



IQWiG-Berichte – Nr. 1478

**Asciminib
(chronische myeloische
Leukämie) –**

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

Dossierbewertung

Auftrag: G22-32
Version: 1.0
Stand: 22.12.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.09.2022

Interne Auftragsnummer

G22-32

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

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum, München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Kathrin Wohlföhner
- Judith Kratel
- Christopher Kunigkeit
- Sarah Mostardt

Schlagwörter

Asciminib, Leukämie – myeloische – chronische – BCR/ABL-positiv, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Asciminib, Leukemia – Myelogenous – Chronic – BCR-ABL Positive, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
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)	10
3.2.1 Behandlungsdauer	10
3.2.2 Verbrauch	10
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	10
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	10
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	11
3.2.6 Versorgungsanteile	11
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	12
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	13
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
5 Literatur	15
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CML	chronische myeloische Leukämie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
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
Ph ⁺ CML	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie
Ph ⁺ CML-CP	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

Asciminib ist ein Arzneimittel zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML). Asciminib 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.

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

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) 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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen 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 nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

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 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.

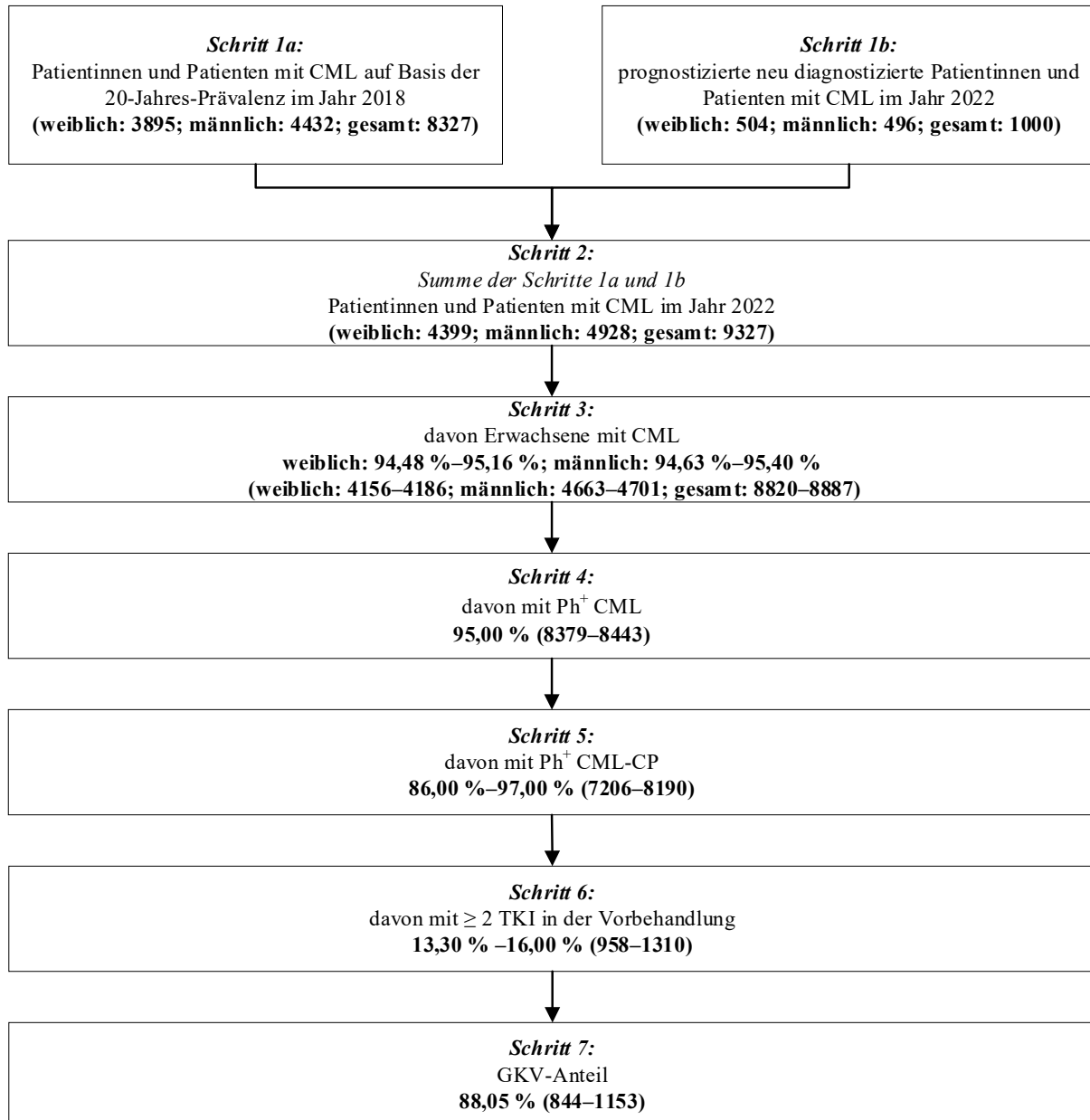
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die CML stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Asciminib [2]. Demnach wird Asciminib angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver CML in der chronischen Phase (Ph⁺ CML-CP), die zuvor mit 2 oder mehr Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) behandelt wurden.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

CML: chronische myeloische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; Ph⁺ CML-CP: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1a: Patientinnen und Patienten mit CML auf Basis der 20-Jahres Prävalenz im Jahr 2018

Zunächst zieht der pU die Angaben zur geschlechtsspezifischen 20-Jahres-Prävalenz der Leukämien, klassifiziert mit den Diagnosecodes C91 bis C95 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme,

10. Revision (ICD-10) in Deutschland für das aktuellste verfügbare Jahr 2018 auf Basis von Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) mit Stand vom 21.12.2021 heran (43 272 Patientinnen und 55 402 Patienten) [3]. Er begründet sein Vorgehen damit, dass ausgehend von einem medianen Alter der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose von 65 Jahren [4], die in diesem Alter in Deutschland entsprechende durchschnittliche Lebenserwartung im Zeitraum der Jahre 2018 bis 2020 (Stand: 20.07.2022) 17,92 Jahren bei Männern und 21,12 Jahren bei Frauen [5] betrug.

Gemäß Angaben des Berichts „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) geht der pU auf Grundlage von Daten zu Neuerkrankungen von einem Anteil der CML (ICD-10-Code C92.1) an allen Leukämien in Höhe von 9 % bei Frauen und 8 % bei Männern aus [6]. Unter Verwendung dieser Anteile ermittelt er eine Anzahl von 8327 Patientinnen und Patienten (3895 Patientinnen; 4432 Patienten) mit CML in Deutschland auf Basis der 20-Jahres-Prävalenz im Jahr 2018.

Schritt 1b: prognostizierte neu diagnostizierte Anzahl der Patientinnen und Patienten mit CML im Jahr 2022

Anschließend entnimmt der pU dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ des RKI und der GEKID [6] die prognostizierte Anzahl der im Jahr 2022 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Leukämien (ICD-10-Codes C91 bis C95) (5600 Patientinnen und 6200 Patienten). Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit CML (ICD-10-Code C92.1) an allen Leukämie-Neuerkrankungen setzt der pU erneut einen Anteil in Höhe von 9 % bei Frauen und 8 % bei Männern an [6] und ermittelt auf diese Weise eine Anzahl von 1000 neu erkrankten Patientinnen und Patienten (504 Patientinnen; 496 Patienten) mit CML in Deutschland im Jahr 2022.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit CML im Jahr 2022

Der pU bildet die Summe aus der 20-Jahres-Prävalenz aus dem Jahr 2018 und der prognostizierten Inzidenz für das Jahr 2022 (Schritte 1a und 1b) und setzt somit eine Anzahl von 9327 Patientinnen und Patienten (4399 Patientinnen und 4928 Patienten) mit CML in Deutschland für das Jahr 2022 an.

Schritt 3: Erwachsene mit CML

Um die Anzahl der Erwachsenen mit CML abzubilden, entnimmt der pU einer Datenbankabfrage beim ZfKD die geschlechtsspezifischen Fallzahlen nach Altersgruppen zur Inzidenz der Leukämien (ICD-10-Codes C91 bis C95) [7] aus dem Jahr 2018. Basierend auf dieser Datenbasis ermittelt er differenziert nach Geschlecht Anteilswerte für die ≥ 15 -Jährigen sowie die ≥ 20 -Jährigen, da die Daten des ZfKD nur für festgelegte Altersgruppen öffentlich verfügbar sind. Auf dieser Grundlage nimmt der pU an, dass der Anteil der Erwachsenen bei Frauen mit CML 94,48 % bis 95,16 % und bei Männern mit CML 94,63 % bis 95,40 % beträgt.

Übertragen auf die Patientenzahlen aus Schritt 2 berechnet der pU eine Spanne von 8820 bis 8887 Erwachsenen mit CML (weiblich: 4156 bis 4186; männlich: 4663 bis 4701).

Schritt 4: Erwachsene mit Ph⁺ CML

Auf Basis von 4 Publikationen [8-11] gibt der pU an, dass bei 95 % aller erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CML ein Ph⁺ vorliegt.

Durch Übertragung des Anteilswertes von 95 % auf die zuvor ermittelte Spanne der Patientenzahl aus Schritt 3 berechnet der pU eine Spanne von 8379 bis 8443 Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML.

Schritt 5: Erwachsene mit Ph⁺ CML-CP

Anschließend zieht der pU Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die sich bei Diagnose in der chronischen Phase befinden, aus 7 Publikationen [8,10,12-16] heran. Er geht von einer Anteilsspanne von 86 % bis 97 % aus.

Die untere Grenze entnimmt er der Publikation von Beinortas et al. (2016) [12] zu Registerdaten aus 5 landesweiten hämato-onkologischen Zentren von im Zeitraum der Jahre 2000 bis 2013 neu diagnostizierten 601 Patientinnen und Patienten in Litauen. Von den ab 2010 diagnostizierten Patientinnen und Patienten, für die entsprechende Daten vorlagen, befanden sich bei Vorstellung 86 % in der chronischen Phase. Die obere Grenze entstammt den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) [8], entsprechend derer bei mehr als 97 % der neu diagnostizierten Erwachsenen eine CML in der chronischen Phase vorliegt.

Durch Übertragung der unteren und oberen Grenze des Anteils auf das Ergebnis aus Schritt 4 berechnet der pU eine Anzahl von 7206 bis 8190 Erwachsenen mit Ph⁺ CML-CP.

Schritt 6: Erwachsene mit ≥ 2 TKI in der Vorbehandlung

Für die Berechnung der Anteilsspanne der mit ≥ 2 TKI vorbehandelten Erwachsenen verweist der pU zum einen auf die Studie von Ota et al. (2018) [17] und zum anderen auf das Modul 3 A der Nutzenbewertung zu Bosutinib aus dem Jahr 2013 [18].

In der für die untere Grenze herangezogenen Studie [17] wurden die Krankenakten von 450 neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit CML in der chronischen Phase, die im Zeitraum der Jahre 2004 bis 2014 in der Erstlinientherapie mindestens eine Behandlung mit 1 TKI (Imatinib; Dasatinib; Nilotinib) in Japan erhalten haben, retrospektiv untersucht. Den Ergebnissen zufolge wechselten 8,2 % der Patientinnen und Patienten (n = 37) in die Drittlinientherapie und 5,1 % der Patientinnen und Patienten (n = 23) von der Drittlinientherapie in die Viertlinientherapie. Der pU addiert beide Anteilswerte und setzt als untere Grenze 13,3 % an.

Zur Bestimmung der oberen Grenze verweist der pU auf Modul 3 A der Nutzenbewertung zu Bosutinib [18]. In diesem Dokument sind gemäß den Angaben des pU Ergebnisse der Studie von Guillier (2013), einer Marktforschungsstudie in Frankreich, Italien, Spanien, Großbritannien und Deutschland aus Oktober 2012, zur Verteilung der CML-Patientinnen und Patienten in der chronischen Phase auf die Erst- bis Viertlinie dargestellt. Der pU summiert die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten in der Dritt- (12 %) und Viertlinie (4 %) und gibt als Ergebnis einen Anteilswert von 16,0 % als obere Grenze an.

Der pU wendet die hier ermittelte untere und obere Grenze auf die Patientenzahlen aus Schritt 5 an und weist somit eine Anzahl von 958 bis 1310 mit ≥ 2 TKI vorbehandelten Erwachsenen aus.

Schritt 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Auf Basis eines erwarteten GKV-Anteils von 88,05 % [19,20] ermittelt der pU abschließend eine Anzahl von 844 bis 1153 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch zu einem großen Teil nachvollziehbar. Die Berechnung weist jedoch methodische Limitationen auf. Insgesamt ist die angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten mit Unsicherheit behaftet, und die Anzahl in der GKV-Zielpopulation könnte auch außerhalb dieses Bereichs liegen.

Der zentrale Unsicherheitsfaktor liegt in der Verwendung der 20-Jahres-Prävalenz als Ausgangsbasis in Verbindung mit den darauf übertragenen Anteilswerten auf Grundlage von Neuerkrankungen. Vor dem Hintergrund einer sich an die Allgemeinbevölkerung annähernden Lebenserwartung von neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP [21] erscheint die Verwendung der 20-Jahres-Prävalenz als Ausgangsbasis grundsätzlich nachvollziehbar. Bei der Ermittlung der Fallzahl der 20-Jahres-Prävalenz findet jedoch zum einen das Überleben Berücksichtigung (Anzahl der Personen, die zu einem gegebenen Zeitpunkt noch leben und bei denen innerhalb der letzten 20 Jahre die betrachtete Krebserkrankung diagnostiziert wurde) [6]. Zum anderen können bei einem langen Betrachtungszeitraum auch bei einzelnen Patientinnen und Patienten mögliche Therapiepausen im Zusammenhang mit der Behandlung mit TKI bei anhaltender molekularer Remission [22] entstehen, die im Betrachtungsjahr keine neue Therapie erforderlich machen.

Durch die Verwendung der vom pU gewählten Ausgangsbasis ist jedoch letztlich darauf hinzuweisen, dass die Anteilswerte auf Grundlage von Neuerkrankungen nicht unmittelbar auf die 20-Jahres-Prävalenz übertragbar sind. Diese Limitation betrifft vor allem die Anteilswerte in den Schritten 1a sowie 2 bis 6.

Die maßgeblichen Gründe für die zum Beginn des Abschnitts beschriebene Gesamtbewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1a: Patientinnen und Patienten mit CML im Jahr 2018

Für die Berechnung der 20-Jahres-Prävalenz der Leukämien (ICD-10 C91 bis C95) legt der pU Daten des ZfKD aus dem Jahr 2018 zugrunde. Einer aktuellen Abfrage der ZfKD-Datenbank für das Jahr 2019 (alle Altersgruppen) sind Anzahlen von 43 644 Patientinnen und 55 092 Patienten zu entnehmen, was sehr nah an der vom pU angesetzten Anzahl liegt.

Der pU geht davon aus, dass die Prävalenzzahlen aus dem Jahr 2018 konstant bleiben. Wie der pU selbst anmerkt, ist dieses Vorgehen aufgrund des Markteintrittes neuer Therapiemöglichkeiten, welche die Überlebenszeit verlängern und zu einem Anstieg der Prävalenz führen können, mit einer möglichen Unterschätzung verbunden.

Zu den Schritten 1a und 2: Patientinnen und Patienten mit CML im Jahr 2022

Da bei der Abfrage der Daten des ZfKD zurzeit keine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Leukämien möglich ist, wurden die Patientenzahlen u. a. in Schritt 1a von den aggregierten Zahlen aller Leukämien (ICD-10-Codes C91 bis C95) abgeleitet. Hierzu verwendet der pU geschlechtsspezifische Anteilswerte für die CML auf Grundlage von Neuerkrankungen und überträgt diese auf die 20-Jahres-Prävalenz. Dieses Vorgehen führt, wie bereits oben beschrieben, zu Unsicherheit.

Zu Schritt 3: Erwachsene mit CML

Das Vorgehen zur Annäherung an die Anzahl der Erwachsenen mit CML mithilfe einer Spanne ist vor dem Hintergrund der vom ZfKD festgelegten Altersgruppen grundsätzlich nachvollziehbar. Da die Berechnung jedoch ausschließlich auf Angaben neu erkrankter Patientinnen und Patienten basiert, sind die vom pU angesetzten Anteilswerte nur eingeschränkt auf die Anzahlen aus Schritt 2 übertragbar. Zudem wurde die Patientenzahl erneut von den aggregierten Zahlen aller Leukämien (ICD-10-Codes C91 bis C95) abgeleitet. Aufgrund der im Vergleich zu anderen Leukämiearten geringeren Anzahl neu erkrankter Kinder und Jugendlicher mit CML [4] kann die Anzahl der Erwachsenen mit CML auch höher liegen, als vom pU berechnet.

Zu Schritt 4: Erwachsene mit Ph⁺ CML

Der Anteilswert der Ph⁺ CML lässt sich anhand der vom pU zitierten Publikationen [8-11] zwar überwiegend nachvollziehen. Es ist jedoch zu beachten, dass in vorangegangenen Verfahren in ähnlichen Anwendungsgebieten [23-25] eine Spanne von 90 % bis 95 % angesetzt wurde. Zumal in der Publikation von Onida et al. (2002) [11] darauf hingewiesen wird, dass der Anteilswert auch bei mehr als 90 % liegen kann, wäre es angemessener eine Spanne zu veranschlagen, um der Unsicherheit der Angaben Rechnung zu tragen.

Zu Schritt 6: Erwachsene mit ≥ 2 TKI in der Vorbehandlung

Auf Grundlage der Studie von Ota et al. (2018) bestimmt der pU die untere Grenze des Anteils der Erwachsenen mit ≥ 2 TKI in der Vorbehandlung. In dieser Studie werden für die Vorbehandlung ausschließlich Imatinib, Dasatinib und Nilotinib berücksichtigt. Es stehen

jedoch weitere TKI für die Vorbehandlung zur Verfügung [8,10]. Die untere Grenze stellt somit eine Unsicherheit dar.

Weiterhin ist der angesetzte Anteilswert der oberen Grenze anhand der vom pU mitgelieferten Quelle unsicher. In der Dossierbewertung von Bosutinib aus dem Jahr 2013 [26] wird darauf hingewiesen, dass in den Folien von Guillier (2013) keine Daten zur Verteilung auf die Therapielinien präsentiert werden; es werden lediglich Daten zur Verteilung auf die Arzneimittel Imatinib, Dasatinib und Nilotinib innerhalb der Therapielinien dargestellt. Weiterhin ist unklar, wie die entsprechende Befragung durchgeführt wurde und wie die teilnehmenden Hämatologen rekrutiert wurden. Darüber hinaus erfolgt die Verteilung der Viertlinie auf Basis einer linearen Interpolation über die Therapielinien hinweg, was zu weiterer Unsicherheit führt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Laut pU liegen derzeit keine ausreichenden Daten für eine Abschätzung der zukünftigen Änderungen der Prävalenz und Inzidenz vor. Aufgrund der bisherigen Entwicklungen geht der pU von stabilen Inzidenzraten aus. Weiterhin erwartet er leicht ansteigende Prävalenzraten aufgrund der Verlängerung der Überlebenszeit durch Therapien mit TKI.

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.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Asciminib entsprechen der Fachinformation [2]. Asciminib wird 2-mal täglich verabreicht. Da in der Fachinformation [2] keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Asciminib entsprechen der Fachinformation [2].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Asciminib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2022 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Es können zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, wie z. B. Laboruntersuchungen für die Bestimmung des großen Blutbildes [2].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Asciminib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 93 275,75 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese sind plausibel. Es fallen jedoch Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine belastbare Abschätzung des erwarteten Versorgungsanteils aufgrund fehlender Daten zu u. a. Vortherapien und Patientenpräferenzen derzeit nicht möglich ist. Weiterhin macht der pU Angaben zu Kontraindikationen gemäß der Fachinformation [2], geht diesbezüglich jedoch nicht von einer Einschränkung der Zielpopulation aus. Darüber hinaus weist der pU auf die in der Zulassungsstudie berichtete Therapieabbruchrate hin. Die Behandlung mit Asciminib erwartet der pU ausschließlich im ambulanten Versorgungsbereich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Asciminib wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML-CP, die zuvor mit 2 oder mehr TKI behandelt wurden [2].

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 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Asciminib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph ⁺ CML-CP, die zuvor mit ≥ 2 TKI behandelt wurden	844–1153	Die vom pU angegebene Spanne ist mit Unsicherheit behaftet und die Anzahl in der GKV-Zielpopulation könnte auch außerhalb dieses Bereichs liegen. Dies ist insbesondere durch die Verwendung der 20-Jahres-Prävalenz in Verbindung mit der Inzidenz als Ausgangsbasis und den darauf übertragenen Anteilswerten auf Basis der neu erkrankten Patientinnen und Patienten bedingt.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph ⁺ CML-CP: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Asciminib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph ⁺ CML-CP, die zuvor mit ≥ 2 TKI behandelt wurden	93 275,75	0	0	93 275,75	Die Arzneimittelkosten für Asciminib sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

a. Angaben des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph⁺ CML-CP: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

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. Novartis Pharma. Scemblix Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 07.12.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage mit Schätzung der Prävalenz von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Leukämien (C91-C95), Fallzahlen in Deutschland, Intervall-Länge in Jahren: 5, 10, 20, Jahre: 2016 - 2018 [online]. 2021 [Zugriff: 21.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
4. Kompetenznetz Leukämien. Epidemiologie [online]. 2015 [Zugriff: 10.03.2015]. URL: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/cml/epidemiologie/>.
5. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Lebenserwartung (Periodensterbetafel): Deutschland, Jahre, Geschlecht, Vollendetes Alter (2018/20) [online]. 2022 [Zugriff: 20.07.2022]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
6. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. [Zugriff: 18.07.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile.
7. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland, Altersgruppen 0-85+, Leukämien (C91-C95), Jahr 2018 [online]. 2021 [Zugriff: 21.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
8. Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH et al. Chronische Myeloische Leukämie (CML) (Stand: Juni 2018) [online]. 2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@pdf-latest?filename=chronische-myeloische-leukaemie-cml.pdf>.
9. Hochhaus A, Mahon FX, Le Coutre P et al. Nilotinib first-line therapy in patients with Philadelphia chromosome-negative/BCR-ABL-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENEST1st sub-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology 2017; 143(7): 1225-1233. <https://dx.doi.org/10.1007/s00432-017-2359-9>.
10. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28(suppl_4): iv41-iv51. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx219>.

11. Onida F, Ball G, Kantarjian HM et al. Characteristics and outcome of patients with Philadelphia chromosome negative, bcr/abl negative chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 2002; 95(8): 1673-1684. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.10832>.
12. Beinortas T, Tavorienė I, Žvirblis T et al. Chronic myeloid leukemia incidence, survival and accessibility of tyrosine kinase inhibitors: a report from population-based Lithuanian haematological disease registry 2000-2013. *BMC Cancer* 2016; 16: 198. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-016-2238-9>.
13. Geelen IGP, Thielen N, Janssen JJWM et al. Treatment outcome in a population-based, 'real-world' cohort of patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2017; 102(11): 1842-1849. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2017.174953>.
14. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J et al. Treatment and outcome of 2904 CML patients from the EUTOS population-based registry. *Leukemia* 2017; 31(3): 593-601. <https://dx.doi.org/10.1038/leu.2016.246>.
15. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia* 2015; 29(6): 1336-1343. <https://dx.doi.org/10.1038/leu.2015.73>.
16. Perrotti D, Jamieson C, Goldman J et al. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. *J Clin Invest* 2010; 120(7): 2254-2264. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI41246>.
17. Ota S, Matsukawa T, Yamamoto S et al. Severe adverse events by tyrosine kinase inhibitors decrease survival rates in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 2018; 101(1): 95-105. <https://dx.doi.org/10.1111/ejh.13081>.
18. Pfizer Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Bosutinib (Bosulif). Modul 3A [online]. 2013 [Zugriff: 18.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-312/2013-04-26_Modul3A_Bosutinib.pdf.
19. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2022 [Zugriff: 20.07.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf.
20. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011) [online]. [Zugriff: 20.07.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>.
21. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34(4): 966-984. <https://dx.doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>.

22. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie [online]. 2020 [Zugriff: 24.11.2022]. URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/leukaemien/behandlung/chronische-myeloische-leukaemie-cml.php>.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 02.12.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (vorbehandelte chronische myeloische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 02.12.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-54_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; (Ablauf Befristung) [online]. 2021 [Zugriff: 08.11.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-79_bosutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib; Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2013 [Zugriff: 02.12.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/G13-01_Bosutinib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?