansprechens (CR) und anschließender Stammzelltransplantation oder eine palliative nicht kurativ intendierte Chemotherapie mit Ziel der Lebensverlängerung bei möglichst guter Lebensqualität mit wenig Einschränkungen durch Nebenwirkungen zur Verfügung.

Die intensive kurativ intendierte Therapie der AML besteht allgemein aus der Induktionschemotherapie mit dem Ziel des CR und der darauf aufbauenden Konsolidierungs- oder Postremissionstherapie zur langfristigen Erhaltung des CR (2, 3). Das CR ist definiert als Reduktion der Myeloblasten im Knochenmark auf unter 5 % (2, 3). Die Standard-Induktionschemotherapie (allgemein bezeichnet als 7+3-Schema) beinhaltet die Kombination aus der dreitägigen Gabe eines Anthrazyklins/ Anthracendions (z. B. Daunorubicin 60 mg/m², Idarubicin 10–12 mg/m² oder Mitoxantron 10–12 mg/m²) und 7 Tage Cytarabin (100–200 mg/m²/d kontinuierlich) (2, 3). Die Konsolidierungstherapie kann grundsätzlich durch eine intensive Chemotherapie, eine allogene Blutstammzelltransplantation oder eine Sequenz von beiden erfolgen (2, 3). Diese Form der Therapie kommt in der Regel nur für Patienten infrage, die ein biologisches Alter bis maximal 75 Jahre haben, gute körperliche Fitness besitzen und keine oder wenige Komorbiditäten aufweisen (2, 3). Allerdings sollten auch bei Patienten mit einem biologischen Alter über 65 Jahren mit keinen oder wenigen Komorbiditäten die Chancen und Risiken einer intensiven Chemotherapie sorgfältig abgewogen werden, da sowohl Remissionsraten als auch Langzeitremissionen mit zunehmendem Alter abnehmen und gleichzeitig das Risiko therapieassoziierter Komplikationen steigt. Weiterhin stehen für die intensive, kurativ intendierte Therapie der AML neue Therapien wie Gemtuzumab Ozogamicin und Midostaurin, beide in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin, sowie auch liposomales Daunorubicin und Cytarabin zur Verfügung (2, 3).

Die nicht intensive Therapieform wird häufig bei älteren Patienten mit einem biologischen Alter ab 75 Jahren und/ oder mit signifikanten Komorbiditäten, wie diabetischem Spätsyndrom, Leber- oder Nierenerkrankungen, Herzinsuffizienz (Ejektionsfraktion <30 %), ECOG \geq 3 oder geringen Heilungschancen auf Grund ungünstiger Zytogenetik durchgeführt (3). Bei diesen Patienten steht angesichts hoher Toxizität der Chemotherapie und damit verbundener Frühsterblichkeit und nur einer geringen Chance (nur etwa 10 %) auf eine Langzeitremission die Lebensverlängerung im Vordergrund der Therapie (3, 19). Weitere Entscheidungskriterien für eine nicht intensive Therapieform sind die Ablehnung einer intensiven Chemotherapie oder eine ungünstige soziale Situation des Patienten (3). Gemäß den Leitlinien der Deutschen

Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), des ELN und der European Society for Medical Oncology (ESMO) beinhalten die Therapieoptionen eine dosisreduzierte Chemotherapie mit LDAC oder hypomethylierenden Substanzen (HMA) wie Azacitidin oder Decitabin (2, 3, 20). Sowohl für LDAC als auch für HMA wurde eine gute Verträglichkeit und vergleichbare Remissionsraten von 15-30 % in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesen (21-24). 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 (3). Außerdem wird das derzeit noch nicht zugelassene Venetoclax in Kombination mit HMA oder LDAC in der therapeutischen Praxis angewendet (3).

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß der Indikation und der Fachinformation ist Glasdegib in Kombination mit LDAC zugelassen für die Therapie erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen.

Für die Behandlung mit Glasdegib kommen somit Patienten infrage, die aufgrund ihres biologischen Alters (≥ 75 Jahre), signifikanter Komorbiditäten und/ oder eines schlechten physischen Allgemeinzustands nicht von einer Behandlung in Form einer intensiven Chemotherapie profitieren.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und deren Herleitung, basierend auf der Inzidenz der Grunderkrankung, wird in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 dargestellt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

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, indiziert (25) und wurde am 16.10.2017 als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ausgewiesen (Orphan Designation, EU/3/17/1923) (26, 27). 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 und alternativen Therapieoptionen im zugrundeliegenden Indikationsgebiet (26, 27).

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.

Derzeitiger Therapiestandard, sowohl in Deutschland als auch international, ist die Standard-Induktionschemotherapie nach dem 7+3-Schema (siehe Abschnitt 3.2.1, Abschnitt Therapie). Mit dieser Therapie erreichen allerdings nur etwa 70 % der jüngeren AML-Patienten ein CR und weniger als 40 % hiervon erzielen ein Langzeitüberleben von mindestens 5 Jahren. Die entsprechenden Raten bei älteren Patienten, die einen guten Allgemeinzustand aufweisen und so für den Erhalt der Induktionschemotherapie infrage kommen, liegen bei 40–60 % (Erreichen eines CR) und 10–20 % (Langzeitüberleben von mindestens 5 Jahren) (28, 29). Patienten, die aufgrund ihres biologischen Alters (≥ 75 Jahre), signifikanter Komorbiditäten und/ oder eines schlechten physischen Allgemeinzustands nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen oder eine solche nicht wünschen, haben eine noch deutlich schlechtere Prognose (30, 31). Die therapeutischen Optionen beschränken sich, wie in Abschnitt 3.2.1 genannt, auf nicht intensive Therapieformen, wie die Gabe von LDAC oder HMA. Darüber hinaus gibt es bisher nur nicht zugelassene Therapien wie Venetoclax, in Kombination mit HMA oder LDAC, die in der derzeitigen Versorgung Anwendung finden.

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 (21). Weder Azacitidin noch Decitabin konnten gegenüber LDAC als Monotherapie einen statistisch signifikanten Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben zeigen (24).

Für AML-Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen, besteht ein klarer Mangel an effektiven Therapieoptionen, die das Gesamtüberleben verlängern (32). 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte

beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Bei der AML handelt es sich um eine seltene Erkrankung, die bei ca. 3–4 von 100.000 Einwohnern in Deutschland auftritt (3). Die AML betrifft etwa 23 % aller in Deutschland neu diagnostizierten Leukämieformen, bzw. 80 % aller akuten Leukämieformen (33, 34). Männer sind häufiger von einer AML betroffen als Frauen (siehe auch Abbildung 3-3) (34, 35). Das Risiko an einer AML zu erkranken, steigt bei Erwachsenen mit zunehmendem Alter an (siehe Abbildung 3-3).

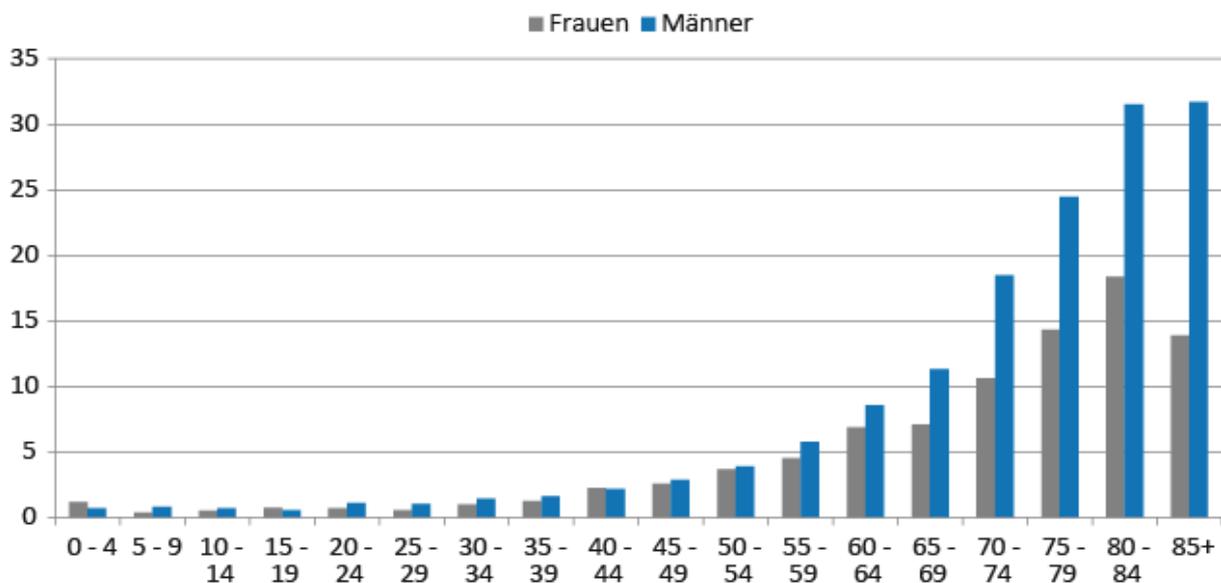


Abbildung 3-3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten für AML in Deutschland nach Geschlecht (ausgewählte Register, 2011–2013)
Angabe je 100.000 Personen/ Jahr; modifiziert nach (34).
AML: Akute myeloische Leukämie

Die bundesweite Inzidenz der Leukämien (ICD-10 C91-C95) wird vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) auf Basis der epidemiologischen Daten aus den regionalen Krebsregistern erfasst. Eine vollständige Datenerfassung ist allerdings nicht für alle Bundesländer gegeben, die deutschlandweite Inzidenz wird daher durch das ZfKD geschätzt (36). Dadurch sind die Angaben mit Unsicherheiten behaftet.

Im Folgenden wird die Anzahl der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen, schrittweise hergeleitet:

1. Anzahl erwachsener Patienten, die von einer AML betroffen sind,
2. Anteil der Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen.

Die Zielpopulation von Glasdegib umfasst entsprechend der Angaben in der Fachinformation erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen (25). Es kann annähernd angenommen werden, dass die Anzahl der inzidenten Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter AML aufgrund der hohen Mortalitätsrate der prävalenten Patientenanzahl entspricht, da die Erkrankung ohne Behandlung innerhalb kürzester Zeit zum Tod führt (1, 9) und Patienten nach Behandlung per definitionem nicht mehr unter einer nicht vorbehandelten, neu diagnostizierten AML leiden.

Die Werte der einzelnen Berechnungsschritte wurden zur besseren Übersichtlichkeit gerundet angegeben. Aus diesem Grund kann teilweise die Summe von den Einzelergebnissen abweichen.

1. Anzahl erwachsener Patienten, die von einer AML betroffen sind

Um die Anzahl erwachsener Patienten, die von einer AML betroffen sind, zu ermitteln, wurde eine Datenbankabfrage beim ZfKD durchgeführt. Dort ist allerdings die direkte Abfrage der Inzidenz der AML (ICD-10 C92.0) nicht mehr möglich. Für die Berechnung wurden daher die Fallzahlen der Patienten, die mit einer Leukämie (ICD-10 C91-C95) diagnostiziert wurden, herangezogen. Für das aktuellste Bezugsjahr 2016 ergeben sich bei der Datenbankabfrage 13.912 Patienten, die an einer Leukämie (ICD-10 C91-95) erkrankt sind (6.012 Frauen und 7.900 Männer).

Anschließend wurden die Anteile der AML, wie sie in der vom ZfKD und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) gemeinsam verfassten Publikation „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ berichtet sind, auf die Anzahl der gesamten Leukämie-Patienten umgelegt ((33), siehe auch Excel-Datei zur Berechnung der Patientenzahlen (35)). Gemäß der Publikation „Krebs in Deutschland“ beträgt der Anteil der AML an den Neuerkrankungen der Leukämien für die Jahre 2015 und 2016 bei Frauen 25 % und bei Männern 22 % (33). Somit waren im Jahr 2016 insgesamt 3.241 Patienten von einer AML betroffen, mit 1.503 neu erkrankten Frauen und 1.738 neu erkrankten Männern (35).

Glasdegib ist für die Behandlung erwachsener AML-Patienten zugelassen, weswegen auch nur diese Teil der Zielpopulation sind. Da die Datenbankabfrage des ZfKD nur die Altersgruppen 15-19 Jahre und 20 -24 Jahre berichtet, ergibt sich hier eine leichte Unsicherheit. Für das Jahr 2016 sind 112 von insgesamt 13.912 Patienten zwischen 15 und 19 Jahren mit Leukämien (ICD-10 C91-C95) registriert, sodass hier alle Patienten zwischen 15 und 19 Jahren herangezogen werden – unter der Annahme einer leichten Überschätzung der Zielpopulation (35, 37). Dieser Vorgehensweise stimmte auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) im Rahmen der Nutzenbewertungen für liposomales Daunorubicin und Cytarabin zu (38).

Um folglich die Anzahl der erwachsenen AML-Patienten zu berechnen, wurde die Publikation von Kraywinkel et al herangezogen (34). Dort wird ein Anteil von 98,18 % erwachsener AML-Patienten berichtet (siehe auch Excel-Datei zur Berechnung der Patientenzahlen (35)). Damit ergibt sich für die AML eine Inzidenz von 3.182 erwachsenen Patienten für das Jahr 2016.

Um den Unsicherheiten, die sich bei der Berechnung der Inzidenz erwachsener AML-Patienten ergeben, Rechnung zu tragen, wurde ein Clopper-Pearson-Intervall bestimmt. Dieses Intervall gibt die untere und obere Spanne zu einem Konfidenzniveau von 95 % an. Die Berechnung erfolgte unter Berücksichtigung aktuellster Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamts (Destatis) (Datenstand 30.09.2019). Insgesamt betrug die deutsche Gesamtbevölkerung 83.149.000 Einwohner im Jahr 2019 gemäß den Angaben des Destatis (39). Damit ergibt sich nach der Anwendung eines 95%-Konfidenzintervalls nach Clopper-Pearson eine Spanne von 3.072–3.295 erwachsenen AML-Patienten (35).

2. Anteil der Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen

Um den Anteil der Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen, zu ermitteln, wurde auf eine Publikation der Registerstudie AMLSG BiO mit 3.525 erwachsenen, neu diagnostizierten AML-Patienten aus Deutschland und Österreich, die zwischen Januar 2012 und Dezember 2014 eingeschlossen wurden, zurückgegriffen (40). In der genannten Studie wurden 71,12 % der Patienten mit einer intensiven Chemotherapie behandelt. Dieser Anteil wird in der Größenordnung auch durch internationale Daten gestützt. In einer französischen Studie wurden Risikofaktoren, die als Entscheidungskriterien für die Behandlung mit intensiver Chemotherapie herangezogen werden sollten, bestimmt. 416 ältere Patienten, die für die ALFA-9803-Studie rekrutiert wurden, wurden gemäß der Risikofaktoren Hochrisiko-Zytogenetik und/ oder des Vorhandenseins mindestens 2 der Risikofaktoren Alter ≥ 75 Jahre, ECOG PS ≥ 2 und Anzahl der weißen Blutkörperchen $\geq 50 \times 10^9/l$ klassifiziert. Basierend auf diesen Entscheidungskriterien wurden 100 der 416 Patienten als für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet angesehen. Dies entspricht 24 % der Patienten (41). Weiterhin berichtet ein schwedisches Register, das zwischen den Jahren 1997 und 2005 insgesamt 2.767 Patienten einschloss, dass 61,98 % der Patienten mit einer Standard-Induktionschemotherapie behandelt wurden (42). Die ca. 29 % der Patienten der deutschen Registerstudie, die als nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet angesehen wurden, liegen also innerhalb der Spanne internationaler Studien aus Frankreich und Schweden von 24 % bis 38 % der Patienten. Da der deutsche Versorgungskontext durch die AMLSG BiO-Studie widerspiegelt wird, wird der dort ermittelte Wert im Folgenden zur Berechnung des Anteils der Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen, herangezogen.

Die Zahl der neu diagnostizierten AML-Patienten aus Schritt 1 verringert sich somit um ca. 71 %. Es verbleiben somit 887–951 erwachsene Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen.

Die Aufteilung der Patienten mit de novo bzw. sekundärer AML wird ebenfalls in der genannten deutschen Registerstudie AMLSG BiO berichtet: während 82,1 % der Patienten an einer de novo AML leiden, wurden entsprechend 17,9 % mit einer sekundären AML diagnostiziert (40). Dementsprechend sind von 887–951 erwachsenen Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen, 728–781 Patienten von einer de novo AML und 159–170 Patienten von einer sekundären AML betroffen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Angaben zur Verteilung der verschiedenen Leukämieformen an allen Neuerkrankungen der ICD-10 Codes C91-C95 sind ab dem Jahr 2007 verfügbar (siehe Tabelle 3-5, (33, 43-46)). Aus diesen Angaben zum Anteil der AML wurde der Mittelwert gebildet, um etwaige Unsicherheiten zu reduzieren.

Tabelle 3-5: Anteile der AML an allen Leukämie-Neuerkrankungen gemäß der Publikation Krebs in Deutschland des jeweiligen Jahres

Anteile der AML nach „Krebs in Deutschland“	2007/ 2008	2009/ 2010	2011/ 2012	2013/ 2014	2015/ 2016	Mittelwert
Weibliche Patienten	29 %	30 %	23 %	22 %	25 %	25,8 %
Männliche Patienten	25 %	24 %	20 %	19 %	22 %	22 %
Quelle: (33, 43-46) AML: Akute myeloische Leukämie						

Aus den zugehörigen Angaben zu Leukämie-Neuerkrankungen (ICD-10 C91-C95) der zuletzt verfügbaren 10 Jahre des ZfKD (Jahre 2007–2016) wurden schließlich – analog zum Vorgehen im Abschnitt „Anzahl erwachsener Patienten, die von einer AML betroffen sind“ – die Fallzahlen zur Inzidenz der AML erwachsener Patienten der Jahre 2007–2016 berechnet. Es ist ersichtlich, dass sich die Fallzahlen der Neuerkrankungen für AML-Patienten auf gleichbleibendem Niveau befanden (siehe Abbildung 3-4).

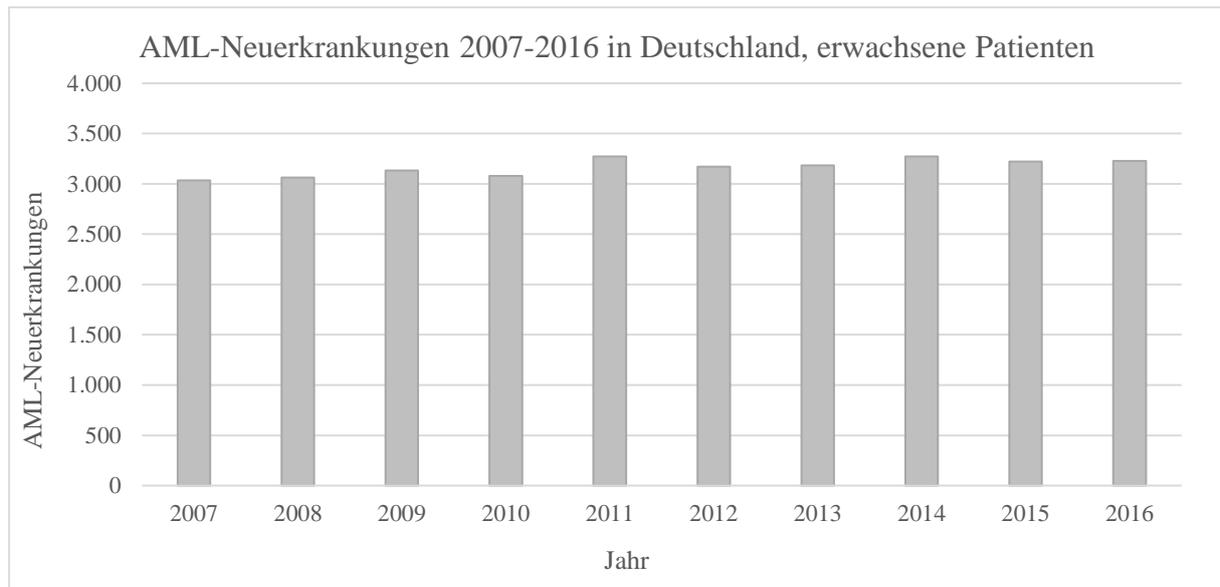


Abbildung 3-4: AML-Neuerkrankungen der Jahre 2007-2016 in Deutschland, erwachsene Patienten.

Quelle: (33-35, 37, 43-46)

AML: Akute myeloische Leukämie

Basierend auf diesen Angaben wurde anhand linearer Regression eine Tendenz für die Entwicklung der AML-Neuerkrankungen erwachsener Patienten in den kommenden Jahren abgeschätzt (siehe Tabelle 3-6 und (35)).

Tabelle 3-6: Entwicklung der AML-Neuerkrankungen in den Jahren 2010–2025, erwachsene Patienten

Jahr ^a	Anzahl der Patienten		
	weiblich	männlich	gesamt
2010	1.454	1.625	3.078
2011	1.579	1.692	3.271
2012	1.500	1.672	3.173
2013	1.494	1.691	3.185
2014	1.545	1.728	3.273
2015	1.531	1.690	3.222
2016	1.522	1.708	3.230
2017	1.539	1.755	3.293
2018	1.543	1.773	3.316
2019	1.548	1.791	3.339
2020	1.553	1.809	3.362
2021	1.558	1.827	3.385
2022	1.563	1.845	3.408

Jahr ^a	Anzahl der Patienten		
	weiblich	männlich	gesamt
2023	1.568	1.863	3.431
2024	1.573	1.881	3.454
2025	1.578	1.899	3.477

Quellen: (33-35, 37, 43-46)
a: Dargestellt sind nur Werte ab 2010. In die lineare Regression zur Abschätzung der Fallzahlen für die Jahre 2017-2025 wurden die ab dem Jahr 2007 verfügbaren Werte zu den Fallzahlen der Leukämie-Neuerkrankungen (ICD-10 C91-C95) aus dem ZfKD herangezogen (37). Für die Berechnung der Fallzahlen der Inzidenz der AML erwachsener Patienten wurde zunächst der Mittelwert der Anteile der AML aus den Publikationen „Krebs in Deutschland“ zu den Jahren 2007-2016 verwendet (33, 43-46). Die geschlechtsspezifischen Anteile erwachsener Patienten stammen aus der Publikation Kraywinkel et al (34) (siehe auch (35)).
Die einzelnen Werte der Prognose (kursiv) sind gerundet.
AML: Akute myeloische Leukämie; ICD-10: International Classification of Diseases Version 10; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

Somit sind keine signifikanten Veränderungen, höchstens ein leichter auf dem demografischen Wandel beruhender Anstieg der AML-Neuerkrankungen in den nächsten Jahren zu erwarten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6. Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Glasdegib in Kombination mit LDAC ^a	887–951	780–836 (Anteil GKV: 87,9 % (47))
<p>a: Die Therapie mit Glasdegib in Kombination mit LDAC ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen, erfolgte anhand der im Abschnitt 3.2.3 dargestellten Methodik unter Verwendung der Daten des ZfKD, des Robert Koch-Instituts (RKI), des Destatis und der Literaturangaben zum Anteil der Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen.

Um die für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) relevante Zielpopulation zu bestimmen, wurden von den etwa 887–951 Patienten der Zielpopulation von Glasdegib noch der Anteil der Patienten bestimmt, die im Rahmen der GKV versichert sind. Das Bundesministerium für Gesundheit gibt in der aktuellen Veröffentlichung von „Kennzahlen und Faustformeln zur GKV“ eine Zahl von 73.053.000 Versicherten im Jahr 2019 (Stand: März 2020) an (47). Angerechnet auf eine Gesamtbevölkerung in Deutschland von 83.149.000 mit Stand 30.9.2019 resultiert daraus ein Anteil von 87,9 % an GKV-Versicherten (39). Dieser Anteil an GKV-Versicherten wird auch in der Zielpopulation angenommen.

Daher ist abschließend davon auszugehen, dass sich die GKV-Zielpopulation 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, in Deutschland auf ca. 780–836 GKV-Patienten beläuft.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Glasdegib in Kombination mit LDAC	Erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen	beträchtlich	780–836
Quelle: (25) AML: Akute myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergibt sich aus den unter den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 aufgeführten Berechnungen zur Herleitung der Patientenpopulation gemäß der Zulassung von Glasdegib in Kombination mit LDAC (25). Die Zielpopulation entspricht dabei der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb das in Modul 4, Abschnitt 4.4.3 angegebene Ausmaß des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gilt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode

der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Darstellung der Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden Empfehlungen, Fachliteratur und Übersichtsarbeiten zu Entstehung, Verlauf, Diagnostik und Therapie der AML aus orientierenden nichtsystematischen Suchen zu einzelnen Fragestellungen herangezogen.

Zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation gibt es für Deutschland keine öffentlich verfügbaren Daten. Für die Darstellung und Berechnung der epidemiologischen Daten und zur Identifikation der GKV-Zielpopulation wurden deshalb Angaben der Fachinformation von Glasdegib sowie die Informationen des ZfKD, des RKI, des Destatis, sowie relevante Primär- bzw. Sekundärliteratur herangezogen.

Als Quelle für Angaben zur Gesamtbevölkerung und zur Anzahl der gesetzlich Krankenversicherten wurden veröffentlichte Statistiken des Destatis sowie des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Deschler B, Lubbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006;107(9):2099-107.
2. 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.
3. 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.
4. Kompetenznetz Leukämien. Akute myeloische Leukämie (AML). 2017. Verfügbar unter: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/aml/>. [Zugriff am: 05.05.2020]
5. Fircanis S, Merriam P, Khan N, Castillo JJ. The relation between cigarette smoking and risk of acute myeloid leukemia: an updated meta-analysis of epidemiological studies. *American journal of hematology*. 2014;89(8):E125-32.
6. Estey E, Dohner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2006;368(9550):1894-907.
7. Häggström M. Medical gallery of Mikael Häggström 2014. Used with permission. *WikiJournal of Medicine* 1 (2),. 2014.
8. Kumar CC. Genetic abnormalities and challenges in the treatment of acute myeloid leukemia. *Genes Cancer*. 2011;2(2):95-107.
9. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J*. 2016;6(7):e441-e.
10. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(24):4642-9.
11. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
12. 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.
13. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-51.
14. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *British journal of haematology*. 1976;33(4):451-8.
15. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of

- the French-American-British Cooperative Group. *Annals of internal medicine*. 1985;103(4):620-5.
16. Liersch R, Muller-Tidow C, Berdel WE, Krug U. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults--biological significance and clinical use. *British journal of haematology*. 2014;165(1):17-38.
 17. Ossenkoppele G, Löwenberg B. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;125(5):767-74.
 18. Pollyea DA, Kohrt HE, Medeiros BC. Acute myeloid leukaemia in the elderly: a review. *British journal of haematology*. 2011;152(5):524-42.
 19. 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.
 20. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2670-7.
 24. 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.
 25. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Daurismo® (Glasdegib) 25/100 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2020.
 26. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Public summary of opinion on orphan designation. EMA/623187/2017. 2018.
 27. 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.
 28. Burnett AK. Treatment of acute myeloid leukemia: are we making progress? *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2012;2012:1-6.
 29. Krug U, Buchner T, Berdel WE, Muller-Tidow C. The treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Deutsches Arzteblatt international*. 2011;108(51-52):863-70.
 30. Lowenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, Jehn U, Abels J, Debusscher L, et al. On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for

- Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1989;7(9):1268-74.
31. Pant M, Bhatt VR. Early mortality and survival in older adults with acute myeloid leukemia. International journal of hematologic oncology. 2017;6(3):61-3.
 32. Aberger F, Hutterer E, Sternberg C, Del Burgo PJ, Hartmann TN. Acute myeloid leukemia - strategies and challenges for targeting oncogenic Hedgehog/GLI signaling. Cell communication and signaling : CCS. 2017;15(1):8.
 33. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019 (12. Ausgabe).
 34. Kraywinkel K, Spix C. Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland. Der Onkologe. 2017;23(7):499-503.
 35. PFIZER Deutschland GmbH. Exceldatei zur Berechnung der Patientenzahlen. 2020.
 36. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Inzidenzschätzung. 2020. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Inzidenzschaeztung/inzidenzschaeztung_node.html. [Zugriff am: 06.04.2020]
 37. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage Inzidenz Leukämien (C91-C95), Jahre 2015-2016, getrennt nach Geschlecht. 2020. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. [Zugriff am: 05.05.2020]
 38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Liposomales Daunorubicin und Cytarabin (akute myeloische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V - Stand 20.12.2018.
 39. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit - Stand: 30.09.2019.
 40. Nagel G, Weber D, Fromm E, Erhardt S, Lubbert M, Fiedler W, et al. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO). Annals of hematology. 2017;96(12):1993-2003.
 41. Malfuson JV, Etienne A, Turlure P, de Revel T, Thomas X, Contentin N, et al. Risk factors and decision criteria for intensive chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia. Haematologica. 2008;93(12):1806-13.
 42. 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.
 43. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland 2009/2010. 2013 (9. Ausgabe).
 44. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015 (10. Ausgabe).
 45. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland 2007/2008. 2012 (8. Ausgabe).
 46. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 2017 (11. Ausgabe).
 47. 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.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Glasdegib Kombinationstherapie mit LDAC	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen	kontinuierlich, 1-mal täglich, 1 Filmtablette oral	365	1
LDAC als Kombinationspartner von Glasdegib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen	in Zyklen, 2-mal täglich, subkutan, Injektion an Tag 1-10 eines 28-Tageszyklus	26 ^a	10
zVT ^b	nicht zutreffend			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Es fallen 13 Behandlungen pro Patient pro Jahr an; die Behandlung erfolgt zweimal täglich. Entsprechend fallen insgesamt 26 Behandlungen pro Patient pro Jahr an.</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. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben für Glasdegib wurden der aktuell gültigen Fachinformation entnommen (1).

LDAC

Die empfohlene Dosierung von LDAC ist den aktuellen Empfehlungen der ELN-Leitlinie zur Behandlung der AML entnommen (2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Glasdegib Kombinationstherapie mit LDAC	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen	kontinuierlich, 1-mal täglich, 1 Filmtablette oral	365
LDAC als Kombinationspartner von Glasdegib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen	in Zyklen, 2-mal täglich, subkutan, Injektion an Tag 1-10 eines 28-Tageszyklus	130
zVT ^a	nicht zutreffend		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: 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. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Glasdegib Kombinations-therapie mit LDAC	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktions-chemotherapie infrage kommen	365	100 mg (1-mal täglich)	36.500 mg
LDAC als Kombinations-partner von Glasdegib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktions-chemotherapie infrage kommen	130	20 mg (2-mal täglich)	5.200 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
zVT ^a	nicht zutreffend			
<p>a: 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. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Als Grundlage für die Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel dienen die offiziellen Angaben zur empfohlenen Dosierung in den jeweiligen aktuell gültigen Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel, bzw. der aktuell gültigen Leitlinie der ELN für Cytarabin (1, 2). Die Behandlungstage pro Patient wurden anhand der angenommenen Therapiedauer von einem Jahr abgeleitet.

Glasdegib

Entsprechend den Angaben der Fachinformation wird Glasdegib in einer Dosis von 100 mg einmal täglich oral eingenommen.

Bei einer Therapiedauer von 365 Behandlungstagen ergibt sich somit eine Jahresdosis von 365 Tagen x 100 mg = 36.500 mg.

LDAC

Die empfohlene Dosierung von LDAC, 20 mg zweimal täglich subkutan injiziert, täglich über 10 Tage gefolgt von einer Behandlungspause von 18 Tagen (28-tägiger Behandlungszyklus) ist den aktuellen Empfehlungen der ELN-Leitlinie zur Behandlung der AML entnommen (2).

Bei 130 Behandlungstagen pro Jahr und einer zweimal täglichen Einnahme ergibt sich somit eine Jahresdosis von 130 Tage x 2 x 20 mg = 5.200 mg.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Glasdegib Kombinationstherapie mit LDAC	13.776,64 € Packung (30 x 100 mg Filmtabletten)	13.774, 87 €(1,77 €)
LDAC als Kombinationspartner von Glasdegib	15,58 € Packung (100 mg/ml Injektionslösung)	13,59 €(1,77 €; 0,22 €)
zVT ^c	nicht zutreffend	
<p>a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenabschlag von 1,77 € Arzneimittel)</p> <p>b: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel)</p> <p>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. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung per definitionem auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Genereller Hinweis: Im Rahmen des Konjunkturpaketes der Bundesregierung hat das Bundeskabinett die befristete Senkung der Mehrwertsteuer beschlossen. Demnach wird die Mehrwertsteuer im befristeten Zeitraum von 01.07.2020 bis 31.12.2020 von 19 % auf 16 % abgesenkt. Für die vorliegende Darstellung der Arzneimittelkosten des zu bewertenden

Arzneimittels wird der übliche Mehrwertsteuersatz von 19 % herangezogen. Auf eine Verwendung des temporären Mehrwertsteuersatzes von 16 % wird verzichtet, da dieser zum Zeitpunkt des G-BA Beschlusses nicht mehr relevant sein wird.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Den Kostenberechnungen wurde der Apothekenabgabepreis und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V zugrunde gelegt. Die Angaben von Cytarabin beruhen auf den Arzneimittelpreisen in der Lauer-Taxe mit dem Stand vom 15. Juni 2020 (www.lauer-fischer.de). Die jeweiligen Abschläge wurden ebenfalls den Einträgen in der Lauer-Taxe entnommen.

Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte wurden berücksichtigt:

- Apothekenabschlag nach § 130 Absatz 1 SGB V,
- Herstellerrabatt nach § 130a Absatz 1.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede

zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Glasdegib Kombinationstherapie mit LDAC	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen	keine ^a	keine ^a	keine ^a
LDAC als Kombinationspartner von Glasdegib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen	keine ^a	keine ^a	keine ^a
zVT ^b	Nicht zutreffend			
<p>a: Es fallen keine Zusatzleistungen an, die regelhaft von den Zusatzleistungen der restlichen Behandlungen abweichen.</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. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Glasdegib in Kombination mit LDAC

Es fallen allein durch die Gabe von Glasdegib in Kombination mit LDAC keine weiteren Kosten an, neben den Kosten, die regelhaft für die Therapie und Diagnostik im Therapiegebiet der AML entstehen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Glasdegib Kombinationstherapie mit LDAC	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen	keine ^a	keine ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
LDAC als Kombinationspartner von Glasdegib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen	keine ^a	keine ^a
zVT ^b	nicht zutreffend		
<p>a: Es fallen keine Zusatzleistungen an, die regelhaft von den Zusatzleistungen der restlichen Behandlungen abweichen.</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. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Glasdegib Kombinations-therapie mit LDAC	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen	167.594,25 €	keine	keine	167.594,25 €
LDAC als Kombinationspartner von Glasdegib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen	1.766,70 €	keine	keine	1.766,70 €
zVT ^a	nicht zutreffend				
<p>a: 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. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Siehe auch (3).</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

Tabelle 3-17: Behandlungskosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der medianen Behandlungsdauer in der Studie B1371003

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Mediane Behandlungsdauer der Studie B1371003	Therapiekosten pro Patient in Euro gemäß der medianen Behandlungsdauer
Glasdegib Kombinations-therapie mit LDAC	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen	167.594,25 €	83 Tage ^a	38.546,68 €
LDAC als Kombinationspartner von Glasdegib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen	1.766,70 €		406,34 €
a: siehe hierzu Modul 4. Dargestellt ist die mediane Behandlungsdauer der Patienten im Glasdegib + LDAC-Arm der Studie B1371003 AML: Akute myeloische Leukämie; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin				

Erläuterung der Berechnung

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient ist in der folgenden Tabelle detailliert beschrieben (Tabelle 3-18). Die Jahrestherapiekosten ergeben sich aus den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe Tabelle 3-12) gemäß des in Tabelle 3-11 dargestellten Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient. Bei der Berechnung des Verbrauchs wird dem Vorgehen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gefolgt und eventuell entstehender Verwurf miteinbezogen. Da bei Glasdegib von einer kontinuierlichen Einnahme der Tabletten ausgegangen wird, führt eine Betrachtung auf Basis vollständiger Packungen zur Berechnung der Arzneimittelkosten von Glasdegib zur Überschätzung der Jahrestherapiekosten. Deshalb eignet sich eine standardisierte Kostenerhebung auf Packungsebene für Glasdegib nicht. Für die Darstellung der tatsächlich anfallenden Therapiekosten pro Patient pro Jahr wurde auf die Kosten pro Tablette in der kostengünstigsten Packungsgröße Bezug genommen.

Die Werte der einzelnen Berechnungsschritte wurden zur besseren Übersichtlichkeit gerundet angegeben. Aus diesem Grund kann teilweise die Summe von den Einzelergebnissen abweichen.

In Anbetracht der Tatsache, dass AML-Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen, in der Regel weit kürzer als ein Jahr behandelt

werden, werden zusätzlich die Therapiekosten unter Berücksichtigung der medianen Behandlungsdauer des Glasdegib + LDAC-Arms der Studie B1371003 dargestellt (siehe Tabelle 3-17). In der für das vorliegende Dossier relevanten Studie betrug die mediane Behandlungsdauer für Patienten unter Glasdegib + LDAC 83 Tage (siehe dazu auch Modul 4). Die anteiligen Behandlungskosten der Studie B1371003 finden sich in Tabelle 3-17, unter der Annahme, dass 83 Tage ca. 23 % der bisher veranschlagten 365 Tage entsprechen.

Tabelle 3-18: Berechnung der GKV-Arzneimittelkosten pro Patient

Therapie – Jahresverbrauch pro Patient^a (Anzahl Packungen^b/ Tabletten)	Anzahl Packungen x Kosten pro Packung nach Rabattabzug in Euro	Therapie-Kosten pro Patient und Jahr in Euro	GKV-Zusatzkosten pro Patient und Jahr in Euro	GKV-Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro
Glasdegib ^c Kombinationstherapie mit LDAC (365 Filmtabletten zu 100mg; entspricht 12,16 Packungen zu 100 mg/ 30 Filmtabletten; Preis pro Filmtablette 459,16 €)	365 x 459,16	167.594,25 €	keine	167.594,25 €
LDAC als Kombinations-partner von Glasdegib (130 Packungen zu 100 mg/ 100 ml Injektionslösung)	130 x 13,59 €	1.766,70 €	keine	1.766,70 €
zVT ^d	nicht zutreffend			
<p>a: Bei einer von der Körperoberfläche abhängigen Dosis: basierend auf einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m² (siehe Tabelle 3-11).</p> <p>b: Unter Berücksichtigung von anfallendem Verwurf</p> <p>c: Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Glasdegib wurde aufgrund der kontinuierlichen Einnahme auf Basis des Preises einzelner Tabletten gerechnet. Der Vollständigkeit halber ist die Anzahl der Packungen zusätzlich angegeben.</p> <p>d: 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. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KOF: Körperoberfläche; LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie in den Abschnitten 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 hergeleitet, kommen theoretisch 780–836 erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen, für die Behandlung mit Glasdegib in Kombination mit LDAC infrage. Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in der jeweiligen Zielpopulation entspricht dabei der Anzahl aller Patienten in der Zielpopulation. Dies stellt jedoch ein theoretisches, maximales Patientenpotenzial in Deutschland dar. Es kann davon ausgegangen werden, dass nur ein Anteil der infrage kommenden Patienten Glasdegib erhalten und ein maximaler Marktanteil von 100 % der Zielpopulation nicht erreicht wird. Es lässt sich derzeit keine verlässliche Aussage zum Versorgungsanteil von Glasdegib treffen.

Versorgungssituation und Patientenpräferenzen

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, indiziert. Es ist davon auszugehen, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten die Behandlung mit Glasdegib im ambulanten Sektor erhält. So konnten in einer Meta-Analyse von 20 hämato-onkologischen Studien Vorteile der häuslichen gegenüber der klinischen Behandlung gezeigt werden. Über 90 % der Patienten bevorzugten die Heimbehandlung (4).

Studienübergreifend gab mehr als die Hälfte der Patienten, die zu Hause behandelt wurden, eine Verbesserung der Ergebnisse an, darunter Lebensqualität, Wohlbefinden, Aktivitäten des täglichen Lebens und familiäres/ soziales Leben. Die Patienten nannten Vorteile wie Bequemlichkeit, Komfort, geringere Reise- und finanzielle Belastung, kürzere Wartezeiten und die größere Fähigkeit zur Aufrechterhaltung der täglichen familiären/ sozialen Aktivitäten (4).

Patientengruppen mit Kontraindikationen

Gemäß der aktuellen Fachinformation von Daurismo liegen im Anwendungsgebiet folgende Kontraindikationen vor (1). Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

In der Fachinformation von Daurismo wird die Häufigkeit der aufgeführten Kontraindikation nicht weiter spezifiziert und kann dadurch nicht quantifiziert werden. Darüber hinaus sind keine Daten für die Prävalenz von Patienten mit diesen Kontraindikationen vorhanden. Patienten, welche die aufgeführten Kontraindikationen aufweisen, sind per se nicht für eine Therapie mit Daurismo geeignet. Aussagen zum Anteil können daher nicht getroffen werden.

Therapieabbrüche

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Daurismo im Versorgungsalltag existieren nicht.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in den vorangegangenen Abschnitten hergeleiteten Kosten stellen die Maximalkosten dar, wenn alle infrage kommenden Patienten mit Glasdegib behandelt würden. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Jahrestherapiekosten in der Versorgungsrealität für die GKV insgesamt in Bezug auf Glasdegib im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet deutlich niedriger liegen werden, als die in Abschnitt 3.3.5 angegebenen Kosten.

Da jedoch ein konkreter Versorgungsanteil basierend auf der sich stetig verändernden Versorgungslandschaft nur schwer geschätzt werden kann, verzichtet Pfizer auf eine nachfolgende Darstellung des sich entwickelnden Marktanteils einschließlich der damit verbundenen Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche

sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zum Behandlungsmodus für die Berechnung des Verbrauchs wurden der Fachinformation bzw. der Leitlinie der ELN entnommen (1, 2). Die Kostenberechnung beruht auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01.05.2020). Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert und in der Referenzliste aufgeführt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. 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.
3. PFIZER Deutschland GmbH. Exceldatei zur Berechnung der Therapiekosten. 2020.
4. Sandman K, Bell T. Patient-focused benefits of at-home vs in-clinic administration of cancer therapy. ISPOR 2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen in Abschnitt 3.4.1 basieren auf der aktuellen deutschen Fachinformation von Glasdegib (Daurismo®) (1).

Dosierung und Art der Anwendung

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.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg Glasdegib einmal täglich in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die Behandlung mit Glasdegib sollte fortgesetzt werden, solange der Patient einen klinischen Nutzen von der Behandlung hat.

Verspätete Einnahme oder Auslassen einer Glasdegib-Dosis

Falls eine Dosis erbrochen wird, sollte keine weitere Dosis als Ersatz gegeben werden. Stattdessen sollte bis zur nächsten geplanten Einnahme abgewartet werden. Wenn eine Dosis ausgelassen oder nicht zur üblichen Zeit eingenommen wird, sollte die Einnahme erfolgen, sobald der Patient daran denkt, es sei denn, es sind mehr als 10 Stunden seit der letzten geplanten Einnahme vergangen. In diesem Fall sollte die ausgelassene Dosis nicht mehr eingenommen werden. Es sollten keine 2 Dosen gleichzeitig eingenommen werden, um eine ausgelassene Dosis zu ersetzen.

Dosisanpassungen

Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit können Dosisanpassungen erforderlich sein. Falls eine Dosisanpassung erforderlich ist, sollte die Glasdegib-Dosis auf 50 mg einmal täglich oral verringert werden.

Hinweise zur Dosisanpassung und zum Umgang mit bestimmten Nebenwirkungen finden sich in Tabelle 3-19, Tabelle 3-20, Tabelle 3-21 und Tabelle 3-22.

Eine Anpassung der Anfangsdosis aufgrund des Alters, der ethnischen Zugehörigkeit, des Geschlechts oder Körpergewichts des jeweiligen Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Beurteilung und Überwachung von Laborwert- und QT-Veränderungen

Vor Beginn der Behandlung mit Daurismo sowie mindestens einmal wöchentlich im ersten Monat sollten Blutbild, Elektrolyte sowie Nieren- und Leberfunktion beurteilt werden. Elektrolyte und Nierenfunktion sollten während der Dauer der Therapie einmal monatlich überwacht werden. Die Kreatinkinasewerte (CK) 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). Elektrokardiogramme (EKG) sollten vor Beginn der Behandlung mit Daurismo, etwa eine Woche nach Beginn der Behandlung und anschließend in den folgenden zwei Monaten einmal monatlich aufgezeichnet und auf Verlängerungen des frequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc) untersucht werden. Bei einem auffälligen Befund ist das EKG zu wiederholen. Bei manchen Patienten kann eine häufigere und fortlaufende EKG-Überwachung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). EKG-Auffälligkeiten sollten umgehend behandelt werden.

Tabelle 3-19: Dosisanpassung und Behandlung bei Nebenwirkungen – verlängertes QT-Intervall (Verlängerung des frequenzkorrigierten QT-Intervalls in mindestens 2 separaten Elektrokardiogrammen [EKG])

Nebenwirkung: EKG QT verlängert	Dosisanpassung und Behandlungsempfehlungen
Frequenzkorrigiertes QT-Intervall 480 ms bis 500 ms	<p>Untersuchung der Elektrolytwerte mit Substitution bei entsprechender klinischer Indikation</p> <p>Prüfen und Anpassen von Begleitmedikation mit bekannter QT-verlängernder Wirkung (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation)</p> <p>Mindestens einmal wöchentliche EKG-Überwachung für 2 Wochen nach Normalisierung der QT-Verlängerung auf höchstens 480 ms.</p>
Frequenzkorrigiertes QT-Intervall länger als 500 ms	<p>Untersuchung der Elektrolytwerte mit Substitution bei entsprechender klinischer Indikation</p> <p>Prüfen und Anpassen von Begleitmedikation mit bekannter QT-verlängernder Wirkung (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation)</p> <p>Aussetzen der Behandlung mit Daurismo</p> <p>Wiederaufnahme der Behandlung mit Daurismo mit niedrigerer Dosis (50 mg einmal täglich), sobald sich das frequenzkorrigierte QT auf Werte im Bereich einer Abweichung von 30 ms gegenüber dem Ausgangswert oder bei höchstens 480 ms normalisiert hat.</p> <p>Mindestens einmal wöchentliche EKG-Überwachung für 2 Wochen nach Normalisierung der QT-Verlängerung</p> <p>Mögliche erneute Dosiserhöhung von Daurismo auf 100 mg pro Tag, falls eine andere Ursache der QT-Verlängerung gefunden wird</p>
Frequenzkorrigierte QT-Verlängerung und lebensbedrohliche Arrhythmie	Endgültiges Absetzen von Daurismo

Tabelle 3-20: Dosisanpassung und Behandlung bei CK-Erhöhungen und unerwünschten Ereignissen der Muskeln

Nebenwirkung: Schweregrad der CK-Erhöhung	Dosisanpassung und Behandlungsempfehlungen
Grad 1 [CK-Erhöhung > ULN bis 2,5 x ULN]	Fortsetzung der Behandlung mit Daurismo in derselben Dosierung und wöchentliche Überwachung der CK-Werte bis zur Normalisierung auf den Ausgangswert, danach einmal monatlich, Überwachung von Muskelsymptomen auf Veränderungen bis zur Normalisierung auf den Ausgangswert Regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion (Serumkreatinin) und Sicherstellung einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr
Grad 2 ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Serumkreatinin ≤ ULN) [CK-Erhöhung > 2,5 x ULN bis 5 x ULN]	Aussetzen von Daurismo und wöchentliche Überwachung der CK-Werte bis zur Normalisierung auf den Ausgangswert Überwachung von Muskelsymptomen bis zur Normalisierung auf den Ausgangswert, bei Normalisierung Wiederaufnahme der Behandlung mit Daurismo mit derselben Dosisstufe und anschließende monatliche Messung der CK-Werte. Regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion (Serumkreatinin) und Sicherstellung einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr Bei Wiederauftreten von Symptomen Daurismo bis zur Normalisierung auf den Ausgangswert aussetzen, Wiederaufnahme der Behandlung mit 50 mg Daurismo pro Tag und Einhaltung derselben Empfehlungen für die Überwachung. Falls Symptome anhalten, ist ein endgültiges Absetzen von Daurismo in Betracht zu ziehen.
Grad 3 oder 4 ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Serumkreatinin ≤ ULN) [Grad 3 (CK- Erhöhung > 5 x ULN bis 10 x ULN)] [Grad 4 (CK- Erhöhung > 10 x ULN)]	Aussetzen von Daurismo und wöchentliche Überwachung der CK-Werte bis zur Normalisierung auf den Ausgangswert, Überwachung von Muskelsymptomen auf Veränderungen bis zur Normalisierung auf den Ausgangswert Regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion (Serumkreatinin) und Sicherstellung einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr Bei unbeeinträchtigter Nierenfunktion und Normalisierung der CK-Werte auf den Ausgangswert kann eine Wiederaufnahme der Behandlung mit 50 mg Daurismo pro Tag in Betracht gezogen werden. Die CK-Werte sollten nach der Wiederaufnahme der Behandlung mit Daurismo 2 Monate lang wöchentlich und anschließend monatlich gemessen werden.
Grad 2, 3 oder 4 mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Serumkreatinin > ULN gemäß CTCAE 4.0)	Bei beeinträchtigter Nierenfunktion ist Daurismo auszusetzen, auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten und der Patient auf andere, sekundäre Ursachen der Nierenfunktionsstörung zu untersuchen. Wöchentliche Überwachung von CK-Werten und Kreatininwerten im Serum bis zur Normalisierung auf den Ausgangswert Überwachung von Muskelsymptomen auf Veränderungen bis zur Normalisierung auf den Ausgangswert Falls CK-Werte und Kreatininwerte im Serum auf den Ausgangswert zurückgehen, kann eine Wiederaufnahme der Behandlung mit 50 mg Daurismo pro Tag in Betracht gezogen werden. Die CK-Werte sind 2 Monate lang wöchentlich und anschließend monatlich zu überwachen. Andernfalls ist die Behandlung endgültig abzubrechen.
CK: Kreatinkinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ULN: Obere Normgrenze	

Tabelle 3-21: Dosisanpassung und Behandlung bei Nebenwirkungen – hämatologische Toxizität

Nebenwirkung: Hämatologische Toxizität	Dosisanpassung und Behandlungsempfehlungen
Thrombozyten < 10 x 10 ⁹ /l über einen Zeitraum von mehr als 42 Tagen ohne Erkrankung	Endgültiges Absetzen von Daurismo und niedrig dosiertem Cytarabin
Neutrophilenzahl < 0,5 x 10 ⁹ /l über einen Zeitraum von mehr als 42 Tagen ohne Erkrankung	Endgültiges Absetzen von Daurismo und niedrig dosiertem Cytarabin

Tabelle 3-22: Dosisanpassung und Behandlung bei Nebenwirkungen – nicht hämatologische Toxizität

Nebenwirkung: Nicht- hämatologische Toxizität	Dosisanpassung und Behandlungsempfehlungen
	Falls die Nebenwirkung auf niedrig dosiertes Cytarabin und nicht auf Daurismo zurückgeführt wird, kann die Dosis des niedrig dosierten Cytarabins angepasst und die Daurismo-Dosis beibehalten werden.
Grad 3*	Aussetzen der Behandlung mit Daurismo und/ oder niedrig dosiertem Cytarabin bis zur Verbesserung der Symptome auf Grad ≤ 1 oder Ausgangswert Wiederaufnahme der Behandlung mit Daurismo mit derselben Dosisstufe oder verringerter Dosis (50 mg) Wiederaufnahme der Behandlung mit niedrig dosiertem Cytarabin mit derselben Dosisstufe oder verringerter Dosis (15 mg oder 10 mg) Bei erneut auftretender Toxizität endgültiges Absetzen der Behandlung mit Daurismo und/ oder niedrig dosiertem Cytarabin [†]
Grad 4*	Aussetzen der Behandlung mit Daurismo bis zur Verbesserung der Symptome auf Grad ≤ 1 oder Ausgangswert Nach Erholung des Patienten, Wiederaufnahme der Behandlung mit Daurismo mit reduzierter Dosis (50 mg) oder endgültiges Absetzen im Ermessen des verordnenden Arztes
* Einstufung gemäß CTCAE 4.0: Grad 1 = leicht, Grad 2 = mittelschwer, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich † Bei einer Entscheidung für ein endgültiges Absetzen von niedrig dosiertem Cytarabin sollte auch Daurismo abgesetzt werden, es sei denn, der Patient hat einen klinischen Nutzen von der Behandlung und verträgt die Behandlung mit Daurismo gut. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events	

Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßig stark wirksamen CYP3A4-Induktoren

Eine gleichzeitige Anwendung von Daurismo mit mäßig stark wirksamen CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden. Ist dies nicht möglich, sollte die Daurismo-Dosis je nach

Verträglichkeit erhöht werden, siehe Tabelle 3-23. 7 Tage nach dem Absetzen des mäßig stark wirksamen CYP3A4-Induktors sollte die vor Beginn der Behandlung mit dem CYP3A4-Induktor verwendete Daurismo-Dosis wiederaufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Tabelle 3-23: Empfehlungen für die Dosisanpassung von Daurismo bei gleichzeitiger Anwendung von mäßig stark wirksamen CYP3A4-Induktoren

Aktuelle Dosis	Angepasste Dosis
100 mg einmal täglich oral	200 mg einmal täglich oral
50 mg einmal täglich oral	100 mg einmal täglich oral

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter, mittlerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mittlerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. Es liegen keine Daten zu hämodialysepflichtigen Patienten vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Ältere Patienten (Alter \geq 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daurismo bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von < 18 Jahren) ist nicht erwiesen. Daurismo sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden, da in der pädiatrischen Population kein signifikanter therapeutischer Nutzen zu erwarten ist, der über den Nutzen verfügbarer Therapien für diese Patientenpopulation hinausgehen würde (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)

Art der Anwendung

Daurismo ist oral einzunehmen. Die Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Patienten sollte empfohlen werden, die Tabletten jeden Tag etwa zur gleichen Uhrzeit einzunehmen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

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).

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 (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Verlängerung des QT-Intervalls

In einer randomisierten Studie (Studie 1) an Patienten mit AML und Hochrisiko-MDS (myelodysplastischem Syndrom), die mit Daurismo und niedrig dosiertem Cytarabin im Vergleich zu niedrig dosiertem Cytarabin allein behandelt wurden, wurde bei 3,5 % der Patienten, die mit Daurismo mit niedrig dosiertem Cytarabin behandelt wurden, im EKG ein verlängertes QT des Grads 3/4 berichtet, im Vergleich zu 2,4 % der Patienten, die niedrig dosiertes Cytarabin allein erhielten.

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 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 (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

Muskelbezogene unerwünschte Ereignisse

In Studie 1 wurden bei 22,6 % der Patienten, die mit Daurismo mit niedrig dosiertem Cytarabin behandelt wurden, Muskelspasmen beobachtet, im Vergleich zu 4,8 % der Patienten, die niedrig dosiertes Cytarabin allein erhielten.

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

Die 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Sonstige Bestandteile

Laktoseintoleranz

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

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Glasdegib

In vitro ist CYP3A4 für den Großteil des Glasdegib-Abbaus verantwortlich und trägt zur Bildung anderer unwichtigerer oxidativer Metaboliten bei. CYP2C8 und UGT1A9 spielen eine untergeordnete Rolle bei der Verstoffwechslung von Glasdegib.

Wirkstoffe, welche die Plasmakonzentration von Glasdegib erhöhen können

CYP3A4-Inhibitoren

Ketoconazol, ein starker Inhibitor von CYP3A4, erhöhte in einer Dosis von 400 mg einmal täglich über 7 Tage die mittlere Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{inf}) einer Einzeldosis mit 200 mg Glasdegib peroral bei gesunden Teilnehmern um das ca. 2,4-fache und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) um 40 %. 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. Wenn möglich, sollte ein anderes Begleitmedikament mit keiner oder minimaler CYP3A4-Inhibition gewählt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Arzneimittel, die den pH-Wert im Magen verändern

Eine gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis 100 mg Glasdegib unter Nüchternbedingungen und mehrerer Dosen des Protonenpumpenhemmers (PPI) Rabeprazol führte zu keiner Veränderung der Plasmaexposition von Glasdegib (AUC_{inf} -Verhältnis: 100,6 %). Glasdegib darf gleichzeitig mit Magensäureblockern (einschließlich PPI, H₂-Rezeptor-Antagonisten und lokal wirkender Säurehemmer) verabreicht werden.

Wirkstoffe, welche die Plasmakonzentration von Glasdegib verringern können

CYP3A4-Induktoren

Rifampicin, ein starker Induktor von CYP3A4, verringerte in einer Dosis von 600 mg einmal täglich über 11 Tage die mittlere AUC_{inf} einer Einzeldosis mit 100 mg Glasdegib bei gesunden Teilnehmern um ca. 70 % und die C_{max} um 35 %. 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.

Simulationen mit physiologisch basierten pharmakokinetischen Modellen wiesen darauf hin, dass eine gleichzeitige Verabreichung von Efavirenz (einem mäßig stark wirksamen Induktor von CYP3A4) und Glasdegib zu einer Verringerung der AUC_{inf} von Glasdegib um 55 % und der C_{max} um 25 % führte. 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 (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Kann die gleichzeitige Anwendung mäßig starker CYP3A4-Induktoren nicht vermieden werden, sollte die Daurismo-Dosis erhöht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Auswirkungen von Glasdegib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

Glasdegib kann zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen. Die gleichzeitige Anwendung von Glasdegib mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder Torsade-de-pointes-Tachykardien induzieren, sollte sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Arzneistofftransporter

In-vitro-Studien wiesen darauf hin, dass Glasdegib in klinisch relevanten Konzentrationen möglicherweise den über P-Glykoprotein (P-gp, Verdauungstrakt) und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP, systemisch und Verdauungstrakt) vermittelten Arzneistofftransport hemmen kann. P-gp- oder BCRP-Substrate mit enger therapeutischer Breite (z. B. Digoxin) sollten somit bei einer Kombination mit Glasdegib mit Vorsicht angewendet werden.

In-vitro-Studien zur Transporter-inhibition

In-vitro-Studien wiesen darauf hin, dass Glasdegib in klinisch relevanten Konzentrationen zu einer Hemmung von MATE1 und MATE2K führen kann.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/ Verhütung bei Männern und Frauen

Gebärfähigen Frauen, die Daurismo einnehmen, sollte geraten werden, eine Schwangerschaft zu vermeiden. Vor der Einleitung der Behandlung sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus geprüft werden. Frauen, die während der Behandlung mit Daurismo schwanger werden, sollten über das mögliche Risiko für den Fetus aufgeklärt werden.

Aufgrund des Wirkmechanismus und gemäß Erkenntnissen aus Tierstudien zur embryofetalen Entwicklung kann Daurismo bei Verabreichung an Schwangere dem Fetus schaden. Frauen im gebärfähigen Alter, die dieses Arzneimittel erhalten, sollten während der Behandlung und mindestens 30 Tage lang nach der letzten Dosis Daurismo stets wirksame Verhütungsmittel anwenden. Wenn eine Patientin während der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis Daurismo schwanger wird oder eine Schwangerschaft vermutet, muss sie umgehend ihren Arzt benachrichtigen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Männer

Glasdegib kann ins Sperma übergehen. Während der Behandlung und mindestens 30 Tage lang nach der letzten Dosis Daurismo sollten Männer kein Sperma spenden. 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. Männliche Patienten müssen umgehend ihren Arzt informieren, wenn ihre Partnerin während der Behandlung oder in den 30 Tagen nach der letzten Dosis Daurismo schwanger wird (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Daurismo bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Aufgrund des Wirkmechanismus und gemäß Erkenntnissen aus Toxizitätsstudien zur embryofetalen Entwicklung bei Tieren kann Glasdegib bei Verabreichung an Schwangere dem Fetus schaden (siehe Abschnitt 5.3). Daurismo sollte bei Schwangeren und gebärfähigen Frauen, die nicht verhüten, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Stillzeit

Es wurden keine Studien an Menschen zur Untersuchung der Auswirkungen von Glasdegib auf die Milchproduktion, den Übergang in die Muttermilch oder die Auswirkungen auf das gestillte Kind durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Glasdegib und seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. 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 (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Fertilität

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. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Daurismo die weibliche Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit

Daurismo hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten mit Fatigue oder anderen Symptomen (z. B. Muskelkrämpfen, Schmerzen, Übelkeit) mit Auswirkungen auf die normale Reaktionsfähigkeit während der Einnahme von Daurismo sollten beim Führen eines Kraftfahrzeugs oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten lassen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamtsicherheitsprofil von Daurismo basiert auf Daten aus klinischen Studien, einschließlich Studie 1 an 84 Patienten mit AML (n = 75) und Hochrisiko-MDS (n = 9). Die mediane Exposition gegenüber Daurismo im gesamten Datensatz betrug 75,5 Tage.

Die am häufigsten ($\geq 20\%$) gemeldeten Nebenwirkungen bei Patienten, die Daurismo erhielten, waren Anämie (45,2 %), Blutungen (45,2 %), febrile Neutropenie (35,7 %), Übelkeit (35,7 %), Appetit vermindert (33,3 %), Fatigue (30,9 %), Muskelspasmen (30,9 %), Thrombozytopenie (30,9 %), Pyrexie (29,7 %), Diarrhoe (28,5 %), Pneumonie (28,5 %), Dysgeusie (26,1 %), peripheres Ödem (26,1 %), Obstipation (25,0 %), Abdominalschmerz (25,0 %), Ausschlag (25,0 %), Dyspnoe (25,0 %), Erbrechen (21,4 %) und Gewichtsabnahme (20,2 %).

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, die zu Dosisverringerungen bei Patienten führten, die Daurismo erhielten, waren Muskelspasmen (4,7 %), Fatigue (3,5 %), febrile Neutropenie (3,5 %), Anämie (2,3 %), Thrombozytopenie (2,3 %) und Elektrokardiogramm QT verlängert (2,3 %). Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, die zu einem endgültigen Abbruch der Behandlung bei mit Daurismo behandelten Patienten führten, waren Pneumonie (5,9 %), febrile Neutropenie (3,5 %) und Übelkeit (2,3 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3-24 zeigt die unter Daurismo berichteten Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$) und häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit jeglichen Grades angegeben.

Tabelle 3-24: In klinischen Studien gemeldete Nebenwirkungen (n = 84)

Systemorganklasse	Bevorzugte Bezeichnung	Alle Grade		
		Häufigkeit	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie	Sehr häufig	28,5	23,8
	Sepsis	Häufig	5,9	5,9
	Infektion der Harnwege	Häufig	5,9	1,1
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Sehr häufig	45,2	41,6
	Febrile Neutropenie	Sehr häufig	35,7	35,7
	Thrombozytopenie	Sehr häufig	30,9	30,9
	Neutropenie	Sehr häufig	15,4	11,9
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetit vermindert	Sehr häufig	33,3	3,5
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie ^a	Sehr häufig	26,1	0,0

Systemorganklasse	Bevorzugte Bezeichnung	Alle Grade		
		Häufigkeit	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)
Herzerkrankungen	Elektrokardiogramm QT verlängert ^b	Häufig	8,3	3,5
	Vorhofflimmern	Häufig	7,1	2,3
Gefäßerkrankungen	Blutungen ^c	Sehr häufig	45,2	11,9
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Sehr häufig	25,0	7,1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Sehr häufig	35,7	2,3
	Diarrhoe	Sehr häufig	28,5	4,7
	Obstipation	Sehr häufig	25,0	1,1
	Abdominalschmerz ^d	Sehr häufig	25,0	0,0
	Erbrechen	Sehr häufig	21,4	2,3
	Stomatitis	Häufig	4,7	0,0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag ^e	Sehr häufig	25,0	2,3
	Alopezie	Sehr häufig	10,7	0,0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelspasmen ^f	Sehr häufig	30,9	5,9
	Arthralgie	Sehr häufig	11,9	0,0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue	Sehr häufig	30,9	14,2
	Gewichtsabnahme	Sehr häufig	20,2	2,3
	Pyrexie	Sehr häufig	29,7	2,3
	peripheres Ödem	Sehr häufig	26,1	0,0
Untersuchungen	Thrombozytenzahl vermindert	Sehr häufig	16,6	16,6
	Leukozytenzahl vermindert	Sehr häufig	15,4	13,0
	Neutrophilenzahl vermindert	Sehr häufig	13,0	13,0

a: Dysgeusie umfasst die folgenden bevorzugten Bezeichnungen: Dysgeusie, Ageusie.

b: Elektrokardiogramm QT verlängert umfasst die folgenden bevorzugten Bezeichnungen: Elektrokardiogramm QT verlängert, Tachykardie ventrikulär.

c: Blutungen umfasst die folgenden bevorzugten Bezeichnungen: Petechien, Epistaxis, Kontusionsblutung, Hämatom, intrakranielle Blutung, Purpura, Rektalblutung, Analblutung, Ekchymose, gastrointestinale Blutungen, Zahnfleischbluten, Hämaturie, Blutung, Blutung Mund, Hirnblutung, Bindehautblutung, Augenkontusion, Augenblutung, Magenblutung, Hämatemesis, Hämoptysis, Hämorrhoidalblutung, Hämatom an der Implantatstelle, blauer Fleck an der Injektionsstelle, Retroperitonealhämatom, Subarachnoidalblutung, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Trachealblutung, Harnröhrenblutung.

d: Abdominalschmerz umfasst die folgenden bevorzugten Bezeichnungen: Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch, Schmerzen Unterbauch.

e: Ausschlag umfasst die folgenden bevorzugten Bezeichnungen: Erythem, Pruritus, Ausschlag, makulöser Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag mit Juckreiz.

f: Muskelspasmen umfasst die folgenden bevorzugten Bezeichnungen: Muskelkontraktionen unwillkürlich, Muskelspasmen, Muskelverspannung, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Muskelspasmen

In Studie 1 wurden bei 22,6 % der Patienten im Arm mit Daurismo mit niedrig dosiertem Cytarabin Muskelspasmen (alle Grade) gemeldet, im Vergleich zu 4,8 % im Arm mit niedrig dosiertem Cytarabin allein. Muskelspasmen der Grade 3 und 4 wurden bei 4,7 % der Patienten im Arm mit Daurismo mit niedrig dosiertem Cytarabin im Vergleich zu keinem Patienten im Arm mit niedrig dosiertem Cytarabin allein berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Daurismo. Die Behandlung bei einer Überdosis Daurismo sollte symptomatisch unter EKG-Überwachung erfolgen.

Glasdegib wurde in klinischen Studien in einer Dosis bis 640 mg/Tag verabreicht. Gemeldete dosislimitierende Toxizitäten waren Übelkeit, Erbrechen, Dehydratation, Hypotonie, Fatigue, Schwindelgefühl, Hypoxie, Pleuraerguss und peripheres Ödem.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation (European Public Assessment Report [EPAR] – Product Information) von Daurismo® entnommen (2).

Das Arzneimittel ist auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung abzugeben (2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Daurismo vermarktet wird, alle männlichen Patienten über ihre verschreibenden Ärzte mit der Patientenkarte versorgt werden. Die Patientenkarte sollte die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Glasdegib kann in Sperma enthalten sein und damit ein potentielles Risiko der Reproduktions- und Entwicklungstoxizität bergen.
- Eine wirksame Empfängnisverhütung (Kondom mit Spermizid, falls verfügbar) sollte auch nach einer Vasektomie und für mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis wegen des potentiellen Risikos der Exposition der weiblichen Partnerinnen männlicher Patienten gegenüber Glasdegib durch Samenflüssigkeit verwendet werden.
- Wie wichtig es ist, das medizinische Fachpersonal zu informieren, sobald der Verdacht auf eine Schwangerschaft besteht, entweder bei einer Patientin oder bei der Partnerin eines Patienten.
- Eine Erinnerung daran, während der Einnahme von Daurismo und 30 Tage lang nach der letzten Dosis kein Sperma zu spenden.
- Die Empfehlung, sich vor Beginn der Behandlung mit Glasdegib zur effektiven Fertilitätserhaltung bei Männern beraten zu lassen.
-

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung werden der Zusammenfassung des EU-RMP (Version 0.4) beschrieben und werden im EPAR veröffentlicht (2):

Tabelle 3-25: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung des RMP

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Umsetzung der Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
keine		
Wichtige potenzielle Risiken		
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	<p>Routine Aktivitäten Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) und Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit). Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von Daurismo beachten?) und Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?)</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten Patientenkarte für männliche Patienten</p>	Routine Pharmakovigilanz (Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung)
Nierentoxizität	<p>Routine Aktivitäten Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) und Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit). Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von Daurismo beachten?)</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten keine</p>	Routine Pharmakovigilanz (Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung)
Fehlende Informationen		
Keine		
MAH: Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die bereits genannten Anforderungen hinausgehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 wurden der Fachinformation von Glasdegib (Daurismo®) entnommen. Informationen zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen (Abschnitt 3.4.2), den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels (Abschnitt 3.4.3) entstammen dem EPAR – Product Information, Annex II.B und II.D und die Angaben in Abschnitt 3.4.4 dem EPAR – Public Assessment Report.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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). Glasdegib: EPAR - Product Information. 2020.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-26 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Beurteilung und Überwachung von Laborwerten	Vor Beginn der Behandlung mit Daurismo sowie mindestens einmal wöchentlich im ersten Monat sollten Blutbild, Elektrolyte sowie Nieren- und Leberfunktion beurteilt werden. Elektrolyte und Nierenfunktion sollten während der Dauer der Therapie einmal monatlich überwacht werden. Die Kreatinkinasewerte (CK) 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). (Seite 1, Abschnitt 4.2)	ja
2	Beurteilung und Überwachung von QT-Veränderungen	Elektrokardiogramme (EKG) sollten vor Beginn der Behandlung mit Daurismo, etwa eine Woche nach Beginn der Behandlung und anschließend in den folgenden zwei Monaten einmal monatlich	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>aufgezeichnet und auf Verlängerungen des frequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc) untersucht werden. Bei einem auffälligen Befund ist das EKG zu wiederholen. Bei manchen Patienten kann eine häufigere und fortlaufende EKG-Überwachung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4). EKG-Auffälligkeiten sollten umgehend behandelt werden.</p> <p>(Seite 1, Abschnitt 4.2)</p> <p>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.</p> <p>(Seite 3, Abschnitt 4.4)</p> <p>Vor Beginn der Behandlung mit Daurismo, etwa eine Woche nach Beginn der Behandlung und anschließend in den folgenden zwei Monaten einmal monatlich sollten 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 (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).</p> <p>(Seite3, Abschnitt 4.4)</p>	
3	Überwachung der Elektrolytwerte	<p>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.</p> <p>(Seite 3, Abschnitt 4.4.)</p>	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
4	Überwachung der Serumkreatinin-Werte	<p>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 der Behandlung mit Daurismo bzw. dann, wenn Symptome nach dem Absetzen der Behandlung weiter bestehen, umgehend zu melden.</p> <p>Die 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 (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p>(Seite 3, Abschnitt 4.4.)</p>	ja
5	Überwachung der Nierenfunktion	<p>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 (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p>(Seite 3, Abschnitt 4.4.)</p>	ja
6	Beratung	<p>Glasdegib kann ins Sperma übergehen. Männliche Patienten mit weiblichen Partnerinnen sollten auf das mögliche Risiko einer Exposition über das Sperma hingewiesen werden.</p> <p>(Seite 2, Abschnitt 4.4)</p> <p>Basierend auf den Erkenntnissen aus nicht-klinischen Sicherheitsstudien hat</p>	nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>Glasdegib das Potential die Fortpflanzungsfunktion bei Männern zu beeinträchtigen. Männer sollten sich vor Beginn der Behandlung mit Daurismo hinsichtlich eines wirksamen Fertilitätserhalts beraten lassen.</p> <p>(Seite 4, Abschnitt 4.6)</p> <p>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 (siehe Abschnitt 4.6).</p> <p>(Seite 2, Abschnitt 4.4)</p>	

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben in Tabelle 3-26 basieren auf der aktuellen Fachinformation (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-26 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

2020/ Q3.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Daurismo[®] (Glasdegib) 25/100 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2020.