

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie  
(AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die  
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bosutinib**

Vom 17. Oktober 2013

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten.....	9
4. Verfahrensablauf.....	9

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. Kapitel 5 §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß Kapitel 5 § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend Kapitel 5 § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß Kapitel 5 § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Bosutinib ist der 1. Mai 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5 § 8 Nr. 1 VerfO am 29. April 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Bosutinib zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2013 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf der Internetseite des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G13-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Satz 1 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 bis 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Bosutinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

### **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

#### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie 3160A4-200-WW (im Folgenden 200 WW), der supportiven Studie 3160A4-3000-WW und Daten aus dem Compassionate Use vor. Die Studie 3160A4-3000-WW wurde nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da ausschließlich therapie-naive Patienten eingeschlossen wurden und die Studie damit nicht zulassungskonform ist. Die Daten zu den Patienten im Compassionate Use sind für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht verwertbar.

Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bosutinib wird die Studie 200 WW zugrunde gelegt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, einarmige, offene Phase-I/II-Studie. Die Zulassungspopulation von Bosutinib wurde *post-hoc* als Subpopulation von 52 Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand (im Folgenden Zielpopulation), aus den insgesamt 546 CML-Patienten der Gesamtstudienpopulation gebildet. Bei diesen Patienten hatte Imatinib, Dasatinib und/oder Nilotinib versagt, und die jeweils übrigen zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitoren wurden nicht als angemessene Behandlungsoptionen angesehen. Diese 52 Patienten wurden anhand der Therapielinie und der CML-Phase in Anlehnung an das Zulassungsverfahren drei Kohorten zugeordnet. Die drei Kohorten bestehen aus 1) Patienten in der chronischen Phase (CP) in der CML-Zweitlinientherapie, 2) Patienten in der CP in der Dritt- bzw. Viertlinientherapie, 3) Patienten der fortgeschrittenen Phasen der CML, unterteilt in akzelerierte Phase (AP) und Blastenkrise (BK).

Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und der unzureichenden Datengrundlage zu den patientenrelevanten Endpunkten sowie aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und Verblindung besteht ein hohes Verzerrungspotenzial für die in der Studie 200 WW gezeigten Effekte, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Bosutinib wie folgt bewertet:

Für Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, liegt ein Zusatznutzen vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

#### Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Bosutinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Entscheidungsrelevant sind in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation die niedrigen Patientenzahlen für die Zielpopulation und die fehlende Kontrollgruppe in der Studie. Damit ist eine quantitative vergleichende Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

#### Mortalität

Für die Zielpopulation wurde der Endpunkt „Gesamtüberleben“ ausgewertet. In der CP starben in der Zweitlinientherapie 6 Patienten (40 %) und in der Dritt- bzw. Viertlinientherapie 5 Patienten (23,8 %); in der AP traten 3 (60 %) und in der BK 9 (81,8 %) Todesfälle auf. Es liegen keine Angaben zum medianen Gesamtüberleben in der Zielpopulation vor. Eine Kontrollgruppe liegt nicht vor. Die wissenschaftliche Datengrundlage lässt damit eine

Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bosutinib unter dem Gesichtspunkt der Mortalität nicht zu.

### Morbidität

Die folgenden in der Studie 200 WW erhobenen Endpunkte zum zytogenetischen, molekularen und hämatologischen Ansprechen werden ergänzend zum patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ dargestellt.

#### *Zytogenetisches Ansprechen (Cytogenetic Response, CyR)*

Der primäre Endpunkt der Studie 200 WW war das gute zytogenetische Ansprechen (Major Cytogenetic Response, MCyR) zu Woche 24 bei Imatinib-resistenten Ph+ CML-Patienten in der CP, die außer Imatinib keinen weiteren Tyrosinkinaseinhibitor als Vorbehandlung hatten (CP-CML Zweitlinientherapie). Im Dossier wurde das kumulative MCyR berichtet, definiert als Anteil der Patienten, der zu irgendeiner Zeit unter Behandlung ein MCyR erreicht hat. 5 der 15 Patienten der CP-CML Zweitlinien-Kohorte der Zulassungspopulation erreichten als bestes Ansprechen unter Bosutinib ein MCyR, darunter 4 ein komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response, CCyR). Laut Angaben im Dossier erreichten 4 weitere Patienten ein tieferes Ansprechen als CCyR, also etwa ein komplettes molekulares Ansprechen (Complete Molecular Response, CMR) oder ein gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response, MMR). Diese Patienten werden hier nicht zu den Ansprechern im Sinne des MCyR gezählt, da das Erreichen eines MMR meist, aber nicht zwangsläufig auch das Erreichen eines MCyR oder CCyR bedingt. Von den 21 Patienten mit CML in der CP, die nach Versagen von Imatinib und einem zusätzlichen Tyrosinkinaseinhibitor der 2. Generation Bosutinib erhalten hatten, und für die die Gabe eines weiteren Tyrosinkinaseinhibitor nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen wurde, zeigten 6 Patienten als bestes Ansprechen ein MCyR, darunter 4 Patienten ein CCyR. 2 von 5 Patienten in der AP und 2 von 11 Patienten in der BK erreichten als bestes Ansprechen ein CCyR. Insbesondere aufgrund der geringen Fallzahlen aber auch wegen der fehlenden Kontrollgruppe ist eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich.

#### *Molekulares Ansprechen (Molecular Response, MR)*

Das kumulative gute molekulare Ansprechen war definiert als Anteil der Patienten, der zu irgendeiner Zeit unter Behandlung ein MMR erreichte oder ein zu Studienbeginn vorliegendes MMR aufrechterhalten konnte. Insgesamt liegen nur geringe Fallzahlen zum MMR für die Zielpopulation vor. 4 der 15 Patienten (26,7 %) in der CP Zweitlinie und 3 der 21 Patienten (14,3 %) in der CP Dritt- und Viertlinie erreichten ein MMR. 1 Patient in der AP (20 %) erreichte unter Bosutinib ein CMR und konnte dieses bis zum Datenschnitt über 92 Wochen aufrechterhalten, ohne die Therapie abzubrechen. Kein Patient in der BK erreichte ein MMR. Insbesondere aufgrund der geringen Fallzahlen aber auch wegen der fehlenden Kontrollgruppe kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

#### *Hämatologisches Ansprechen (Haematologic Response, HR)*

Das kumulative komplette hämatologische Ansprechen ist definiert als Anteil der Patienten, der zu irgendeiner Zeit unter Behandlung mit Bosutinib ein komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Haematologic Response, CHR) erreichte oder ein zu Studienbeginn vorliegendes CHR aufrechterhalten konnte. Das CHR ist durch eine Normalisierung des Blutbildes und, wenn vorhanden, eine Rückbildung der Splenomegalie gekennzeichnet und

stellt die Mindestanforderung an das Ansprechen auf die Therapie dar<sup>1</sup>. 7 der 21 Patienten in der Kohorte CP Dritt- bzw. Viertlinie, die kein MCyR oder besser erreicht hatten, erreichten ein CHR. Daten zu den Patienten in den anderen Kohorten liegen nicht vor. Jeweils 1 Patient der AP- und BK-CML erreichte ein gutes hämatologisches Ansprechen aber kein tieferes Ansprechen im Sinne eines MMR oder MCyR. Daten zu den Patienten der Zweitlinien-Kohorte liegen nicht vor. Insbesondere aufgrund der geringen Fallzahlen aber auch wegen der fehlenden Kontrollgruppe kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Bei diesem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Das PFS ist definiert als Zeitspanne zwischen dem Tag der ersten Dosis und dem Beginn der Progression der Erkrankung (dem Fortschreiten der Krankheit) oder dem Todesdatum des Patienten. Die Progression ist definiert als: Transformation in die akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise, als Erhöhung der Leukozytenzahl (Verdopplung über einen Zeitraum von  $\geq 1$  Monat, mit einer Leukozytenzahl  $> 20 \times 10^9/l$ , Bestätigung mindestens eine Woche später), Verlust der CHR (bestätigt durch eine anschließende hämatologische Beurteilung), Verlust des MCyR mit einer Zunahme des Anteils der Ph+ Metaphasen von mindestens 30 %.

Die AP oder BK geht im Vergleich zur CP mit einer schlechteren Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens und schwereren Krankheitssymptomen einher. Die Vermeidung der Transformation ist daher ein bedeutendes Therapieziel.

Für die Zielpopulation liegen keine Daten zum PFS vor. Somit kann auf der Grundlage des Endpunktes PFS keine Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.

### Lebensqualität

In Studie 200 WW wurden für die Gesamtpopulation Daten zur Lebensqualität anhand eines generischen Fragebogens (EQ-5D) und eines krankheitsspezifischen Fragebogens (FACT-Leu) erhoben.

Allerdings liegen für die Zielpopulation keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor.

### Nebenwirkungen

Den positiven Effekten von Bosutinib stehen unerwünschte Ereignisse gegenüber.

In der Studie 200 WW kam es bei 100 % der Patienten zu mindestens einem unerwünschten Ereignis. Am häufigsten traten in der Zielpopulation gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (92,3 %) auf, darunter insbesondere Diarrhoe bei 40 Patienten (76,9 %) und Übelkeit bei 22 Patienten (42,3 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei 25 Patienten (48,1 %), darunter insbesondere Thrombozytopenie bei 15 Patienten (28,8 %), und bei 16 Patienten (30,8 %) allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, insbesondere Fieber bei 14 Patienten (26,9 %).

---

<sup>1</sup> Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2009; 27 (35): 6041-51.

Bei 28 Patienten (53,8 %) kam es zu mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, insbesondere kardiale Ereignisse bei 11 Patienten (21,2 %) und Infektionen bei 10 Patienten (19,2 %). Unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4 traten bei 36 Patienten (69,2 %) auf, am häufigsten Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei 18 Patienten (34,6 %).

13 Patienten (25,0 %) brachen die Behandlung mit Bosutinib aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Die häufigsten Gründe waren: kardiale Ereignisse bei 4 Patienten (7,7 %), erhöhte Leberenzymwerte bei 2 Patienten (3,8 %) sowie Thrombozytopenien und Neutropenien bei 2 Patienten (3,8 %).

In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können jedoch auf der Grundlage der vorliegenden Daten insbesondere aufgrund der limitierten Daten zur Sicherheit sowie der beschriebenen Limitationen der Studie nicht getroffen werden. Auch die EMA adressiert im Bewertungsbericht den Mangel an Daten zur langfristigen Sicherheit und fordert die Nachreichung entsprechender Daten zur Sicherheit einer Therapie mit Bosutinib.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse kommt der G-BA ausgehend von der Zulassung und den in den vorgenannten Studien/Fallserien beobachteten erwünschten und unerwünschten Wirkungen, sowie unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung als auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

### **Befristung**

Die Geltungsdauer einer bedingten Zulassung beträgt ein Jahr und kann jährlich verlängert werden (vgl. Art. 14 Abs. 7 VO 726/2004 i.V.m. Art. 6 Abs. 1 VO 507/2006).

Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist, der EMA weitere umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels Bosulif® zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Sie ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der aufgrund der bedingten Zulassung gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Hierfür wird eine Frist von fünf Jahren als angemessen erachtet. Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA, dass weitere Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten von Studien, u. a. einer Studie mit *a priori* geplante Einsatz von Bosutinib als Last-Line-Therapie, vorgelegt werden. Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Bosutinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bosutinib einzureichen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO). Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung von fünf Jahren nicht ausreichend ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Bosutinib aus anderen Gründen (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 380 bis 500 Patienten

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebene Patientenzahl sowie die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Angaben der Zielpopulation zugrunde. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Seitens der EMA werden im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) Myelosuppression, hepatische, gastrointestinale, kardiale und immunologische Nebenwirkungen als unerwünschte Ereignisse von besonderer Bedeutung adressiert. Die Patienten sind über die genannten Risiken zu informieren und sorgfältig auf entsprechende Anzeichen hin zu beobachten. Im Beschluss wird daher bei den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung auf diese unerwünschte Ereignisse hingewiesen, um diese zu vermeiden, frühzeitig zu erkennen und einen schwerwiegenden Verlauf zu verhindern.

Aufgrund der Krankheits- und Arzneimittelspezifischen Besonderheiten, hier insbesondere der Seltenheit der Erkrankung, der Abgrenzung der Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet und der Komplexität der Behandlung sollte die Einleitung und Überwachung der Therapie durch einen in der Therapie dieser Erkrankung erfahrenen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2013).

### Kosten der Arzneimittel:

Die empfohlene Dosierung von Bosutinib beträgt 500 mg pro Tag entsprechend der Fachinformation.

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der in der Zulassungsstudie in den Vergleichsarmen angewendeten Therapien entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine wesentlichen regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Regelmäßige Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer Pfizer Pharma GmbH hat mit Schreiben vom 30. Oktober 2012, eingegangen am 1. November 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV angefordert. Das Beratungsgespräch fand am 9. Januar 2013 statt.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach Kapitel 5 § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer am 8. April 2013 vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. April 2013 das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß Kapitel 5 § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Bosutinib ist der 1. Mai 2013.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. August 2013 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 9. September 2013 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Oktober 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	18. Dezember 2012	Beratung der Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2013	Beratung und Konsentierung der Antworten zur Beratungsanforderung
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2013	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	3. September 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. September 2013 1. Oktober 2013	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2013	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Oktober 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken