



IQWiG-Berichte – Nr. 998

Glasdegib (akute myeloische Leukämie) –

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G20-17
Version: 1.0
Stand: 12.11.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Glasdegib (akute myeloische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.08.2020

Interne Auftragsnummer

G20-17

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Reza Fathollah-Nejad
- Christopher Kunigkeit
- Corinna ten Thoren
- Astrid Seidl

Schlagwörter: Glasdegib, Leukämie – Myeloische – Akute, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Glasdegib, Leukemia – Myeloid – Acute, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	1
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	8
3.2.1 Behandlungsdauer	8
3.2.2 Verbrauch	8
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	8
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	9
3.2.6 Versorgungsanteile	9
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	11
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	12
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
5 Literatur	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	4
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	11
Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AML	akute myeloische Leukämie
AMLSG	Deutsch-Österreichische Studiengruppe AML
AMLSG-BiO	AMLSG Biology and Outcome
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ELN	European LeukemiaNet
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LDAC	Low-dose cytarabin (niedrig dosiertes Cytarabin)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

Glasdegib ist ein Arzneimittel zur Behandlung der neu diagnostizierten de novo oder sekundären akuten myeloischen Leukämie (AML). Glasdegib ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Aufgrund der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossierunterlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der AML nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [2]. Demnach ist Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC) angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU grenzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten über mehrere Rechenschritte (siehe Tabelle 1) auf die Zielpopulation der GKV ein. Zusätzlich teilt der pU die GKV-Zielpopulation in Patientinnen und Patienten mit de novo und sekundärer AML auf. Der spezifische Berechnungsweg des pU wird in der vorliegenden Bewertung nicht dargestellt und nicht kommentiert, da diese Aufteilung gemäß zuvor beschriebener Zielpopulation nicht erforderlich ist.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AML in Deutschland	-	-
1a	Patientinnen und Patienten mit Leukämie in Deutschland	-	13 912
1b	Anteil der AML an allen Leukämien	23,3 ^a	3241
1c	Anteil Erwachsener	98,18	3182
1d	Angabe einer Spanne zur Berücksichtigung von Unsicherheit	-	3072–3295
2	Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen	28,88	887–951
3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	87,9	780–836

a. Eigene Berechnung. Geschlechtsspezifische Angaben des pU zum Anteil: 25 % Frauen; 22 % Männer.
 AML: akute myeloische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Anzahl erwachsener Patientinnen und Patienten mit AML in Deutschland

Als Ausgangspunkt ermittelt der pU die Anzahl erwachsener Patientinnen und Patienten mit AML in Deutschland in mehreren Teilschritten, die im Folgenden näher beschrieben werden:

Schritt 1a: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Leukämie

Der pU ermittelt anhand einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) die inzidente Fallzahl aller Leukämien mit den Diagnosecodes C91 bis C95 gemäß der Internationalen Statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) für das Jahr 2016 mit 13 912 Patientinnen und Patienten (6012 Frauen und 7900 Männer) [3].

Schritt 1b: Anteil der AML an allen Leukämien

Im nächsten Schritt entnimmt der pU den Anteil der AML (ICD-10-Code C92.0) an allen Leukämien (ICD-10-Codes C91 bis C95) mit 25 % für Frauen und 22 % für Männer aus der gemeinsamen Publikation des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ [4]. So ermittelt er für das Jahr 2016 eine Anzahl von 3241 Patientinnen und Patienten (1503 Frauen und 1738 Männer) mit AML.

Schritt 1c: Anteil Erwachsener

Um die ermittelte Patientenzahl auf Erwachsene einzuschränken, zieht der pU eine Publikation von Kraywinkel et al. (2017) [5] heran. Die dort angegebenen Inzidenzangaben akuter Leukämien in Deutschland für Kinder < 15 Jahren (Mittelwert aus 2006 bis 2015) und Erwachsene (2013) beruhen auf Daten des deutschen Kinderkrebsregisters beziehungsweise auf Deutschland hochgerechneten Fallzahlen von 8 regionalen epidemiologischen Krebsregistern. Er berechnet auf dieser Grundlage einen Anteil Erwachsener in Höhe von 98,18 %. Angewendet auf die Patientenzahl aus dem vorigen Schritt ermittelt der pU eine Anzahl von 3182 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit AML.

Schritt 1d: Angabe einer Spanne zur Berücksichtigung von Unsicherheit

Um die Unsicherheit der Schätzung in den vorigen Schritten zu berücksichtigen, berechnet der pU ein 95 %-Konfidenzintervall (KI) nach Clopper und Pearson. Für die Berechnung verwendet er das Ergebnis aus Schritt 1c als Punktschätzer sowie die Gesamtbevölkerung Deutschlands gemäß Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamts mit dem Datenstand 30.09.2019 als Stichprobengröße ($n = 83\,149\,000$) [6]. Auf diese Weise ermittelt der pU eine Spanne von 3072 bis 3295 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit AML in Deutschland.

Schritt 2: Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen

Der pU entnimmt den Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen (28,88 %), aus einer Publikation von Nagel et al. (2017) [7] der Deutsch-Österreichischen Studiengruppe AML (AMLSG) zur AMLSG-Biology-and-Outcome(AMLSG-BiO)-Studie. In dieser wurden 3525 erwachsene, neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit de novo oder sekundärer AML zwischen Januar 2012 und Dezember 2014 aus 63 Zentren in Deutschland und Österreich eingeschlossen. Für 3189 von ihnen legen die Autoren Daten zur Behandlungsstrategie vor. Demnach wurden 71,12 % der

Patientinnen und Patienten mit einer intensiven Chemotherapie behandelt. Der restliche Anteil des Patientenkollektivs von 28,88 % (100 % bis 71,2 %) erhielt entweder Best supportive Care oder andere nicht intensive Therapien mit Azacitidin, Decitabin oder LDAC.

Der pU gibt an, dass dieser Anteil in der Größenordnung durch internationale Daten gestützt sei und zitiert hierzu 2 weitere Quellen. Aus der Publikation von Juliusson et al. (2009) [8] mit Auswertungen auf Basis von 2767 Patientinnen und Patienten mit AML des populationsbasierten schwedischen Registers „Swedish Adult Acute Leukemia Registry“ aus den Jahren 1997 bis 2005 lässt sich nach Angaben des pU ein Anteil von 38 % der Erkrankten ermitteln, die nicht mit einer Standard-Induktionstherapie behandelt wurden. Des Weiteren zitiert er die Publikation von Malfuson et al. (2008) [9], die anhand von 416 für eine klinische Studie aus Frankreich (ALFA-9803) rekrutierten Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre mit AML geeignete Entscheidungskriterien für eine Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie herausarbeitet. Gemäß diesen Kriterien (Hochrisikozytogenetik und / oder Vorhandensein von mindestens 2 der Risikofaktoren Alter ≥ 75 Jahre, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG PS] ≥ 2 und Anzahl der weißen Blutkörperchen $\geq 50 \cdot 10^9/l$) seien 24 % als nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet anzusehen.

Da nach Angaben des pU die AMLSG-BiO-Studie den deutschen Versorgungskontext widerspiegelt, setzt er den Anteil von 28,88 % für diesen Schritt an. Dieser Anteil sei zudem innerhalb der Spanne der beiden Studien aus Frankreich (24 %) und Schweden (38 %). Der pU berechnet somit eine Spanne von 887 bis 951 erwachsenen Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen.

Schritt 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Anwendung eines GKV-Anteils von 87,9 % [6,10] ermittelt er eine Anzahl von 780 bis 836 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Spanne der GKV-Zielpopulation ist tendenziell unterschätzt. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1a

Die vom pU an anderer Stelle (Schritt 1b) herangezogene Publikation „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ [4] macht ebenfalls Angaben zur Prognose der Inzidenz aller Leukämien (ICD-10-Codes C91 bis C95) für das Jahr 2020. Diese sind mit 6400 Fällen bei Frauen und 8600 Fällen bei Männern höher als die vom pU gewählten inzidenten Fallzahlen auf Basis der ZfKD-Datenbankabfrage für das Jahr 2016. Die vom pU angesetzte Inzidenz aller Leukämien ist somit als Untergrenze anzusehen.

Zu Schritt 1c

Der berechnete Anteil Erwachsener ist leicht überschätzt, da die in der Publikation von Kraywinkel et al. (2017) [5] angegebenen Inzidenzen der akuten Leukämien in Deutschland sich auf Kinder < 15 Jahren beziehen und somit der Anteil der 15- bis 17-Jährigen unberücksichtigt bleibt. Der Effekt dieser Unterschätzung auf die Zielpopulation ist jedoch als gering einzustufen, da von einem kleinen Anteil der 16- und 17-Jährigen im Verhältnis zum übrigen Patientenkollektiv auszugehen ist.

Zu Schritt 1d

Der pU gibt an, mittels 95 %-KI nach Clopper und Pearson mögliche Unsicherheiten bei der Schätzung der Schritte 1a bis 1c zu berücksichtigen. Die Verwendung von Inzidenzangaben aus verschiedenen Quellen (wie in der Bewertung zu Schritt 1a beschrieben) würden stattdessen der unsicheren Datenlage in einem höheren Maße Rechnung tragen.

Zu Schritt 2

Der vom pU aus der AMLSG-BiO-Studie von Nagel et al. (2017) entnommene Anteil von Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen (28,88 %), ist tendenziell unterschätzt.

Nagel et al. [7] weisen darauf hin, dass im AMLSG-BiO-Register Patientinnen und Patienten höheren Alters im Vergleich zu anderen bevölkerungsbasierten Krebsregistern unterrepräsentiert sein könnten. Die Autoren schätzen, dass jeweils nur etwa 20 % der Männer > 70 Jahren und Frauen > 75 Jahren mit AML tatsächlich im Register verzeichnet sind. Gleichzeitig stellen sie dar, dass ein hohes Alter (≥ 70 Jahre) der größte Prädiktor für die Wahl einer nicht intensiven Behandlung im Vergleich zu einer intensiven Behandlung (Odds Ratio = 9,91) und für die Wahl von Best supportive Care im Vergleich zur intensiven Behandlung (Odds Ratio = 4,78) ist.

Der pU begründet die Eignung des Anteils aus der AMLSG-BiO-Studie mit der guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sowie mit der Tatsache, dass dieser innerhalb der Spanne der beiden internationalen Studien aus Frankreich (24 %) [9] und Schweden (38 %) [8] liegt. Anders als die ebenfalls bevölkerungsbasierte Registerstudie aus Schweden mit insgesamt vollständigen Daten von 2767 Patientinnen und Patienten ≥ 16 Jahren, ist der aus der französischen Publikation von Malfuson et al. (2009) entnommene Anteil von geringerer Aussagekraft. Diese Studie verfügt über ein relativ kleines und limitiertes Patientenkollektiv (418 Patientinnen und Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahren).

Gesamtbewertung

Insgesamt ist die vom pU angegebene Spanne tendenziell unterschätzt. Dies ist maßgeblich darauf zurückzuführen, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen, aus Schritt 2 tendenziell zu niedrig angesetzt ist.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU ermittelt – ähnlich zu den Schritten 1a bis 1c in Abschnitt 3.1.2 – die Anzahlen neu erkrankter erwachsener Patientinnen und Patienten mit AML für die Jahre 2007 bis 2016 [3-5,11-14], welche er als gleichbleibend beschreibt. Unter Berücksichtigung dieser Zahlen ermittelt er auf Basis einer linearer Regression Inzidenzzahlen für die Jahre 2017 bis 2025. Auf Basis seiner Berechnungen erwartet der pU keine deutlichen Veränderungen der Zahl der Neuerkrankungen. Er hält lediglich aufgrund des demografischen Wandels einen leichten Anstieg der AML-Neuerkrankungen für möglich.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der pU macht zusätzlich Angaben zu Jahrestherapiekosten auf Basis einer medianen Behandlungsdauer von 83 Tagen, die gemäß pU aus der Zulassungsstudie B1371003 entnommen sind. Diese werden in der vorliegenden Bewertung nicht beschrieben und bewertet, stattdessen jedoch die Angaben zur Behandlungsdauer, so wie sie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben sind.

Für die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch von LDAC stützt sich der pU auf die European LeukemiaNet (ELN) Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit AML [15]. Es ist darauf hinzuweisen, dass in Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Glasdegib [2] Informationen zur Dosierung von Cytarabin in der Kombination mit Glasdegib zu finden sind.

3.2.1 Behandlungsdauer

Für Glasdegib geht der pU von einer kontinuierlichen und für LDAC von einer zyklischen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar, da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist [2] und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Glasdegib entsprechen der Fachinformation [2]. Demnach beträgt die empfohlene Dosis 1-mal täglich 100 mg in Kombination mit LDAC. Für LDAC setzt der pU – in Übereinstimmung mit der Fachinformation von Glasdegib – eine Dosierung von 20 mg 2-mal täglich an den ersten 10 Tagen eines jeden 28-Tage-Zyklus an.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU weist darauf hin, dass er für die Darstellung der Arzneimittelkosten den üblichen Mehrwertsteuersatz von 19 % heranzieht und auf den temporär gültigen von 16 % verzichtet, da dieser zum Zeitpunkt des G-BA Beschlusses nicht mehr relevant sein wird.

Für Glasdegib gibt der pU kein Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe an. Bei Abfrage von Glasdegib zum Stand der erstmaligen Listung (15.08.2020) ergeben sich unter Berücksichtigung von Rabatten mit 12 644,05 € niedrigere Kosten pro Packung als vom pU angegeben (13 774,87 €).

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cytarabin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2020 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Gemäß den Angaben der Fachinformation von Glasdegib [2] sollten jedoch beispielsweise regelmäßige Nierenfunktionsuntersuchungen erfolgen, die durch die entsprechende Abrechnungsziffer gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) angesetzt werden können. Gemäß Fachinformation von Cytarabin [16] sind bei Patientinnen und Patienten häufige Kontrollen der Thrombozyten- und Leukozytenzahl erforderlich.

Ebenfalls fallen für Cytarabin Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht berücksichtigt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt pro Patientin bzw. Patient Jahrestherapiekosten für Glasdegib in Kombination mit LDAC in Höhe von 169 360,95 € davon 167 594,25 € für Glasdegib und 1766,70 € für LDAC.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten berücksichtigen ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese sind für Glasdegib überschätzt, weil der pU zu hohe Kosten pro Packung angibt. Für LDAC sind die Arzneimittelkosten plausibel.

Es fallen bei der Behandlung mit Glasdegib in Kombination mit LDAC Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht veranschlagt.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind trotz nicht berücksichtigter Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe überschätzt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU stellt die Kontraindikationen von Glasdegib gemäß der Fachinformation [2] dar. Aufgrund fehlender Angaben zur Häufigkeit der Kontraindikationen trifft der pU keine Aussage zu entsprechenden Anteilen. Er weist darauf hin, dass keine Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Behandlung mit Glasdegib im Versorgungsalltag vorliegen.

Nach Angaben des pU ist davon auszugehen, dass die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten die Behandlung im ambulanten Sektor erhält.

Da gemäß pU ein konkreter Versorgungsanteil nur schwer geschätzt werden kann, verzichtet er auf eine Quantifizierung.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC) ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Glasdegib + LDAC	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen	780–836	Die vom pU angegebene Spanne ist tendenziell unterschätzt. Dies ist maßgeblich darauf zurückzuführen, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen, tendenziell zu niedrig angesetzt ist.

a. Angabe des pU.
AML: akute myeloische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LDAC: niedrig dosiertes Cytarabin; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Glasdegib + LDAC	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen	169 360,95 ^b	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind trotz nicht berücksichtigter Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe überschätzt.
a. Angabe des pU. Sie beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten. b. Addition der Angaben im Dossier. AML: akute myeloische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Pfizer Europe. Fachinformation Daurismo (Glasdegib) 25/100 mg Filmtabletten; Stand der Information: Juni. 2020.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz Leukämien (C91-C95), Jahre 2015-2016, getrennt nach Geschlecht [online]. [Zugriff: 05.05.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
4. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2015/2016. Berlin: RKI; 2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.
5. Kraywinkel K, Spix C. Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland. *Onkologie (Berl)* 2017; 23(7): 499-503.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit; Stand: 30.09.2019.
7. 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). *Ann Hematol* 2017; 96(12): 1993-2003.
8. 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): 4179-4187.
9. 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): 1806-1813.
10. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 03.2020 [Zugriff: 20.10.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF2_020Bund_Maerz_2020.pdf.
11. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2007/2008. 2012.
12. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2009/2010. 2013.

13. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015.

14. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_11.pdf? blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_11.pdf?blob=publicationFile).

15. 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): 424-447.

16. Accord Healthcare. Cytarabin Accord 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung [online]. 06.2018 [Zugriff: 08.10.2020]. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2019-01/FI_Cytarabin_100%20mg_Stand%20042011_bhso_clean_0.pdf.