

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 - Panobinostat**

Vom 17. März 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	7
4. Verfahrensablauf	11

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 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 Halbs. 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 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 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. 5. Kapitel §§ 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 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 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 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Panobinostat ist der 1. Oktober 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 1. Oktober 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Panobinostat „in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben“ 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 Halbs. 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 4. Januar 2016 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (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 G12-01) 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 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Panobinostat 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 von Panobinostat liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie PANORAMA-1 und der supportiven Phase-II-Studie PANORAMA-2 vor. Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Panobinostat wird die Studie PANORAMA-1 zugrunde gelegt. Die Studie PANORAMA-2 konnte nicht berücksichtigt werden, weil sie über die PANORAMA-1 Studie hinaus keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens zulässt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22. April 2015 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Die Studie PANORAMA-1 ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit parallelen Gruppen und einem gruppensequenziellen Design. Insgesamt wurden 768 Patienten in die Studie eingeschlossen, die eine bis drei vorherige Therapielinien erhalten hatten und rezidivierend oder rezidivierend nach mindestens einer Therapielinie und refraktär gegenüber einer Therapielinie, ausgenommen Bortezomib, waren; von diesen Patienten wurden 387 in den Interventionsarm Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason und 381 Patienten in den Kontrollarm Placebo + Bortezomib + Dexamethason randomisiert. Primärer Endpunkt war das PFS (Progressionsfreies Überleben) und wurde über die modifizierten Kriterien der European Group for Blood and Bone Marrow Transplant (mEBMT) operationalisiert. Das Gesamtüberleben wurde als sekundärer Endpunkt erfasst.

Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der PANORAMA-1-Studie können nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Panobinostat herangezogen werden, da nur 147 der 768 Patienten der PANORAMA-1-Studienpopulation dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Panobinostat entsprechen. In der Nutzenbewertung wurde die zulassungskonforme PANORAMA-1-Subpopulation dargestellt und liegt der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens zugrunde.

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

Für erwachsene Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben, liegt für Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 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 ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation, dass ein Vorteil bei patientenrelevanten Endpunkten von Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib und Dexamethason nicht gezeigt werden konnte, so dass eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie PANORAMA-1 wurde das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erhoben. Er war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden Ergebnisse zum zweiten Datenschnitt vorgelegt. Die mediane Gesamtüberlebenszeit unter Panobinostat betrug 26,12 Monate, unter Placebo 19,52 Monate. Dieser Unterschied mit einer Hazard Ratio von 0,84 [95%-KI: 0,55 – 1,28] ist nicht statistisch signifikant. Im

Stellungnahmeverfahren legte der pharmazeutische Unternehmer den finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben vor. Es zeigt sich eine mediane Überlebenszeit von 25,5 Monaten im Panobinostat-Arm und 19,5 Monaten im Placebo-Arm bei einer Hazard Ratio von 1,01 [95%-KI: 0,69 – 1,5]. Es zeigt sich kein statistischer Unterschied.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Morbidität

PFS

Der primäre Endpunkt PFS wurde definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression, bis zum Wiederauftreten der Erkrankung oder bis zum Tod. Sowohl Progression als auch das Wiederauftreten der Erkrankung (Rezidiv) wurden über die modifizierten Kriterien der European Group for Blood and Bone Marrow Transplant operationalisiert. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in Studie PANORAMA-1 im Panobinostat-Arm 12,5 Monate [95%-KI: 7,3 – 14,0] und im Vergleichsarm 4,7 Monate [95%-KI: 3,7 – 6,1]. Die Hazard Ratio beträgt 0,47 [95%-KI: 0,69 – 1,5].

Beim PFS handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Endpunktkategorien (Mortalität und Morbidität) zusammensetzt. Die Komponente „Tod“ des zusammengesetzten Endpunktes PFS gilt als patientenrelevant und wird über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren. Die in der Studie beobachteten Unterschiede im PFS spiegeln sich nicht in einem Unterschied in der medianen Gesamtüberlebenszeit wider. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Ansprechen

Als „Ansprechrare“ war der Anteil der Patienten definiert, bei denen eine Remission erreicht werden konnte; in der Studie ausgewertet wurde dafür der Anteil der Patienten mit kompletter Remission, mit nahezu kompletter Remission und mit partieller Remission. Auch der Endpunkt „Ansprechrare“ ist ein zusammengesetzter Endpunkt. Die einzelnen Komponenten werden überwiegend mittels bildgebender Verfahren beziehungsweise aus Laboruntersuchungen generiert; die Erfassung erfolgte folglich nicht symptombezogen. Daher wird dieser Endpunkt allein nicht unmittelbar als patientenrelevant bewertet und kann für die Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.

Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression

Der post-hoc bestimmte Endpunkt „Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression“ in der vorliegenden Operationalisierung ergibt sich direkt aus der Differenz des PFS und der Behandlungsdauer mit der Studienmedikation pro Patient. Die behandlungsfreie Zeit ohne Progression wird also als Zeit zwischen Behandlungsende und PFS-Ereignis bzw. Zensierungszeitpunkt errechnet. Somit ergeben sich keine Informationen, die über die Ergebnisse zum PFS hinausgehen. Zur zeitlichen Quantifizierung müsste der Zeitraum

zwischen Ende der Behandlung und Beginn der Folgetherapie aufgrund von Krankheitsprogression erfasst werden. Mögliche Erkenntnisse bzw. eine systematische Erfassung bezüglich der Notwendigkeit für den Beginn einer Post-Progressionstherapie ergeben sich nicht. Es bleibt unklar, in wieweit mit diesem Endpunkt eine Aussage zu Therapieeffekten abgeleitet werden kann.

Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Lebensqualität

Die Lebensqualität im Verlauf der Studie PANORAMA-1 sollte mit den Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-MY20 sowie im FACT/GOG-NTX erhoben werden.

Bei einem Rücklauf von 98 Prozent zu Beginn der Studie sanken die Rücklaufquoten für den EORTC-QLQ-C30 bereits während der Behandlungsphasen in beiden Behandlungsgruppen erheblich (Panobinostat: 39 Prozent, Placebo: 48 Prozent). Zum Studienabschluss lag der Rücklauf bei 27 Prozent in der Panobinostatgruppe und 35 Prozent in der Placebogruppe. Für die Fragebögen EORTC-QLQ-MY20 und FACT/GOG-NTX waren die Zahlen jeweils etwas niedriger, im Verlauf jedoch gleichfalls stark abnehmend.

Valide Angaben zu den Ergebnissen der Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-MY20 sowie FACT/GOG-NTX wären wünschenswert gewesen, sind jedoch aufgrund der unvollständigen Erfassung nicht möglich. Daher kann hinsichtlich der Lebensqualität keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Nebenwirkungen

Bei fast allen Patienten traten mindestens einmal unerwünschte Ereignisse auf. In der zulassungskonformen Subpopulation zeigt sich hinsichtlich der Bewertung des Endpunkts Nebenwirkungen ein größeres Schadenspotential von Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib und Dexamethason.

Von den unmittelbar patientenrelevanten unerwünschten Ereignissen, die insgesamt am häufigsten auftraten, wurden die gastrointestinalen (z.B. Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen) signifikant häufiger im Panobinostatarm beobachtet. Von unerwünschten Ereignissen Grad 3 und mehr (z.B. Thrombozytopenie, Neutropenie, Diarrhö, Übelkeit) sind die Menschen im Panobinostatarm statistisch signifikant häufiger betroffen.

Fazit

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse kommt der G-BA zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Bei der Bewertung von Pomalidomid in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet wird die Größe der Zielpopulation als plausibel angesehen. Im Sinne eines konsistenten Vorgehens wird die dort angegebene Zahl auch in diesem Verfahren zugrunde gelegt. Der G-BA folgt im Beschluss der Einschätzung des IQWiG, dass es sich bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Patientenzahlen um eine Unterschätzung handelt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Panobinostat muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Multiplen Myelom erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2016).

Behandlungsdauer:

Panobinostat wird in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason angewendet. Die Patienten sollten zunächst acht Zyklen lang behandelt werden. Es wird empfohlen, dass Patienten mit einem klinischen Nutzen die Behandlung weitere acht Zyklen lang fortsetzen. Die Gesamtdauer der Behandlung beträgt bis zu 16 Zyklen (48 Wochen). Ein Zyklus dauert immer 21 Tage, wobei Tag 15 bis 21 (Woche 3) eine Ruhephase ist. Für die Darstellung im Beschluss wurden die Kosten sowohl für die ersten 8 Zyklen als auch die maximale Dauer von 16 Zyklen berechnet.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V erhoben.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung/ Zyklus (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
--------------------------	------------------	--	---	--------------------------------------

Zu bewertendes Arzneimittel				
Panobinostat	pro Zyklus: 20 mg oral an Tag 1,3,5,8,10,12 8 - 16 Zyklen	1.-8. Zyklus: 48 9.-16. Zyklus: 48	6	48 - 96
Bortezomib	1,3 mg/ m ² Zyklus 1-8: Tag 1,4,8,11 Zyklus 9-16: Tag 1,8	1.-8. Zyklus: 32 9.-16. Zyklus: 16	1.-8. Zyklus: 4 9.-16. Zyklus: 2	32 - 48
Dexamethason	20 mg Zyklus 1-8: Tag 1,2,4,5,8,9,11,12 Zyklus 9-16: Tag 1,2,8,9,	1.-8. Zyklus: 64 9.-16. Zyklus: 32	1.-8. Zyklus: 8 9.-16 Zyklus: 4	64 - 96

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten/Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)
Panobinostat	20 mg	6	48 - 96
Bortezomib	3,5 mg pro Durchstechflasche	1	32 – 48
Dexamethason	8 mg	100	160 - 240

Bortezomib

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Die Dosierung von Bortezomib ist: 1,3 mg/m² (Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 76,3 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2013 = KOF 1,89 m²)

Dexametason

Gemäß Fachinformation sollen an den vorgegebenen Tagen jeweils 20 mg Dexamethason gegeben werden. Da derzeit keine Tablette a 20 mg auf dem deutschen Markt verfügbar ist, wird davon ausgegangen, dass jeweils 2½ Tabletten a 8 mg eingenommen werden. Eine Teilung der Tablette ist hier sachgerecht und stellt das preisgünstigere Vorgehen dar. Zur Berechnung der Therapiekosten wird aufgrund der zeitlich begrenzten Therapie die wirtschaftlichste Stückelung des preisgünstigsten Präparats herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Panobinostat	20 mg	20 mg	20 mg	48- 96	48 - 96 Tabletten
Bortezomib	1,3 mg/ 1,89 m ²	2,46 mg	1 x 3,5 mg	32- 48	32 -48 Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Dexamethason	20 mg	20 mg	2,5 x 8 mg	64 - 96	160 - 240 Tabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Panobinostat	7336,78€	6919,28 € [1,77€ ² ; 415,73 € ³]
Bortezomib	1643,25€	1516,34 € [1,77€ ² ; 125,14€ ³]
Dexamethason	32,96 € ^{6, 4} 66,78 € ^{6, 5} 123,07€ ^{6,7}	29,45 € [1,77€ ² ; 1,74€ ³] 60,60 € [1,77€ ² ; 4,41€ ³] 112,43 € [1,77€ ² ; 8,87€ ³]

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2016

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des

² Rabatt nach § 130 SGB V

³ Rabatt nach § 130a SGB V

⁴ 20 Tabletten

⁵ 50 Tabletten

⁶ Festbetrag Stufe I

⁷ 100 Tabletten

Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Gemäß Fachinformation muss vor Beginn der Behandlung mit Panobinostat ein großes Blutbild durchgeführt werden. Ein großes Blutbild zählt im Rahmen einer hämato-onkologischen Erkrankung zu einer üblichen Untersuchung.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 30. Mai 2015) fallen Zuschläge für die Herstellung bei Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

Bortezomib kann sowohl i.v. als auch s.c. gegeben werden. Eine parenterale Zubereitung ist in beiden Fällen vorgesehen.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen	81 €	1.-8. Zyklus: 4 9.-16. Zyklus: 2	32 - 48	2592 € - 3888 €

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 6. August 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 1. Oktober 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Panobinostat ist der 1. Oktober 2015.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 4. Januar 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Januar 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Februar 2016 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. März 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dokuments
Unterausschuss Arzneimittel	22. Dezember 2015	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	2. Februar 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Februar 2016 1. März 2016	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die

		Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. März 2016	Beratung und Konsentierung der Beschluss- vorlage
Plenum	17. März 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken