

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Chronische
Lymphatische Leukämie, Kombination mit Chlorambucil,
Erstlinie)

Vom 4. November 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 3	
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Obinutuzumab (Gazyvaro) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
2.4	Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung 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

Der Wirkstoff Obinutuzumab (Gazyvaro) wurde am 15. August 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet. Gazyvaro zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind, 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.

In seiner Sitzung am 5. Februar 2015 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Obinutuzumab im Anwendungsgebiet „mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen

Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 3. Februar 2021 aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen Euro zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 15. Mai 2021 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 10. Mai 2021 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. August 2021 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 seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Obinutuzumab 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 im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Obinutuzumab (Gazyvaro) gemäß Fachinformation

Gazyvaro® in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.11.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind

- Ibrutinib
- oder*
- Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab
- oder*
- Bendamustin in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren)
- oder*
- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet weisen neben Obinutuzumab die Zytostatika Bendamustin und Chlorambucil; die BTK-Inhibitoren Acalabrutinib und Ibrutinib; der PI3K-Inhibitor Idelalisib; der BCL-2-Inhibitor Venetoclax; der anti-CD20-Antikörper Rituximab sowie die Glucocorticoide Prednisolon und Prednison auf. Die chronische lymphatische Leukämie ist den Non-Hodgkin-Lymphomen zuzuordnen. Demgemäß sind die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid, Mitoxantron, Vinblastin,

Vincristin und Dexamethason ebenfalls zugelassen. Die Zulassungen sind in Teilen an bestimmte Kombinationspartner gebunden.

- zu 2. Die allogene Stammzelltransplantation stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption dar. Für die vorliegende Therapiesituation geht der G-BA jedoch davon aus, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist, bzw. nur im Einzelfall für wenige Patienten infrage kommt und daher nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt wird.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit folgenden neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
- Acalabrutinib (Beschlüsse vom 3. Juni 2021)
 - Ibrutinib (Beschlüsse vom 1. April 2021, 20. Februar 2020, 15. Dezember 2016 und 21. Juli 2016)
 - Idelalisib (Beschlüsse vom 16. März 2017)
 - Obinutuzumab (Beschluss vom 5. Februar 2015)
 - Venetoclax (Beschlüsse vom 15. Oktober 2020 und 16. Mai 2019)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellungen des G-BA beruhen, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem gemäß § 35a Absatz 7 SGB V die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittel-Kommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird vorausgesetzt, dass es sich um behandlungsbedürftige Patienten handelt (z.B. Stadium C nach Binet).

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Laut Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften wird für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet unabhängig vom Vorliegen genetischer Risikofaktoren auf eine Therapie, welche einen Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor beinhaltet, abgestellt. Gemäß Zulassung kommen sowohl der BTK-Inhibitor Ibrutinib als Monotherapie sowie in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab als auch der BTK-Inhibitor Acalabrutinib als Monotherapie und in Kombination mit Obinutuzumab in Betracht.

Für Ibrutinib als Monotherapie wurde in der Patientenpopulation, welche für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet und in welcher eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation vorliegt, durch den G-BA ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt (Beschluss vom 21. Juli 2016). Die Kombination Ibrutinib + Rituximab wurde für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt, mit einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu FCR bewertet (Beschluss vom 1. April 2021). Für die Kombination Ibrutinib + Obinutuzumab wurde für Patientinnen und

Patienten, welche nicht für eine Therapie mit FCR infrage kommen, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 1. April 2021).

Für den BTK-Inhibitor Acalabrutinib wurde sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Obinutuzumab in der Nutzenbewertung für Patientinnen und Patienten, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab festgestellt (Beschlüsse vom 3. Juni 2021). Es handelt sich hierbei um eine noch recht neue Behandlungsoption, deren therapeutischen Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist, sodass Acalabrutinib sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Obinutuzumab zum derzeitigen Zeitpunkt nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet wird.

Neben BTK- Inhibitoren wird in den Stellungnahmen medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaft bei Patientinnen und Patienten unabhängig vom Vorliegen von Risikofaktoren alternativ auch auf eine Therapie mit der Kombination Venetoclax + Obinutuzumab eingegangen. Mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 wurde für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab für die untersuchten Teilpopulationen jeweils kein Zusatznutzen gegenüber den entsprechenden Vergleichstherapien festgestellt. Da Therapiealternativen mit einem nachgewiesenen Zusatznutzen in vergleichbarer Bewertungssituation zur Verfügung stehen, erachtet der G-BA Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab derzeit ebenfalls nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie.

Gemäß vorliegender Evidenz kommt zudem für die Therapie der nicht-vorbehandelten CLL bei Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren auch eine Chemo-Immuntherapie in Betracht. Bei Nichteignung für eine Behandlung mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin, wie im vorliegenden Anwendungsgebiet adressiert, kann demnach eine Kombinationstherapie bestehend aus einem Chemotherapeutikum und einem CD20-Antikörper in Betracht kommen. Gemäß Zulassung können dies Bendamustin in Kombination mit Rituximab sowie Chlorambucil in Kombination mit Rituximab sein.

Bezüglich der genetischen Risikofaktoren sind der Stellungnahme der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften neben den bereits berücksichtigten Faktoren 17p und TP53-Mutation auch eine unmutierte Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV) und ein komplexer Karyotyp zu entnehmen. Im Vergleich zu den anderen Risikofaktoren kommt bislang dem komplexen Karyotyp in der Evidenz insgesamt nicht der gleiche Stellenwert zu. Vom G-BA werden demnach als genetische Risikofaktoren angesehen: Vorliegen einer 17p-Deletion / TP53-Mutation oder eine unmutierten Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV).

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab

Mit der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird insbesondere den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften und Experten Rechnung getragen. Demnach werden auch Ibrutinib in Monotherapie sowie in Kombination mit Obinutuzumab oder Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapien im zu bewertenden Anwendungsgebiet erachtet. Neben den bereits zuvor zu berücksichtigten Faktoren 17p und TP53-Mutation wird nun auch eine unmutierte Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV) als ein genetischer Risikofaktor angesehen, welcher dazu führt, dass Bendamustin und Chlorambucil jeweils in Kombination mit Rituximab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patienten erachtet wird.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Obinutuzumab wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der randomisierten, 3-armigen, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie CLL11 dargelegt. Für die vorliegende Bewertung sind nur die Studienarme Obinutuzumab + Chlorambucil sowie Rituximab + Chlorambucil relevant.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit nicht-vorbehandelter und gemäß International-Workshop-on-Chronic-Lymphocytic-leukemia (IWCLL)-Kriterien behandlungsbedürftiger Cluster-of-Differentiation(CD)20⁺ CLL eingeschlossen. 333 Patientinnen und Patienten wurden in den Studienarm Obinutuzumab + Chlorambucil und 330 Patientinnen und Patienten in den Studienarm Rituximab + Chlorambucil randomisiert.

In beiden Studienarmen erfolgte die Therapie weitgehend gemäß Fachinformation, abgesehen von der Prämedikation bei Obinutuzumab-Gabe, welche erst mit Version G des Studienprotokolls in Übereinstimmung mit den Vorgaben der Fachinformation steht.

Da in die Studie nicht nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden sind, welche für eine vollständige Dosis von Fludarabin nicht infrage kommen, hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für eine relevante Teilpopulation vorgelegt. Es wurden für die Teilpopulation nur Daten für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, nicht jedoch für die Kategorie Nebenwirkungen vorgelegt.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellte den primären Endpunkt der Studie CLL11 dar. Als sekundäre patientenrelevante Endpunkte wurden das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst.

Die Durchführung der Studie CLL11 wurde im August 2017 beendet. Es liegen drei Datenschnitte vor, von denen zwei a priori geplant waren (09.05.2013 und 10.10.2017). Ein weiterer Datenschnitt (11.05.2015) war nicht präspezifiziert, weswegen dieser nicht für die Nutzenbewertung relevant ist.

Zur Verwertbarkeit der im Dossier vorgelegten Studienergebnisse:

Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie CLL11 inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet sind. Im Ergebnis war dem IQWiG eine adäquate Bewertung der Studiendaten daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie insgesamt für die Nutzenbewertung für nicht verwertbar erachtet wurden.

In der Dossierbewertung des IQWiG werden die Mängel im Dossier insgesamt als gravierend eingeschätzt. Die Feststellung der inhaltlichen Unvollständigkeit basiert dabei insbesondere auf den folgenden, hier zusammengefasst beschriebenen Mängeln.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zu keinem der eingereichten Datenschnitte, insbesondere nicht zum finalen Datenschnitt, vollständige Auswertungen zu allen Endpunkten vorgelegt. Für den finalen Datenschnitt vom 10.10.2017 hat der pharmazeutische Unternehmer im Modul 4 nur Auswertungen zur Mortalität und unerwünschten Ereignissen dargestellt. Die vorgelegten Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten der Kategorie Morbidität und Lebensqualität basieren auf dem Interimsdatenschnitt vom 09.05.2013. Diesbezüglich erfolgt keine adäquate Begründung des pharmazeutischen Unternehmers. Dabei ist davon auszugehen, dass zum finalen Datenschnitt in relevantem Ausmaß Daten zu patientenberichteten Endpunkten dazugekommen sind.

Weiterhin sind die Auswertungen des EORTC QLQ-C30 nicht adäquat. Obwohl ein längerfristiges Follow-up erfolgte, wurden Daten im Follow-up nur zu Monat 3 vorgelegt, welcher für keine Auswertung präspezifiziert war. Aufgrund fehlender Angaben zu endpunktspezifischen Beobachtungsdauern kann ferner nicht abgeschätzt werden, ob die Auswertungen der Responderanalysen über das Relative Risiko adäquat sind. Die Auswertung der kontinuierlichen Daten zum EORTC QLQ-C30 ist ebenfalls mit Unsicherheiten verbunden.

Zudem sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu unerwünschten Ereignissen unvollständig. Gemäß Anlage II zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung sind unabhängig vom Schweregrad alle Ereignisse zu berichten, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Dem ist der pharmazeutische Unternehmer nicht nachgekommen und hat lediglich eine Teilmenge der unerwünschten Ereignisse dargestellt. Dargestellt wurden nur unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Für schwere UEs und SUEs legt der pU jeweils Auswertungen zum Schwellenwert ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm vor.

Weiterhin fehlen in der Kategorie Nebenwirkungen Daten zur Teilpopulation der nicht für eine vollständige Dosis von Fludarabin infrage kommenden Patientinnen und Patienten. Es liegen ausschließlich Daten zur Gesamtpopulation vor, von welcher nur 75 % die relevante Teilpopulation darstellen. Seitens des pharmazeutischen Unternehmers erfolgte keine

plausible Begründung, inwiefern die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Teilpopulation übertragbar sind. Auch zu den unerwünschten Ereignissen wurden nur Auswertungen unter Verwendung des relativen Risikos vorgelegt, für deren Abschätzung die endpunktspezifischen Beobachtungsdauern benötigt werden. Diese fehlen jedoch.

Abschließend wird vom IQWiG konstatiert, dass insgesamt aufgrund der unvollständigen Daten eine adäquate Abwägung des Nutzens und Schadens und damit eine Bewertung des Zusatznutzens von Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich ist. Auf eine Darstellung der im Dossier enthaltenen und verwertbaren Studienergebnisse wurde ebenfalls verzichtet.

Der G-BA schließt sich nach eingehender Befassung mit der Auseinandersetzung des IQWiG zu den Mängeln im Dossier der vom IQWiG vorgenommenen Beurteilung an und stellt seinerseits fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerFO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerFO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. Die Feststellung, dass eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens aufgrund der nicht adäquaten und unvollständigen Datenaufbereitung nicht möglich ist, greift unabhängig von der im vorliegenden Verfahren durchgeführten Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerFO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerFO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.

Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerFO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerFO des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer umfangreiche Auswertungen zu den Studienergebnissen des finalen Datenschnitts nachgereicht. Diesbezüglich wurde in der mündlichen Anhörung seitens des IQWiG erörtert, dass es sich bei den nachgereichten Daten um sehr umfangreiche, unstrukturierte Daten handelt, welche nicht gemäß Anlage II zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung aufbereitet sind und daher keine Behebung der inhaltlichen Unvollständigkeit darstellen. Die umfangreiche Menge an unstrukturierten Daten mache es zudem schwer möglich, die Vollständigkeit zu überprüfen. Diesbezüglich ist festzustellen, dass ungeachtet dessen, dass der pharmazeutische Unternehmer gemäß Kapitel 5 § 19 Absatz 1 und 2 VerFO des G-BA das Recht hat, mit Veröffentlichung der Nutzenbewertung auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses zu der Nutzenbewertung des Arzneimittels sowohl schriftlich als auch mündlich Stellung zu nehmen und die schriftliche und mündliche Stellungnahme in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V einbezogen wird, es gem. § 5 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzV allein dem pharmazeutischen Unternehmer obliegt, den Zusatznutzen des betroffenen Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff im Dossier nachzuweisen. Der G-BA hat nach § 5 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzV keine Amtsermittlungspflicht.

Die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung folglich nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen. Im Ergebnis ist daher die Feststellung zu treffen, dass der Zusatznutzen gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerFO des G-BA nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Obinutuzumab aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze.

Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind.

Obinutuzumab weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde bestimmt:

- Ibrutinib
- oder*
- Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab
- oder*
- Bendamustin in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren)
- oder*
- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren)

Für den Nachweis eines Zusatznutzens wurden Ergebnisse der Studie CLL11 vorgelegt, in der Obinutuzumab + Chlorambucil mit Rituximab + Chlorambucil verglichen wird.

Unabhängig von der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Verfahren erwies sich die Aufbereitung der Studiendaten im Dossier in gravierendem Ausmaß als nicht adäquat und inhaltlich unvollständig mit der Folge, dass dies einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.

Im Dossier lagen für keinen der Datenschnitte, insbesondere nicht zum finalen, Auswertungen zu allen erhobenen Endpunkten vor. Ferner waren die Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten nicht adäquat. Zudem waren die zu den häufigen unerwünschten Ereignissen vorgelegten Ergebnisse unvollständig. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass zu den Nebenwirkungen nur Auswertungen zur Gesamtpopulation vorgelegt wurden, nicht jedoch zur relevanten Teilpopulation.

Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen.

Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patientinnen und 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).

Dem Beschluss werden die Patientenzahlen aus dem Beschluss vom 5. Februar 2015 zugrunde gelegt. Die Herleitung der Zahlen wurde grundsätzlich als nachvollziehbar erachtet. Unsicherheiten bestanden u.a. hinsichtlich der Übertragbarkeit der Daten zum Anteil behandlungsbedürftiger Patientinnen und Patienten auf den deutschen Versorgungskontext und des Anteils an Patientinnen und Patienten, welche nicht für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis Fludarabin geeignet sind. Ungeachtet dieser Unsicherheiten werden diese Patientenzahlen jedoch nicht durch die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren berechneten Zahlen infrage gestellt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Gazyvaro (Wirkstoff: Obinutuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. September 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Obinutuzumab soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Obinutuzumab (Gazyvaro®) soll unter Bedingungen angewendet werden, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient /Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient /Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Obinutuzumab	Zyklus 1: Tag 1 + 2, 8 und 15 Zyklus 2 – 6: Tag 1, jeweils eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	4 (Zyklus 1) 1 (Zyklus 2 – 6)	9
Chlorambucil ²	Tag 1 und 15 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	2	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ibrutinib				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ibrutinib + Rituximab				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Rituximab	Tag 1 ³ eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	7
Ibrutinib + Obinutuzumab				
Ibrutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Obinutuzumab	alle 28 Tage an Tag 1 + 2, 8 und 15 von Zyklus 1 und an Tag 1 von Zyklus 2 - 6 ⁴	6 Zyklen	1	9
Bendamustin + Rituximab (BR)⁵				

² Goede, V., et al., Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med, 2014. 370(12): p. 1101-10

³ In Zyklus 1 wird die Rituximab-Dosis an 2 Tagen appliziert (50 mg/m² an Tag 1, 325 mg/m² an Tag 2

⁴ Die erste Dosis Obinutuzumab wurde zwischen Tag 1 (100 mg) und Tag 2 (900 mg) aufgeteilt.

⁵ Fischer K et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2011 Sep 10; 29(26):3559-66

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient /Jahr
Bendamustin	Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	2	12
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6
Chlorambucil + Rituximab (ClbR) ²				
Chlorambucil	Tag 1 und 15 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	2	12
Rituximab	Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus	6 Zyklen	1	6

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916.⁶)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Obinutuzumab	Zyklus 1: Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8: 1.000 mg Tag 15: 1.000 mg Zyklus 2 - 6	1 000 mg	1 x 1 000 mg	9	8 x 1.000 mg

⁶ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	Tag 1: 1.000 mg				
Chlorambucil	0,5 mg/kg	38,5 mg	19 x 2 mg	12	228 x 2 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ibrutinib					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365	365 x 420 mg
Ibrutinib + Rituximab					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365	365 x 420 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg	7	3 x 100 mg 11 x 500 mg
Ibrutinib + Obinutuzumab					
Ibrutinib	420 mg	420 mg	1 x 420 mg	365	365 x 420 mg
Obinutuzumab	Zyklus 1 Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8: 1.000 mg Tag 15: 1.000 mg Zyklus 2 - 6 Tag 1: 1.000 Mg	1 000 mg	1 x 1 000 mg	9	8 x 1.000 mg
Bendamustin + Rituximab (BR)					
Bendamustin	70 mg/m ²	133 mg	5 x 100 mg + 2 x 25 mg	12	12 x 100 mg + 24 x 25 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)					
Chlorambucil	0,5 mg/kg	38,5 mg	19 x 2 mg	12	228 x 2 mg
Rituximab	Zyklus 1: 375 mg/m ² Zyklus 2 - 6: 500 mg/m ²	Zyklus 1: 712,5 mg Zyklus 2 - 6: 950 mg	Zyklus 1: 3 x 100 mg 1 x 500 mg Zyklus 2 - 6: 2 x 500 mg	6	3 x 100 mg 11 x 500 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Obinutuzumab 1 000 mg	1 IFK	3.489,34 €	1,77 €	0,00 €	3.487,57 €
Chlorambucil 2 mg	50 FTA	36,31 €	1,77 €	1,40 €	33,14 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 573,68 €	1,77 €	197,94 €	1 373,97 €
Bendamustin 100 mg	1 PIK	321,15 €	1,77 €	39,25 €	280,13 €
Bendamustin 25 mg	1 PTK	96,47 €	1,77 €	10,81 €	83,89 €
Bendamustin 25 mg	5 PIK	402,03 €	1,77 €	49,49 €	350,77 €
Chlorambucil 2 mg	50 FTA	36,31 €	1,77 €	1,40 €	33,14 €
Ibrutinib 420 mg	28 FTA	5 772,62 €	1,77 €	0,00 €	5 770,85 €
Obinutuzumab 1000 mg	1 IFK	3 489,34 €	1,77 €	0,00 €	3 487,57 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Rituximab 100 mg	2 IFK	716,94 €	1,77 €	33,50 €	681,67 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,06 €	1,77 €	84,18 €	1 691,11 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung oder Leistung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patientin bzw. Patient
Rituximab	<i>HBV-Test</i> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
	<i>Prämedikation</i> Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg	14,95 €	6 -7	44,85 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol 2 x 500 mg	1,36 € ⁷	6 -7	1,36 €
Obinutuzumab	<i>HBV-Test</i> Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €

	Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
	<i>Prämedikation</i>			
	Kortikosteroid z.B. Dexamethason 5 x 4 mg	14,44 € ⁷	9	72,20 €
	Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 4 mg	14,95 €	9	59,80 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol 2 x 500 mg	1,36 € ⁸	9	1,36 €
Ibrutinib	HBV-Test	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)			
	Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise 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 in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen 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 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.

⁷ Festbetrag

⁸ Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel- Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung: FB Paracetamol- Tabletten 20 Stück = 1,50 € (Apothekenrabatt nach §130 Abs. 1 und 2 5% vom FB; Herstellerabschlag = 0,06 €)

3. Bürokratiekostenermittlung

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Juli 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 10. Mai 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 6 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Obinutuzumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. Mai 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Obinutuzumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. August 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. September 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 27. September 2021 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 26. Oktober 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. September 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. September 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	6. Oktober 2021 20. Oktober 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Oktober 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. November 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken