

Ivosidenib (akute myeloische Leukämie)

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

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: G23-16

Version: 1.0

Stand: 05.10.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1649

DOI: 10.60584/G23-16

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.07.2023

Interne Projektnummer

G23-16

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/G23-16>

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

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivosidenib (akute myeloische Leukämie); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/G23-16>.

Schlagwörter

Ivosidenib, Leukämie – myeloische – akute, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Ivosidenib, Leukemia – Myeloid – Acute, Health Care Costs, Epidemiology

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

- Katharina Frangen
- Carolin Weigel
- Corinna ten Thoren
- Anja Schwalm

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
1.1 Anwendungsgebiet.....	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	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 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	4
3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	7
3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	8
3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	8
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)....	9
3.2.1 Behandlungsdauer.....	9
3.2.2 Verbrauch	9
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	10
3.2.5 Jahrestherapiekosten	10
3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	11
3.2.7 Versorgungsanteile.....	12
4 Literatur	13
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	8
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	akute myeloische Leukämie
AMLSG	Deutsch-Österreichische Studiengruppe AML
AMLSG-BiO	AMLSG Biology and Outcome
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)
IDH-1	Isocitrat-Dehydrogenase-1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Anwendungsgebiet

Ivosidenib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist.

1.2 Verlauf des Projekts

Ivosidenib ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist.

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. Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.07.2023 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete 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 Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

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

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.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G BA übermittelt, der ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung erfolgt durch den G BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 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 und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Ggf. werden vom G-BA außerdem Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung adressiert. Aus diesen Gründen sind die Bewertung des Zusatznutzens und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 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

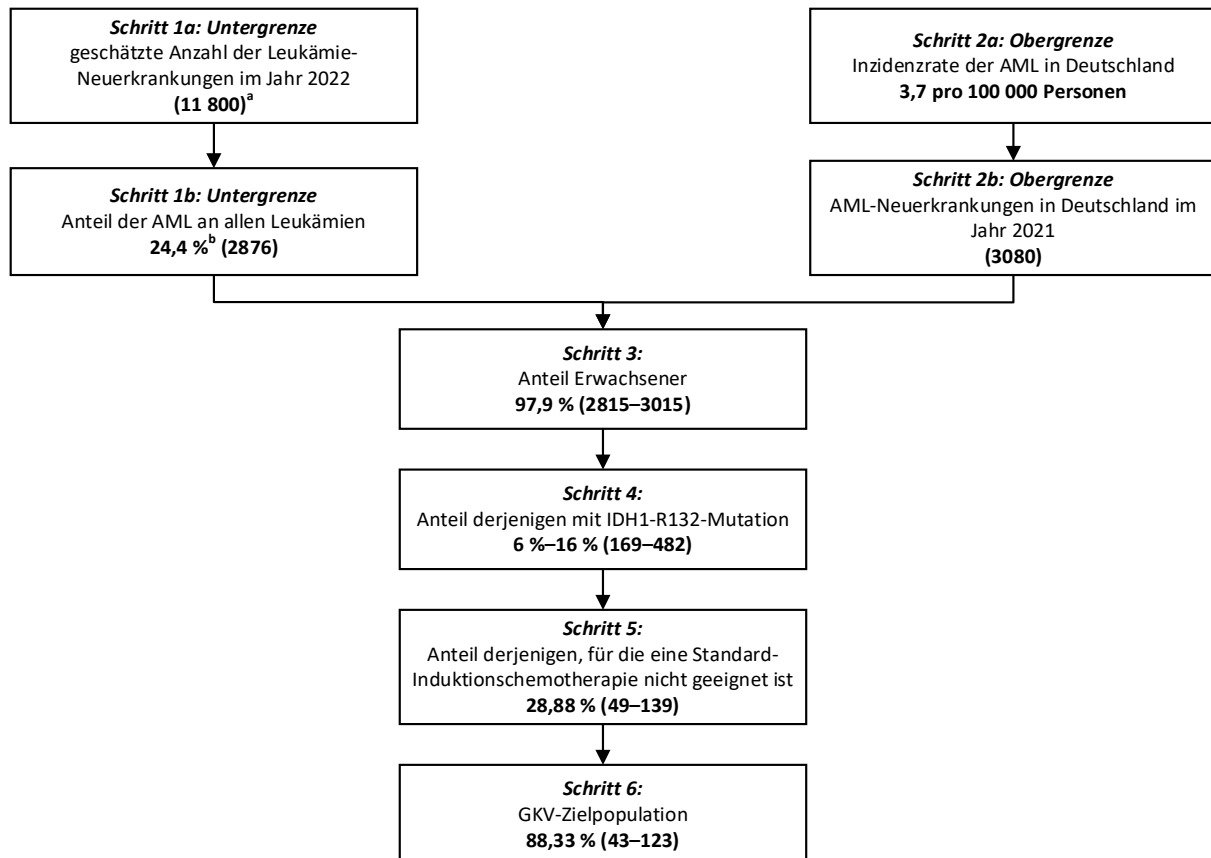
Die AML stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [2]. Demnach wird Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist.

3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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

a. eigene Berechnung

b. eigene Berechnung; geschlechtsspezifische Angaben des pU zum Anteil: 27 % Frauen, 22 % Männer

AML: akute myeloische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1;
pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Schritt 1a: geschätzte Anzahl der Leukämie-Neuerkrankungen im Jahr 2022 (Untergrenze)

Zunächst schätzt der pU die Anzahl der Neuerkrankungen mit AML. Dazu zieht er 2 Quellen heran, aus denen er eine Spanne bildet (Schritt 1a bis 2b).

In Schritt 1a zieht der pU die gemeinsame Veröffentlichung Krebs in Deutschland für 2017 / 2018 des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [3] heran. Dem Bericht entnimmt er eine für das Jahr 2022 prognostizierte Anzahl der Leukämie-Neuerkrankungen mit den Diagnosecodes C91 bis C95 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) von insgesamt 5600 Frauen und 6200 Männern (Summe: 11 800, eigene Berechnung).

Schritt 1b: Anteil der AML an allen Leukämien (Untergrenze)

Aus der in Schritt 1a beschriebenen Veröffentlichung [3] entnimmt der pU den Anteil der AML (ICD-10-Code C92.0) an allen Leukämien (ICD-10-Codes C91 bis C95) mit 27 % für Frauen und 22 % für Männer. Für das Jahr 2022 ermittelt er für die untere Grenze der Spanne eine Anzahl von 2876 Patientinnen und Patienten (1512 Frauen und 1364 Männer) mit AML. Dies entspricht geschlechterübergreifend einem Anteilswert von rund 24,4 % (eigene Berechnung).

Schritt 2a: Inzidenzrate der AML in Deutschland (Obergrenze)

Der pU zieht die deutsche Leitlinie zur AML mit Stand von September 2022 [4] heran und entnimmt dieser eine Inzidenzrate der AML von 3,7 pro 100 000 Personen im Jahr.

Schritt 2b: AML-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2021 (Obergrenze)

Im darauffolgenden Schritt wendet der pU die Inzidenzrate aus Schritt 2a auf die Bevölkerungszahl in Deutschland zum Stichtag 31.12.2021 (N = 83 237 124) an. So ermittelt er für die obere Grenze der Spanne eine Anzahl von 3080 AML-Neuerkrankungen für das Jahr 2021.

Mit der Spanne, die sich aus den Berechnungen in Schritt 1b (2876) und Schritt 2b (3080) ergibt, rechnet der pU in Schritt 3 weiter.

Schritt 3: Anteil Erwachsener

Da das vorliegende Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation [2] ausschließlich erwachsene Patientinnen und Patienten umfasst, ermittelt der pU in diesem Schritt den Anteil der Erwachsenen, die an einer AML erkrankt sind. Laut pU lässt sich anhand einer Datenbankabfrage des ZfKD [5] entnehmen, dass der Anteil erwachsener Patientinnen und Patienten an AML (ICD-10-Code C92.0) für das Jahr 2019 bei 97,9 % liegt.

Der pU wendet den Anteil der Erwachsenen auf die Patientenzahlen aus Schritt 1b (untere Grenze) sowie Schritt 2b (obere Grenze) an und ermittelt so eine Spanne von 2815 bis 3015 Erwachsenen, die neu an einer AML erkrankt sind.

Schritt 4: Anteil derjenigen mit IDH1-R132-Mutation

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine IDH-1-R132-Mutation aufweisen, gibt der pU auf Basis mehrerer Publikationen eine Spanne von 6 % bis 16 % an. Nachfolgend werden ausschließlich die Publikationen dargestellt, denen sich die vom pU angegebene jeweilige untere Grenze bzw. obere Grenze entnehmen lassen.

Für die untere Grenze zieht der pU zunächst eine Publikation von Bullinger et al. aus dem Jahr 2017 heran [6], in der u. a. das Vorkommen verschiedenster Mutationen bei der AML beschrieben wird. Der pU entnimmt der Publikation eine geschätzte Häufigkeit der IDH-1 Mutation bei der AML von 6 % bis 10 %. Des Weiteren zieht der pU eine Publikation von

Medeiros et al. aus dem Jahr 2017 [7] heran, in der IDH-Mutationen bei malignen myeloischen Erkrankungen beschrieben werden. Der Publikation lassen sich mehrere Anteilswerte zur Häufigkeit einer IDH1-R132-Mutation bei der AML entnehmen, u. a. auch die vom pU angegebene untere Grenze von 6 %.

Der Publikation von Cerchione et al. aus dem Jahr 2021 [8], in der u. a. der Einsatz von Ivosidenib bei AML beschrieben wird, lässt sich eine Spanne von 6 % bis 16 % der Patientinnen und Patienten mit AML entnehmen, bei denen eine IDH-1 Mutation vorliegt.

Anschließend überträgt der pU die Anteilswerte auf die Patientenzahlen aus Schritt 3.

Schritt 5: Anteil derjenigen, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist

Der pU entnimmt den Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht infrage kommt, aus einer Publikation von Nagel et al. der Deutsch-Österreichischen Studiengruppe AML (AMLSG) zur AMLSG-Biology-and-Outcome(AMLSG-BiO)-Studie [9]. Im Beobachtungszeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2014 wurden insgesamt 3525 erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML eingeschlossen, wobei zu 3213 von ihnen Informationen zur Behandlungsstrategie vorlagen. Der Publikation lässt sich ein Anteil von 71,12 % der Patientinnen und Patienten entnehmen, die mit einer intensiven Chemotherapie behandelt wurden. Die alternativen Therapiestrategien bestanden entweder aus Best supportive Care oder Azacitidin, Decitabin oder niedrig dosiertem Cytarabin. Im Umkehrschluss berechnet der pU einen Anteilswert von 28,88 % der Patientinnen und Patienten, die keine intensive Chemotherapie erhalten haben bzw. diese für sie nicht geeignet war. Diesen Anteilswert überträgt der pU anschließend auf die Patientenzahlen aus Schritt 4.

Schritt 6: GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,33 % [10] ermittelt der pU eine Anzahl von 43 bis 123 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch und methodisch überwiegend nachvollziehbar. Die Angaben des pU sind mit Unsicherheit behaftet, insgesamt jedoch tendenziell unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 3: Anteil Erwachsener

Der pU gibt auf Basis der von ihm zugrunde gelegten Quelle [5] an, dass der Anteil der Erwachsenen an AML 97,9 % beträgt. Der Quelle lässt sich dieser Anteilswert jedoch nicht entnehmen, weswegen der Anteilswert mit Unsicherheit behaftet ist. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass der Anteilswert im Abgleich mit einem früheren Verfahren zu AML [11] in einer vergleichbaren Größenordnung liegt.

Zu Schritt 5: Anteil derjenigen, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist

In der vom pU herangezogenen Publikation wird darauf hingewiesen, dass im AMLSG-BiO-Register Patientinnen und Patienten höheren Alters im Vergleich zu anderen bevölkerungsbasierten Krebsregistern unterrepräsentiert sein könnten. Die Autorinnen und 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. Aus diesem Grund ist der vom pU angegebene Anteilswert der Patientinnen und Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, tendenziell unterschätzt.

3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU prognostiziert eine stabil bleibende Inzidenzrate von 3,5 bis 3,7 pro 100 000 Personen in den kommenden 5 Jahren. Für die Bevölkerungsentwicklung zieht er die Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021) mit einem moderaten Szenario der Geburten, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos heran (G2L2W2). Der pU prognostiziert die Fallzahlen bis einschließlich zum Jahr 2028.

3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ivosidenib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist	43–123	Die Angaben des pU sind insgesamt tendenziell unterschätzt.

a. Angabe des pU
AML: akute myeloische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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.

In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die vom pU vorgelegten Angaben zu den Kosten von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin bewertet und nicht die Angaben zu den weiteren Therapieoptionen, weil keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin benannt wurde.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Ivosidenib und Azacitidin entsprechen weitgehend den Fachinformationen [2,12].

Für Azacitidin gibt der pU die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf 2 Nachkommastellen gerundet an und berechnet daraus die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr. Bei Berechnung der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine geringfügig niedrigere Anzahl der Behandlungstage pro Jahr.

In den Fachinformationen [2,12] ist keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert, Ivosidenib und Azacitidin sollen laut den Fachinformationen jedoch mindestens 6 Zyklen lang gegeben werden. In der vorliegenden Bewertung wird 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 Ivosidenib und Azacitidin entsprechen weitgehend den Fachinformationen [2,12].

Der Verbrauch von Azacitidin richtet sich nach der Körperoberfläche. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße eines Erwachsenen gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [13] zugrunde. Bei einer niedrigeren Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.1) ergibt sich ein geringfügig niedrigerer Verbrauch als vom pU angegeben.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ivosidenib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2023, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten von Azacitidin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2023 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt für Ivosidenib 1-malig Kosten in Höhe von 77,91 € für den IDH1-R132-Test unter Zugrundelegung der Ziffer gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs 19453. Es ist möglich, dass der IDH1-R132-Test für einen Teil der Patientinnen und Patienten unabhängig von Einsatz des Arzneimittels erfolgt ist und somit der Status von IDH1-R132 bereits bekannt ist, sodass die zugehörigen Kosten für diese Patientinnen und Patienten nicht erneut anfallen. Der Fachinformation von Ivosidenib [2] ist darüber hinaus zu entnehmen, dass zumindest im 1. Behandlungsjahr eine Überwachung bestimmter Blutwerte erfolgen soll, was der pU jedoch nicht berücksichtigt.

Der Fachinformation zu Azacitidin [12] lassen sich ebenfalls zusätzliche Leistungen entnehmen, die hauptsächlich zur Kontrolle bestimmter Blutwerte dienen, die durch den pU unberücksichtigt bleiben. Für Azacitidin setzt der pU für die Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe jeweils pro Applikationseinheit 100 € an. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [14,15].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin für das 1. Behandlungsjahr Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 266 384,16 € und für das 2. Behandlungsjahr Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 266 306,25 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im 1. Behandlungsjahr und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Arzneimittelkosten für Ivosidenib sind plausibel. Es ist möglich, dass der IDH1-R132-Test für einen Teil der Patientinnen und Patienten unabhängig von Einsatz des Arzneimittels erfolgt ist und somit der Status von IDH1-R132 bereits bekannt ist, sodass die zugehörigen Kosten für diese Patientinnen und Patienten nicht erneut anfallen. Es fallen darüber hinaus zumindest im 1. Behandlungsjahr weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Für Azacitidin entsteht ein niedrigerer Verbrauch als vom pU angegeben (siehe Abschnitt 3.2.2), die Arzneimittelkosten liegen dennoch in einer plausiblen Größenordnung. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die vom pU berücksichtigten Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe können abweichen.

3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie 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	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Ivosidenib + Azacitidin	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist	201 892,69 + 55 285,56	1. Jahr: 77,91 ^b Folgejahre: 0	9128,00 ^c	1. Jahr: 266 384,16 Folgejahre: 266 306,25	Die Arzneimittelkosten für Ivosidenib sind plausibel. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen können abweichen. Für Azacitidin liegen die Arzneimittelkosten in einer plausiblen Größenordnung. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Für Azacitidin setzt der pU zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € pro Applikationseinheit an. Diese Kosten können abweichen.
<p>a. Angabe des pU b. Angabe bezieht sich auf Ivosidenib c. Angabe bezieht sich auf Azacitidin für das 1. Jahr sowie Folgejahre AML: akute myeloische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

3.2.7 Versorgungsanteile

Der pU listet die Kontraindikationen gemäß der Fachinformation von Ivosidenib [2] auf und beschreibt darüber hinaus, dass keine wesentlichen Änderungen der Versorgungsanteile aufgrund von Therapieabbrüchen zu erwarten seien. Nach Aussage des pU sei eine fundierte Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.

4 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. Servier Deutschland. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten.
3. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018, 13. Ausgabe [online]. 2021 [Zugriff: 23.04.2023]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=9F39410A8326AAD41D63A5B29EC4B75A.in.ternet101?_blob=publicationFile.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Akute Myeloische Leukämie (AML) [online]. 2022 [Zugriff: 21.04.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0015.0002 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001 [Überleben]). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt [online]. 2022. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
6. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. J Clin Oncol 2017; 35(9): 934-946. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.71.2208>.
7. Medeiros BC, Fathi AT, DiNardo CD et al. Isocitrate dehydrogenase mutations in myeloid malignancies. Leukemia 2017; 31(2): 272-281. <https://dx.doi.org/10.1038/leu.2016.275>.
8. Cerchione C, Romano A, Daver N et al. IDH1/IDH2 Inhibition in Acute Myeloid Leukemia. Front Oncol 2021; 11(639387): 1-9. <https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2021.639387>.
9. Nagel G, Weber D, Fromm E 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. <https://dx.doi.org/10.1007/s00277-017-3150-3>.
10. G. K. V. Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung [online]. 2023 [Zugriff: 19.04.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2022_q4/20230329_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q4-2022_300dpi_barrierefrei.pdf.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glasdegib (akute myeloische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 05.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g20-17_glasdegib_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
12. Aira Pharm. Fachinformation Azacitidin Pharmascience 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension. Stand: 06/2021 [online]. 2021. URL: https://abdata.de/datenangebot/abda-datenbank/plus_x/.
13. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2023 [Zugriff: 18.04.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 26.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.
15. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 26.04.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (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“. 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
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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?