

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Panobinostat (Farydak<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 25.09.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	24

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDAC	Histon-Deacetylase
IMiD <sup>®</sup>	Immunmodulierendes Medikamente ( <i>Immunomodulatory Drugs</i> )
DNA	Desoxyribonukleinsäure ( <i>Deoxyribonucleic Acid</i> )
MM	Multiplres Myelom
rrMM	Rezidiertes oder refraktäres Multiplres Myelom
EG	Europäische Gemeinschaft
SGB	Sozialgesetzbuch
AMNutzenv	Arzneimittelnutzenverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BTZ	Bortezomib
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CYP	Cytochrom P450
DEX	Dexamethason
DNA	Desoxyribonukleinsäure ( <i>Deoxyribonucleic Acid</i> )
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDAC	Histon-Deacetylase
HR	Hazard Ratio
IMiD <sup>®</sup>	Immunmodulierende Medikamente ( <i>Immunomodulatory Drugs</i> , eingetragenes Warenzeichen)
KI	Konfidenzintervall
MM	Multiplres Myelom
n. z.	nicht zutreffend
nCR	Nahezu vollständiges Ansprechen (nearly Complete Response)
ORR	Gesamtansprechrte (Overall Response Rate)
PAN	Panobinostat
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PgP	P-Glykoprotein
RMP	Risk-Management-Plan
RR	Relatives Risiko
rrMM	Rezidiertes oder refraktäres Multiples Myelom
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
UE	Unerwünschte Ereignisse

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Pharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Roonstraße 25 90429 Nürnberg Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dr. Volker Claus
<b>Position:</b>	Manager Market Access Oncology
<b>Adresse:</b>	Roonstraße 25 90429 Nürnberg Deutschland
<b>Telefon:</b>	+49 911 273-13185
<b>Fax:</b>	+49 911 273-17185
<b>E-Mail:</b>	volker.claus@novartis.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Europharm Limited
<b>Anschrift:</b>	Frimley Business Park Camberley, GU16 7SR Vereinigtes Königreich



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Panobinostat</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Farydak<sup>®</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XX42</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Panobinostat ist der erste zugelassene pan-Histondeacetylaseinhibitor. Histonacetylierung und -deacetylierung stellen reversible, epigenetische Regulationsmechanismen der Genexpression dar. Histon-Deacetylasen (HDAC) verringern so auch die Expression von Tumorsuppressorgenen und die Bildung von Zellzyklusinhibitoren. Dem wirkt Panobinostat durch Hemmung der HDAC-Aktivität entgegen. Der programmierte Zelltod (Apoptose) von Tumorzellen wird ausgelöst.

Das Multiple Myelom ist eine Plasmazellerkrankung. Plasmazellen sind auf die Antikörpersynthese spezialisiert, wobei auch in der Zelle vermehrt schadhafte Proteine entstehen. Letztere werden in der Zelle über das Ubiquitin-Proteasom-System und molekulare Chaperone oder alternativ im sogenannten Aggresom abgebaut. Wird der Abbau gehemmt, akkumulieren die schadhafte Proteine und lösen Apoptose aus. Panobinostat bewirkt diese Akkumulation indem es die Aggresombildung und die Chaperon-Funktion des Heatshock Proteins 90 hemmt.

Der pan-HDAC-Inhibitor Panobinostat unterscheidet sich vom Wirkmechanismus der bisher zur Behandlung des Multiplen Myeloms verfügbaren Arzneimittel:

- Proteasom-Inhibitoren induzieren durch Akkumulation zytotoxischer Proteine in der Zelle einen Zellzyklusarrest und -apoptose.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Immunmodulierende Substanzen hemmen die Vermehrung von Tumorzellen und inhibieren die Produktion entzündungsfördernder Zytokine, wodurch die körpereigene Tumorkontrolle stimuliert wird.
- Synthetische Glukokortikoide wirken immunsuppressiv und entzündungshemmend.
- Interkalierende und alkyierende Substanzen induzieren DNA-Veränderungen, wodurch Zellwachstum und -vermehrung inhibiert werden.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Panobinostat ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.	28.08.2015	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit rrMM mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz	Keine
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Dieses Dossier behandelt das Anwendungsgebiet von Panobinostat. Diese neue Wirksubstanz ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom (rrMM), die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 hat Panobinostat im Jahr 2012 den Status eines Orphan Drug (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) durch die Europäische Kommission erhalten. Gemäß § 35a Abs. 1 SGB V Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen in diesen Fällen durch die Zulassung als belegt, sofern der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Für Panobinostat ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt. In der aktiv-kontrollierten Zulassungsstudie PANORAMA-1 wurde Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Multiplen Myelom mit der Kombination von Bortezomib und Dexamethason verglichen. Ergänzend wurde in der zweiten Zulassungsstudie PANORAMA-2 die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Panobinostat an Patienten mit rezidiertem Multiplen Myelom untersucht, die refraktär gegenüber der letzten Therapie mit Bortezomib waren.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

**Gesamtüberleben:** In der zulassungskonformen Subpopulation der Studie PANORAMA-1 (N=147) wurden 92 Todesfälle beobachtet, davon 43 im Studienarm mit Panobinostat (PAN)+Bortezomib (BTZ)+Dexamethason (DEX) und 49 im BTZ+DEX-Studienarm (vorläufiger 2. Datenschnitt am 18. August 2014). Die Überlebensdauer lag im Median bei 26,12 Monaten im PAN+BTZ+DEX-Studienarm und bei 19,52 Monaten im BTZ+DEX-Studienarm (HR = 0,84; 95 %-KI [0,55; 1,28]). Bei BTZ-refraktären Patienten (PANORAMA-2) betrug das mediane Gesamtüberleben unter PAN+BTZ+DEX-Therapie 534 Tage (95 %-KI [329,0; 767,0]), d. h. knapp 18 Monate.

**Progressionsfreies Überleben:** In der zulassungskonformen Subpopulation der Studie PANORAMA-1 betrug das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) im PAN+BTZ+DEX-Studienarm 12,48 Monate (95 %-KI [7,26; 14,03]) und 4,70 Monate (95 %-KI [3,71; 6,05]) im BTZ+DEX-Studienarm (HR 0,47; 95 %-KI [0,31; 0,72]; p = 0,0003). Bei BTZ-refraktären Patienten (PANORAMA-2) betrug das mediane PFS 164 Tage (95 %-KI [107,0; 204,0]), d. h. knapp 5,39 Monate. Das verlängerte PFS bedeutet für Patienten einen signifikanten Zugewinn an Lebensmonaten ohne Verschlechterung der typischen klinischen Symptome des MM und kann die Gesamtprognose begünstigen.

**Ansprechrate:** In der zulassungskonformen Subpopulation der Studie PANORAMA-1 erreichte eine beträchtlich größere Anzahl an Patienten ein Therapieansprechen unter PAN+BTZ+DEX-Behandlung, bei dem diese frei von neuen klinischen Symptomen blieben. Auf die PAN+BTZ+DEX-Behandlung sprachen 21,9 % der Patienten komplett (CR) oder nahezu komplett (nCR) an. Im BTZ+DEX-Studienarm waren dies 8,1 % (p = 0,023). Im PAN+BTZ+DEX-Studienarm lag die CR-Rate bei 8,2 % (BTZ+DEX: 0 %) und die nCR-Rate bei 13,7 % (BTZ+DEX: 8,1 %). Die Gesamtansprechrate (ORR) lag im PAN+BTZ+DEX-Studienarm bei 58,9 % (BTZ+DEX: 39,2 %; p = 0,017). Bei BTZ-refraktären Patienten (PANORAMA-2) lag die Gesamtansprechrate bei 34,5 % unter PAN+BTZ+DEX-Therapie.

**Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression:** In der zulassungskonformen Subpopulation der Studie PANORAMA-1 war die mediane Behandlungsdauer im

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PAN+BTZ+DEX-Studienarm mit 4,45 Monaten deutlich kürzer als das erreichte PFS (Median: 12,48 Monate). Im BTZ+DEX-Studienarm war die Behandlungsdauer (Median: 4,76 Monate) nahezu identisch mit der Dauer des PFS (Median: 4,70 Monate). Bei BTZ-refraktären Patienten (PANORAMA-2) betrug die mediane Behandlungsdauer unter PAN+BTZ+DEX-Therapie umgerechnet 4,57 Monaten bei einem erreichten PFS von median umgerechnet 5,39 Monaten.

**Unerwünschte Ereignisse (UE):** In der zulassungskonformen Subpopulation der Studie PANORAMA-1 hatten nahezu alle Patienten beider Behandlungsgruppen im Laufe der Studie ein UE, 100 % im PAN+BTZ+DEX-Studienarm und 98,6 % im BTZ+DEX-Studienarm (RR = 1,01; 95%-KI [0,99; 1,04]). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden für 59,7 % der Patienten im PAN+BTZ+DEX-Studienarm und für 52,1 % im BTZ+DEX-Studienarm berichtet (RR = 1,15; 95%-KI [0,86; 1,53]). Die Häufigkeit von UE 3. oder 4. Grades lag im PAN+BTZ+DEX-Studienarm bei 98,6 % und im BTZ+DEX-Studienarm bei 84,9 % (RR = 1,16; 95%-KI [1,05; 1,28]). Die Behandlung wurde bei 31,9 % im PAN+BTZ+DEX-Studienarm und bei 17,8 % im BTZ+DEX-Studienarm aufgrund von UE abgebrochen (RR = 1,79; 95%-KI [0,99; 3,26]). Die Ergebnisse der Studie PANORAMA-2 stimmen weitgehend mit den Ergebnissen der PANORAMA-1-Studie zum Sicherheitsprofil von Panobinostat überein.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit rrMM, mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht*



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Panobinostat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen. Gemäß § 35a Abs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesem Fall durch die Zulassung von Panobinostat als belegt.

Im vorliegenden Dossier wurde das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens der Kombination von PAN+BTZ+DEX bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem MM bewertet, die bereits mindestens zwei vorangegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten hatten. Die Aussagekraft der Bewertung maßgeblich zugrundeliegenden randomisierten, aktiv-kontrollierten PANORAMA-1-Studie sowie der interventionellen PANORAMA-2-Studie ist grundsätzlich hoch und damit für eine valide Beurteilung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens im zugelassenen Anwendungsgebiet von Farydak® (Panobinostat) uneingeschränkt geeignet. Die Ergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Aus den Ergebnissen der PANORAMA-1-Studie ergibt sich das Ausmaß des patientenrelevanten Zusatznutzens von Panobinostat für Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet als **beträchtlich**. Die Ergebnisse der PANORAMA-2-Studie zeigen ergänzend für Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, die bereits therapierefraktär auf eine Vortherapie mit Bortezomib sind, ebenfalls einen **beträchtlichen** patientenrelevanten Zusatznutzen von Panobinostat. Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV vor, wenn „eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird. Dies meint insbesondere die Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“.

Unter PAN+BTZ+DEX zeigte sich in der zulassungsrelevanten Subpopulation von PANORAMA-1 ein beträchtlich verlängertes progressionsfreies Überleben (Median: 12,48 Monate) und Gesamtüberleben (Median: 26,12 Monate, 2. Vorläufiger Datenschnitt). Mit der Kombination von PAN+BTZ+DEX erreichten Patienten häufig ein komplettes oder nahezu komplettes Therapieansprechen, d. h. sie waren frei von MM-spezifischen schweren Symptomen, wie lytische Knochenläsionen und Weichteilplasmozytome. Die Behandlung mit PAN+BTZ+DEX bedeutet demnach für Patienten zusätzliche Monate ohne Verschlechterung der typischen klinischen Symptome des MM und kann die Gesamtprognose begünstigen. Patienten profitieren zudem von einer verlängerten behandlungsfreien Zeit ohne Erkrankungsprogression: unter der Behandlung mit PAN+BTZ+DEX lag die mediane Behandlungsdauer bei 4,45 Monaten bei einem erreichten PFS von median 12,48 Monaten.

Die PANORAMA-2-Studie zeigt die Behandlungserfolge in der Patientenpopulation, die bereits therapierefraktär auf eine Vortherapie mit Bortezomib ist. Bei dieser besonders gravierenderen Therapiesituation und schlechteren individuellen Prognose profitieren diese

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten unter der Therapie mit PAN+BTZ+DEX von einem medianen progressionsfreien Überleben von umgerechnet 5,5 Monaten und einer Gesamtüberlebensdauer von im Median knapp 18 Monaten. Bei über einem Drittel der Patienten wurde in dieser BTZ-refraktären Therapiesituation unter PAN+BTZ+DEX ein Therapieansprechen erreicht.

Die in den Studien PANORAMA-1 und PANORAMA-2 beschriebenen unerwünschten Ereignisse sind für Patienten unter Therapie des rrMM nicht unerwartet. Die unter der Therapie mit Panobinostat beobachteten UE waren bekannt, traten überwiegend nur vorübergehend auf und werden als kontrollier- und behandelbar eingestuft. In den Studien zu Panobinostat wurden keine neuen, bisher unbekanntem UE berichtet. Typische UE, die unter Behandlung des MM auftreten, waren unter Dreifachkombination häufiger. Entsprechend ist eine höhere Anzahl von UE, SUE und UE-bedingten Therapieabbrüchen unter einer Dreifachkombinationsbehandlung nicht unerwartet. Die aufgetretenen UE sind im Kontext eines fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums bei rrMM und der für diese Therapiesituation verfügbaren Therapieoptionen zu bewerten, und Patienten sollten daher während der Behandlung adäquat hinsichtlich der potenziellen UE überwacht werden. Bei Auftreten können entsprechende therapeutische Maßnahmen oder eine Dosisanpassung von Panobinostat bzw. Bortezomib und Dexamethason eingeleitet werden, gemäß der Fachinformation zu Farydak<sup>®</sup> (Panobinostat). Bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil ist daher durch Panobinostat ein **medizinischer Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß** für Patienten mit MM in der rezidierten und refraktären Therapiesituation gegeben, die bereits mindestens zwei vorangegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Panobinostat, in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, ist für die Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom (MM) indiziert, die bereits mit mindestens zwei Therapielinien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, behandelt wurden und die einen Rückfall erleiden oder bei denen kein Therapieansprechen unter der Vortherapie erreicht werden konnte.

Das MM ist eine maligne Plasmazellerkrankung. Die malignen B-Zellen sezernieren einen funktionslosen Antikörper bzw. Antikörperfragmente (sogenannte M-Proteine). Die typische klinische Symptomatik des aktiven MM umfasst Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie und Knochenschädigungen. Weitere Symptome sind z. B. erhöhte Serum-Viskosität, venöser Thromboembolismus, Herzinsuffizienz und Verlust des Sehvermögens. Das fortschreitende MM führt zudem typischerweise zu Weichteilplasmozytomen und Knochenläsionen. Die Erkrankungsstadien werden nach Anzahl und Malignität der Plasmazellen im Knochenmark, Konzentration der M-Proteine, Anzahl und Schwere der Symptome und Endorganschäden sowie Anzahl und Intensität der Therapierückfälle (Refraktärität) unterschieden. Eine Krankheitsprogression (Rezidiv) tritt bei insgesamt etwa 95 % der Patienten auf. Ein unbehandeltes MM führt bei 50 % der Patienten in weniger als einem Jahr zum Tod. Mit konventioneller Therapie überleben Patienten im Median drei bis vier Jahre.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Die Möglichkeiten für die medikamentöse Therapie des Multiplen Myelom in der rezidivierenden und/oder refraktären Therapiesituation (rrMM) hängen davon ab, welche

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Substanzen in der Vortherapie bereits eingesetzt wurden. Im Wesentlichen stehen zur Behandlung des rrMM zwei Substanzklassen zur Verfügung die bereits in der medikamentösen Erst- und Zweitlinientherapie eingesetzt werden: der Proteasom-Inhibitor Bortezomib als Mono- oder Kombinationstherapie und die Substanzklasse der immunmodulatorisch wirkenden Substanzen. Die Prognose für Patienten mit rrMM ist wegen der in der Therapiesituation bei voranschreitender Erkrankung vorliegenden Resistenzentwicklungen sowie individueller Therapieeinschränkungen gegenüber den verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen nach wie vor sehr ungünstig. Die Phasen des Therapieansprechens (Remission) werden bei progredienter Erkrankung immer kürzer. Austerapierte Patienten mit rrMM haben eine nochmals deutlich reduzierte mediane Gesamtüberlebenserwartung von neun Monaten. Hieraus resultiert ein weiterhin grundlegender Bedarf an neuen und wirksamen Therapieoptionen für Patienten mit MM in der rezidierten oder refraktären Behandlungssituation. Panobinostat bietet als erster zugelassener pan-Histondeacetylase-Hemmer mit seinem epigenetischen Wirkmechanismus in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason einen neuen wirksamen und zugleich verträglichen Therapieansatz für Patienten mit rrMM, die bereits mit mindestens zwei Therapielinien, darunter Bortezomib und einer immunmodulatorischen Substanz, behandelt wurden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit rrMM, mit mindestens zwei vorausgegangenen Therapien, darunter Bortezomib und einer immunmodulatorischen Substanz.	2.135

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit rrMM, mit mindestens zwei vorausgegangenen Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz.	Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.	beträchtlich	2.135
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Patienten mit rrMM, mit mindestens zwei vorausgegangenen Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz	Panobinostat	
		55.354,24 bis 110.708,49 <sup>b</sup>	118.181.312,82 bis 236.362.625,63 <sup>b</sup>
		Bortezomib	
		17.031,53 bis 51.094,59 <sup>b</sup>	36.311.223,84 bis 108.933.671,51 <sup>b</sup>
		Dexamethason	
		102,82 bis 308,45 <sup>b</sup>	219.203,71 bis 657.611,14 <sup>b</sup>
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
		1.296,00 bis 3.888,00 <sup>b</sup>	2.763.072,00 bis 8.289.216,00 <sup>b</sup>
		Gesamt	
	73.733,18 bis 165.999,53 <sup>b</sup>	157.420.347,32 bis 354.408.997,40 <sup>b</sup>	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			
b: Theoretisch mögliche maximale Jahrestherapiekosten bei Behandlung mit der maximal zugelassenen Anzahl von 16 Behandlungszyklen.			

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die in den beiden Zulassungsstudien PANORAMA-1 und PANORAMA-2 beobachtete kürzere Behandlungsdauer von durchschnittlich acht bis neun begonnenen Behandlungszyklen voraussichtlich zu deutlich niedrigeren tatsächlichen jährlichen Behandlungskosten führt. Die in Tabelle 1-11 bis Tabelle 1-14 ausgewiesenen maximalen Jahrestherapiekosten auf Basis einer Behandlungsdauer von 16 Behandlungszyklen überschätzen damit die zu erwartenden maximalen Kosten in der Versorgungsrealität deutlich, um möglicherweise im Einzelnen bis zu 50 %.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
157.420.347,32 bis 354.408.997,40

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit rrMM, mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz	Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben	Panobinostat	
			55.354,24 bis 110.708,49 <sup>b</sup>	118.181.312,82 bis 236.362.625,63 <sup>b</sup>
			Bortezomib	
			17.031,53 bis 51.094,59 <sup>b</sup>	36.311.223,84 bis 108.933.671,51 <sup>b</sup>
			Dexamethason	
			102,82 bis 308,45 <sup>b</sup>	219.203,71 bis 657.611,14 <sup>b</sup>
			Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
			1.296,00 bis 3.888,00 <sup>b</sup>	2.763.072,00 bis 8.289.216,00 <sup>b</sup>
Gesamt				
		73.733,18 bis 165.999,53 <sup>b</sup>	157.420.347,32 bis 354.408.997,40 <sup>b</sup>	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b: Theoretisch mögliche maximale Jahrestherapiekosten bei Behandlung mit der maximal zugelassenen Anzahl von 16 Behandlungszyklen.				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
157.420.347,32 bis 354.408.997,40

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	n. z.	n. z.	n. z.	n. z.	n. z.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
n. z.: nicht zutreffend.



## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die Behandlung mit Panobinostat (Farydak®) muss durch einen in der Krebstherapie erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

### Dosierung

- 20 mg oral, einmal täglich an den Tagen 1, 3, 5, 8, 10 und 12 eines 21-tägigen Zyklus in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

### Behandlungsdauer

- Acht Zyklen, weitere acht Zyklen bei Patienten mit einem klinischen Nutzen.

### Empfohlene Kontrollen

- Blutbild
- EKG
- Blutelektrolyte
- Leberfunktionstests
- Schilddrüsenfunktionstests

### Dosisanpassungen

Dosisanpassungen sollten schrittweise um jeweils 5 mg auf nicht weniger als 10 mg erfolgen. Sie sind zu erwägen bei:

- Thrombozytopenie
- Gastrointestinaler Toxizität
- Neutropenie
- QTc-Verlängerung

- Andere schweren Nebenwirkungen

### **Spezielle Patientengruppen**

Eine Anpassung der Dosis kann ggf. nötig sein bei:

- Patienten mit Leberfunktionsstörung
- Älteren Patienten
- Patienten, die starke CYP3A4-Hemmer anwenden

### **Art der Anwendung**

- Einnahme an den vorgesehenen Tagen einmal täglich zur jeweils gleichen Tageszeit
- beim Auslassen einer Dosis Einnahme bis zu 12 Stunden danach möglich
- keine zusätzliche Dosis bei Erbrechen

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Fachinformationen von Bortezomib und Dexamethason sollten mit einbezogen werden.

Beim Auftreten folgender Nebenwirkungen sollten ggf. Gegenmaßnahmen eingeleitet werden bei:

- Verringerung der Anzahl der Blutzellen
- Blutungen
- Infektionen
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
- Änderungen im Elektrokardiogramm
- Lebertoxizität

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Starke CYP3A- und/oder Pgp-Hemmer und starke CYP3A4-Induktoren können die Plasmakonzentration von Panobinostat beeinflussen.

Die Plasmakonzentrationen empfindlicher CYP2D6- und CYP3A4-Substrate können durch Panobinostat beeinflusst werden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen können bei gleichzeitiger Anwendung von QT-Intervall-verlängernden Substanzen auftreten.

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine äußerst zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (auch Partnerinnen von Männern unter Panobinostat-Behandlung). Dies gilt während der Behandlung sowie drei (bzw. sechs) Monate im Anschluss. Die Anwendung während der Schwangerschaft soll nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. In der Stillzeit ist Panobinostat kontraindiziert.

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Panobinostat kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach der Anwendung von Panobinostat kann Schwindel auftreten.

**Überdosierung**

Im Falle einer Überdosierung sollten eine kardiale Überwachung und Beurteilung des Elektrolytstatus und der Thrombozytenzahl durchgeführt und gegebenenfalls unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Es ist nicht bekannt, ob Panobinostat dialysierbar ist.

**Pharmakovigilanz**

Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sind im Risk-Management-Plan (RMP) beschrieben.

**Schulungsmaterialien**

Allen Patienten und Pflegekräften, die voraussichtlich Panobinostat anwenden, wird ein Patienten-Informationspaket zur Verfügung gestellt. Dieses enthält Informationen für den Patienten und eine Therapiekarte mit wichtigen Aspekten zur Anwendung, insbesondere zum Therapieschema. Ziel des Schulungsmaterials ist es, Medikationsfehlern vorzubeugen.