



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

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

Pixantron

Vom 16. Mai 2013

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	8
4. Verfahrensablauf	8
5. Beschluss	10
6. Anhang	19
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	19
B. Bewertungsverfahren	24
1. Bewertungsgrundlagen	24
2. Bewertungsentscheidung	24
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	24
2.2 Nutzenbewertung	24
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	24
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	24
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24
2.2.4 Therapiekosten	24
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	25
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	26
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	29
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	30
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	30
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	31
5.1 Stellungnahme der CTi Life Sciences Ltd	31

1.1	Stellungnahme PD Dr. med. Heß Universität Mainz	90
1.2	Stellungnahme Herr Professor Dr. med. Schmitz	98
1.3	Stellungnahme Prof. Dr. med. K. Hübel.....	106
1.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO).....	112
1.5	Stellungnahme der Medac Pharma GmbH	119
1.6	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller	124
1.7	Stellungnahme Prof. Dr. med. Mathias Rummel Uniklinikum Giessen und Marburg GmbH.....	132
D.	Anlagen.....	136
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	136
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	160

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 folgende Angaben enthalten müssen:

zugelassene Anwendungsgebiete,

medizinischer Nutzen,

medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,

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

Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,

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 Pixantron wurde am 1. Dezember 2012 erstmals in den Verkehr gebracht. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA am 21. November 2012 das Dossier zur Nutzenbewertung von Pixantron beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2013 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 Pixantron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbe-

wertung 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 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Pixantron 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

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pixantron (Pixuvri®) gemäß Fachinformation:

Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Pixantron-Behandlung ist nicht erwiesen bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, insbesondere eine Bleomycin-, Cyclophosphamid-, Etoposid-, Ifosfamid-, Methotrexat-, Mitoxantron-, Rituximab-, Trofosfamid-, Vinblastin-, Vincristin-, oder Vindesin-haltige Therapie, sofern unter Berücksichtigung der Vortherapie die Wirkstoffe erneut für eine Behandlung in Frage kommen sowie unter Berücksichtigung des jeweiligen deutschen Zulassungsstatus und der zugelassenen Dosierungen.

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 dagegen sprechen.

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.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

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

- zu 1. Für die Behandlung der Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphome sind zahlreiche Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen zugelassen. Für die Monotherapie sind die Wirkstoffe Trofosamid, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Mitoxantron und, unter Berücksichtigung des Krankheitsstadiums, Cyclophosphamid sowie für die Behandlung follikulärer Lymphome Grad III und IV der Wirkstoff Rituximab zugelassen. Für die Kombinationstherapie sind u.a. die Wirkstoffe Etoposid, Methotrexat, Bleomycin sowie Ifosfamid zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen eine Strahlentherapie sowie eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse vor.
- zu 4. Für die Behandlung des mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphoms wird, auf Basis relevanter Leitlinien in dieser Indikation, für die Dritt- oder Viertlinientherapie, in der man sich gemäß des Anwendungsgebietes befindet, keine eindeutige Empfehlung für einen der infrage kommenden Wirkstoffe oder Behandlungsregime gegeben; eine Stammzelltransplantation wird in der Dritt- und Viertlinientherapie bei refraktären oder rezidierten Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen nicht empfohlen. Vielmehr werden bei therapierefraktären Patienten individuelle Regime empfohlen. Diese Einschätzung wird auch durch die verfügbare Evidenz in der vorliegenden Indikation bestätigt.
Dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechend ist daher die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung, dass die entsprechenden Wirkstoffe für eine erneute Therapie infrage kommen, sowie des deutschen Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie zu betrachten.
- zu 5. Das Kriterium der wirtschaftlicheren Therapie kommt nicht zum Tragen.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens wird im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die PIX301-Studie herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, in der eine Pixantron-Monotherapie mit einer patientenindividuell vom Arzt bestimmten Monotherapie mit einer von 7 im Protokoll festgelegten antineoplastischen Medikamenten verglichen worden ist. Da nur eine Teilpopulation der in der Studie eingeschlossenen Patienten dem zugelassenem Anwendungsgebiet von Pixantron entspricht, wird im Dossier eine Auswertung der Patienten vorgelegt, für die Pixantron zugelassen ist (Teilpopulation mit 99 Patienten; Pixantron-Gruppe: 50 Patienten; Vergleichstherapie-Gruppe: 49 Patienten).

Gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, die dieser Bewertung zugrunde liegt, weist die in der PIX301-Studie verwendete Vergleichstherapie entscheidungsrelevante Limitationen auf.

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie ist die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, wobei insbesondere jene antineoplastischen Wirkstoffe Berücksichtigung finden sollen, die für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen sind. Hierbei kommt sowohl die Monotherapie als auch die Kombinationstherapie infrage. Demgegenüber wurde in der Kontrollgruppe der PIX301-Studie die Therapie patientenindividuell nach Wahl des Arztes bestimmt, jedoch wurde die Auswahlmöglichkeit des Arztes laut Studienprotokoll auf 7 Wirkstoffe eingeschränkt, die zudem ausschließlich als Monotherapie anzuwenden waren. Nach Auffassung des G-BA ist eine Einschränkung nur auf die Monotherapie, vor dem Hintergrund, dass es nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Therapiesituation keine Standardtherapie gibt und patientenindividuell auch die Kombinationstherapie eine Option darstellen kann, zu hinterfragen. Zudem sind einige der verwendeten Wirkstoffe explizit nur für die Kombinationstherapie zugelassen. Insgesamt sind von den 7 in der Kontrollgruppe der Studie verwendeten Wirkstoffen lediglich 2 für die in der Studie praktizierte Anwendung in Deutschland zugelassen.

Die Vorbehandlung der Patienten in der PIX301-Studie entspricht nicht dem Therapie- und Versorgungsstandard in Deutschland. In der Studie wurden nur 55 % aller eingeschlossenen Patienten mit Rituximab vorbehandelt, während in Deutschland eine Behandlung mit Rituximab in der Erstlinientherapie zum Standard zählt. Dies spiegelt sich auch in den Patientendaten der Studie wider, nach denen 91 % der westeuropäischen und US-amerikanischen Patienten mit Rituximab vorbehandelt waren. Demgegenüber waren von den Patienten aus anderen Regionen, die den überwiegenden Anteil der Population der PIX301-Studie stellten, nur 37 % mit Rituximab vorbehandelt. Dieser Unterschied ist von Bedeutung, da eine Vorbehandlung bzw. Nicht-Vorbehandlung mit Rituximab für das Behandlungsergebnis der nachfolgenden Therapien relevant ist. Ein weiteres Ungleichgewicht zeigt sich bei dem Anteil an Patienten, bei denen zuvor eine Stammzelltransplantation durchgeführt worden war, mit 37 % der westeuropäischen und US-amerikanischen Patienten vs. 8 % der Patienten aus anderen Regionen.¹

Insgesamt bildet die PIX301-Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie und den Versorgungsstandard in Deutschland hinsichtlich der Vortherapien nicht ab. Die Ergebnisse der Studie lassen daher eine Aussage zum Zusatznutzen für Pixantron nicht zu.

¹ European Medicines Agency. CHMP assessment report Pixuvri. 16. Februar 2012.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pixantron wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

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).

Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Aufgrund der Krankheits- und Arzneimittel-spezifischen Besonderheiten und der Komplexität der Behandlung darf die Einleitung und Überwachung der Therapie nur durch einen in der Therapie dieser Erkrankung erfahrenen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

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

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) wurde eine KOF von 1,89 m² zugrunde gelegt. Die KOF wurde mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 75,6 Kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2009 errechnet. Unterschiede zwischen Frauen und Männern waren aufgrund des Anwendungsgebietes nicht zu berücksichtigen.

Kosten der Arzneimittel:

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. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der aufgerundeten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden 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 Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer CTI Life Sciences Ltd. hat mit Schreiben vom 7. August 2012, eingegangen am 8. August 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. September die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 27. September 2012 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat das Dossier zur Nutzenbewertung am 21. November 2012 beim G-BA eingereicht. Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel, § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der maßgebliche Zeitpunkt für die Vorlage des Dossiers und Beginn des Bewertungsverfahrens nach 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 war der 1. Dezember 2012.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. November 2012 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 Pixantron beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Februar 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2013 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Mai 2013 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	18. September 2012	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	25. September 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. April 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. April 2013 30. April 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2013	Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirk- stoffen nach § 35a SGB V – Pixantron

Vom 16. Mai 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. Mai 2013 (BAnz AT 29. Mai 2013 B6), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pixantron wie folgt ergänzt:

Pixantron

Beschluss vom: 16. Mai 2013
In Kraft getreten am: 16. Mai 2013
BAnz AT 11.06.2013B6

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Pixantron-Behandlung ist nicht erwiesen bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, insbesondere eine Bleomycin-, Cyclophosphamid-, Etoposid-, Ifosfamid-, Methotrexat-, Mitoxantron-, Rituximab-, Trofosfamid-, Vinblastin-, Vincristin-, oder Vindesin-haltige Therapie, sofern unter Berücksichtigung der Vortherapie die Wirkstoffe erneut für eine Behandlung in Frage kommen sowie unter Berücksichtigung des jeweiligen deutschen Zulassungsstatus und der zugelassenen Dosierungen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, insbesondere einer Bleomycin-, Cyclophosphamid-, Etoposid-, Ifosfamid-, Methotrexat-, Mitoxantron-, Rituximab-, Trofosfamid-, Vinblastin-, Vincristin-, oder Vindesin-haltigen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Anzahl: ca. 970 Patienten

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 Pixuvri (Wirkstoff: Pixantron) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. April 2013):

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002055/human_med_001549.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Die Einleitung und Überwachung der Therapie darf nur durch einen in der Therapie dieser Erkrankung erfahrenen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Zur Abbildung der Therapiekosten werden exemplarisch eine Monotherapie und zwei Kombinationstherapien dargestellt. Es wurden nur solche Mono- und Kombinationstherapien bei der Auswahl berücksichtigt, zu denen konkrete Angaben zu Behandlungsmodus und Therapiedauer in den Fachinformationen vorliegen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Zyklen / Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pixantron	in Zyklen: 1 Zyklus = 28 Tage Tag 1, 8, 15: 1 x tägl.	6	3	18
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Monotherapie:				
Mitoxantron	in Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1: 1 x tägl.	14 ¹	1	14
Kombinationstherapie (CHOP-Schema):				
CHOP-Schema: ²	in Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage	8		
Cyclophosphamid	Tag 1: 1 x tägl.	8	1	8
Doxorubicin	Tag 1: 1 x tägl.	8	1	8
Vincristin	Tag 1: 1 x tägl.	8	1	8
Prednison	Tag 1-5: 1 x tägl.	8	5	40
Kombinationstherapie (CHOP-R-Schema):				
CHOP-R-Schema: ²	in Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage	8		
Cyclophosphamid	Tag 1: 1 x tägl.	8	1	8
Doxorubicin	Tag 1: 1 x tägl.	8	1	8
Vincristin	Tag 1: 1 x tägl.	8	1	8
Prednison	Tag 1-5: 1 x tägl.	8	5	40
Rituximab	Tag 1: 1 x tägl.	8	1	8

¹ ausgehend von einer kumulativen Gesamtdosis von max. 200 mg Mitoxantron/m² (Fachinformation Mitoxantron HEXAL®; Stand Oktober 2009)

¹ Angaben aus Fachinformation MabThera® (Rituximab); Stand April 2013

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärken [mg]	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag ³	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel						
Pixantron	29	50 mg/m ²	94,5 mg	4 x 29 mg	18	72 Durchstechflaschen mit 29 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Monotherapie:						
Mitoxantron	10 20	14 mg/m ²	26,5 mg	1 x 10 mg 1 x 20 mg	14	14 Durchstechflaschen mit 10 mg 14 Durchstechflaschen mit 20 mg
Kombinationstherapie (CHOP-Schema):						
Cyclophosphamid	200 500 1000	750 mg/m ²	1417,5 mg	1 x 1000 mg 1 x 500 mg	8	8 Injektionsflaschen mit 1000 mg 8 Injektionsflaschen mit 500 mg
Doxorubicin	50 150 200	50 mg/m ²	94,5 mg	1 x 100 mg	8	8 Injektionsflaschen mit 100 mg
Vincristin	1 2	1,4 mg/m ²	2,65 mg	1 x 1 mg 1 x 2 mg	8	8 Durchstechflaschen mit 1 mg 8 Durchstechflaschen mit 2 mg
Prednison	5 20 50	40 mg/m ²	75,6 mg	1 x 5 mg 1 x 20 mg 1 x 50 mg	40	40 Tabletten mit 5 mg 40 Tabletten mit 20 mg 40 Tabletten mit 50 mg
Kombinationstherapie (CHOP-R-Schema): ⁴						
Rituximab	100 500	375 mg/m ²	708,75 mg	3 x 100 mg 1 x 500 mg	8	24 Durchstechflaschen mit 100 mg 8 Durchstechflaschen mit 500 mg

¹ Dosis-Berechnung mit einer Körperoberfläche (KOF) von 1,89 m²

¹ zusätzlich zum CHOP-Schema

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungs- größe)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pixantron	1035,12 € PIXUVRI 29 mg Durchstechflaschen; 1 St.	903,44 € [2,05 € ⁵ ; 129,63 € ⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Cyclophosphamid	22,61 € ENDOXAN 500 mg Injektionsflaschen; 1 St.	19,06 € [2,05 € ⁵ ; 1,50 € ⁶]
	29,57 € ENDOXAN 1 g Injektionsflaschen; 1 St.	25,14 € [2,05 € ⁵ ; 2,38 € ⁶]
Doxorubicin	285,27 € ⁷ 100 mg Injektionsflaschen; 1 St.	261,51 € [2,05 € ⁵ ; 21,71 € ⁶]
Vincristin	24,74 € Vincristinsulfat-TEVA 1 mg Durchstechflaschen; 1 St.	20,93 € [2,05 € ⁵ ; 1,76 € ⁶]
	38,92 € Vincristinsulfat-TEVA 2 mg Durchstechflaschen; 1 St.	34,30 € [2,05 € ⁵ ; 2,57 € ⁶]
Prednison	13,66 € ⁷ 5 mg Tabletten; 50 St.	11,38 € [2,05 € ⁵ ; 0,23 € ⁶]
	20,38 € ⁷ 20 mg Tabletten; 50 St.	17,57 € [2,05 € ⁵ ; 0,76 € ⁶]
	67,53 € ⁷ 50 mg Tabletten; 50 St.	60,99 € [2,05 € ⁵ ; 4,49 € ⁶]
Rituximab	840,00 € MABTHERA 100 mg Durchstechflaschen; 2 St.	717,49 € [2,05 € ⁵ ; 120,46 € ⁶]
	2044,30€ MABTHERA 500 mg Durchstechflaschen; 1 St.	1744,47 € [2,05 € ⁵ ; 297,78 € ⁶]

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungs- größe)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Mitoxantron	146,66 € MITOXANTRON 10 mg HEXAL Durchstechflaschen; 1 St.	126,75 € [2,05 € ¹ ; 17,86 € ¹]
	282,52 € MITOXANTRON 20 mg HEXAL Durchstechflaschen; 1 St.	231,09 € [2,05 € ¹ ; 49,38 € ¹]

¹ Rabatt nach § 130 SGB V

¹ Rabatt nach § 130a SGB V

¹ Festbetrag

Stand Lauer-Taxe: 1. April 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Pixantron	65047,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Monotherapie:	
Mitoxantron	5009,76 €
Kombinationstherapie (CHOP-Schema):	
Cyclophosphamid	353,6 €
Doxorubicin	2092,08 €
Vincristin	441,84 €
Prednison	89,94 €
Kombinationstherapie (CHOP-R-Schema):	
Cyclophosphamid	353,6 €
Doxorubicin	2092,08 €
Vincristin	461,12 €
Prednison	89,94 €
Rituximab	22565,64 €

Sonstige GKV-Leistungen:

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					
Pixantron	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	3	18	1422 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Monotherapie:					
Mitoxantron	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	1	14	1106 €
Kombinationstherapie (CHOP-Schema):					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	1	8	632 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	1	8	632 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	1	8	632 €
Kombinationstherapie (CHOP-R-Schema): ⁸					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	1	8	632 €

¹ zusätzlich zum CHOP-Schema

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) 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, (3) 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 der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten 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 und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. Mai 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 11. Juni 2013
BAnz AT 11.06.2013 B6
Seite 1 von 5

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Pixantron**

Vom 16. Mai 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. Mai 2013 (BAnz AT 29.05.2013 B6), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pixantron wie folgt ergänzt:

Pixantron

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Pixantron-Behandlung ist nicht erwiesen bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, insbesondere eine Bleomycin-, Cyclophosphamid-, Etoposid-, Ifosfamid-, Methotrexat-, Mitoxantron-, Rituximab-, Trofosfamid-, Vinblastin-, Vincristin- oder Vindesin-haltige Therapie, sofern unter Berücksichtigung der Vortherapie die Wirkstoffe erneut für eine Behandlung in Frage kommen sowie unter Berücksichtigung des jeweiligen deutschen Zulassungsstatus und der zugelassenen Dosierungen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, insbesondere einer Bleomycin-, Cyclophosphamid-, Etoposid-, Ifosfamid-, Methotrexat-, Mitoxantron-, Rituximab-, Trofosfamid-, Vinblastin-, Vincristin- oder Vindesin-haltigen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Anzahl: ca. 970 Patienten

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 Pixuvri (Wirkstoff: Pixantron) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. April 2013):

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002055/human_med_001549.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Die Einleitung und Überwachung der Therapie darf nur durch einen in der Therapie dieser Erkrankung erfahrenen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Zur Abbildung der Therapiekosten werden exemplarisch eine Monotherapie und zwei Kombinationstherapien dargestellt. Es wurden nur solche Mono- und Kombinationstherapien bei der Auswahl berücksichtigt, zu denen konkrete Angaben zu Behandlungsmodus und Therapiedauer in den Fachinformationen vorliegen.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Zyklen/ Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pixantron	in Zyklen: 1 Zyklus = 28 Tage Tag 1, 8, 15: 1 x tägl.	6	3	18

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Monotherapie:

Mitoxantron	in Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1: 1 x tägl.	14 ¹	1	14
-------------	--	-----------------	---	----

Kombinationstherapie (CHOP-Schema):

CHOP-Schema:²				
	in Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage	8		
Cyclophosphamid	Tag 1: 1 x tägl.	8	1	8
Doxorubicin	Tag 1: 1 x tägl.	8	1	8
Vincristin	Tag 1: 1 x tägl.	8	1	8
Prednison	Tag 1 – 5: 1 x tägl.	8	5	40

Kombinationstherapie (CHOP-R-Schema):

CHOP-R-Schema:²				
	in Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage	8		
Cyclophosphamid	Tag 1: 1 x tägl.	8	1	8
Doxorubicin	Tag 1: 1 x tägl.	8	1	8
Vincristin	Tag 1: 1 x tägl.	8	1	8
Prednison	Tag 1 – 5: 1 x tägl.	8	5	40
Rituximab	Tag 1: 1 x tägl.	8	1	8

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärken [mg]	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag ³	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel						
Pixantron	29	50 mg/m ²	94,5 mg	4 x 29 mg	18	72 Durchstechflaschen mit 29 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Monotherapie:						
Mitoxantron	10 20	14 mg/m ²	26,5 mg	1 x 10 mg 1 x 20 mg	14	14 Durchstechflaschen mit 10 mg 14 Durchstechflaschen mit 20 mg
Kombinationstherapie (CHOP-Schema):						
Cyclophosphamid	200 500 1 000	750 mg/m ²	1 417,5 mg	1 x 1 000 mg 1 x 500 mg	8	8 Injektionsflaschen mit 1 000 mg 8 Injektionsflaschen mit 500 mg
Doxorubicin	50 150 200	50 mg/m ²	94,5 mg	1 x 100 mg	8	8 Injektionsflaschen mit 100 mg

¹ ausgehend von einer kumulativen Gesamtdosis von max. 200 mg Mitoxantron/m² (Fachinformation Mitoxantron HEXAL®; Stand Oktober 2009)

² Angaben aus Fachinformation MabThera® (Rituximab); Stand April 2013

³ Dosis-Berechnung mit einer Körperoberfläche (KOF) von 1,89 m²



Bezeichnung der Therapie	Wirkstärken [mg]	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag ⁷	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Vincristin	1 2	1,4 mg/m ²	2,65 mg	1 x 1 mg 1 x 2 mg	8	8 Durchstechflaschen mit 1 mg 8 Durchstechflaschen mit 2 mg
Prednison	5 20 50	40 mg/m ²	75,6 mg	1 x 5 mg 1 x 20 mg 1 x 50 mg	40	40 Tabletten mit 5 mg 40 Tabletten mit 20 mg 40 Tabletten mit 50 mg
Kombinationstherapie (CHOP-R-Schema): ⁴						
Rituximab	100 500	375 mg/m ²	708,75 mg	3 x 100 mg 1 x 500 mg	8	24 Durchstechflaschen mit 100 mg 8 Durchstechflaschen mit 500 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pixantron	1 035,12 € PIXUVRI 29 mg Durchstechflaschen; 1 St.	903,44 € [2,05 € ⁵ ; 129,63 € ⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Cyclophosphamid	22,61 € ENDOXAN 500 mg Injektionsflaschen; 1 St. 29,57 € ENDOXAN 1 g Injektionsflaschen; 1 St.	19,06 € [2,05 € ⁵ ; 1,50 € ⁶] 25,14 € [2,05 € ⁵ ; 2,38 € ⁶]
Doxorubicin	285,27 € ⁷ 100 mg Injektionsflaschen; 1 St.	261,51 € [2,05 € ⁵ ; 21,71 € ⁶]
Vincristin	24,74 € Vincristinsulfat-TEVA 1 mg Durchstechflaschen; 1 St. 38,92 € Vincristinsulfat-TEVA 2 mg Durchstechflaschen; 1 St.	20,93 € [2,05 € ⁵ ; 1,76 € ⁶] 34,30 € [2,05 € ⁵ ; 2,57 € ⁶]
Prednison	13,66 € ⁷ 5 mg Tabletten; 50 St. 20,38 € ⁷ 20 mg Tabletten; 50 St. 67,53 € ⁷ 50 mg Tabletten; 50 St.	11,38 € [2,05 € ⁵ ; 0,23 € ⁶] 17,57 € [2,05 € ⁵ ; 0,76 € ⁶] 60,99 € [2,05 € ⁵ ; 4,49 € ⁶]

⁴ zusätzlich zum CHOP-Schema

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

⁷ Festbetrag



Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Rituximab	840,00 € MABTHERA 100 mg Durchstechflaschen; 2 St.	717,49 € [2,05 € ⁵ ; 120,46 € ⁶]
	2 044,30 € MABTHERA 500 mg Durchstechflaschen; 1 St.	1 744,47 € [2,05 € ⁵ ; 297,78 € ⁶]
Mitoxantron	146,66 € MITOXANTRON 10 mg HEXAL Durchstechflaschen; 1 St.	126,75 € [2,05 € ⁵ ; 17,86 € ⁶]
	282,52 € MITOXANTRON 20 mg HEXAL Durchstechflaschen; 1 St.	231,09 € [2,05 € ⁵ ; 49,38 € ⁶]

Stand Lauer-Taxe: 1. April 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Pixantron	65 047,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Monotherapie:	
Mitoxantron	5 009,76 €
Kombinationstherapie (CHOP-Schema):	
Cyclophosphamid	353,6 €
Doxorubicin	2 092,08 €
Vincristin	441,84 €
Prednison	89,94 €
Kombinationstherapie (CHOP-R-Schema):	
Cyclophosphamid	353,6 €
Doxorubicin	2 092,08 €
Vincristin	461,12 €
Prednison	89,94 €
Rituximab	22 565,64 €

Sonstige GKV-Leistungen:

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					
Pixantron	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	3	18	1 422 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Monotherapie:					
Mitoxantron	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	1	14	1 106 €
Kombinationstherapie (CHOP-Schema):					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	1	8	632 €



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	1	8	632 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	1	8	632 €
Kombinationstherapie (CHOP-R-Schema): ⁸					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	1	8	632 €

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) 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, (3) 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 der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten 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 und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. Mai 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Hecken

⁸ zusätzlich zum CHOP-Schema

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Dezember 2012 ein Dossier zum Wirkstoff Pixantron eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2013 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pixantron - Gemeinsamer Bundesaussch... Seite 1 von 3

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [Frühe Nutzenbewertung \(§ 35a SGB V\)](#) /
- [Pixantron](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pixantron

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pixantron
- **Handelsname:** Pixuvri®
- **Therapeutisches Gebiet:** Lymphome, Non-Hodgkin
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** CTI Life Sciences Ltd.

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2012
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2013
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2013

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2012-12-01-D-044)

- [Modul 1 \(199.6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-185/2012_11_20_Modul1_Pixantron.pdf)
- [Modul 2 \(551.3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-186/2012_11_20_Modul2_Pixantron.pdf)
- [Modul 3 \(1.3 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-187/2012_11_20_Modul3A_Pixantron.pdf)
- [Modul 4 \(2.5 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-188/2012_11_20_Modul4_Pixantron.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(592.6 kB, PDF\)](#) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-48/Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie_Pixantron_2013-03-01.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pixantron (Pixuvri®):

Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Pixantron-Behandlung ist nicht erwiesen bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat für die Therapie des mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphoms bei erwachsenen Patienten folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, insbesondere eine Bleomycin-, Cyclophosphamid-, Etoposid-, Ifosfamid-, Methotrexat-, Mitoxantron-, Rituximab-, Trofosfamid-, Vinblastin-, Vincristin-, oder Vindesin-haltige Therapie, sofern unter Berücksichtigung der Vortherapie die Wirkstoffe erneut für eine Behandlung in Frage kommen sowie unter Berücksichtigung des jeweiligen deutschen Zulassungsstatus und der zugelassenen Dosierungen.

Stand der Information: September 2012

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2013 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(287.1 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-189/2013-02-27_A12-17_Pixantron-Nutzenbewertung%20%C2%A7_35a_SGB.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2013
- Mündliche Anhörung: 08.04.2013 oder 09.04.2013

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Pixantron - 2012-12-01-D-044*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](#)

(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2013** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pixantron - 2012-12-01-D-044* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 08.04.2013 oder 09.04.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Der genaue Termin wird den Stellungnahmeberechtigten über die Einladung bekanntgegeben. Bitte melden Sie sich bis zum 02.04.2013 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. April 2013 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

<p>Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Pixantron</p>
--

Stand: 02.04.2013

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
CTi Life Sciences Ltd.	22.03.2013
PD Dr. Heß (Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität Mainz)	19.03.2013
Prof. Dr. med. Schmitz (Asklepios Klinik St. Georg Hamburg)	21.03.2013
Prof Dr. med. Hübel (Universitätsklinikum Köln)	21.03.2013
Deutsche Gesellschaft Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	22.03.2013
Medac Pharma GmbH	22.03.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	22.03.2013
Prof. Dr. med. Rummel (Uniklinikum Gießen und Marburg)	22.03.2013

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
CTi Life Sciences Ltd.	Hr. Dr. Bianco Hr. Prof. Singer. Fr. Dr. Kothny Hr. Dr Volmer
Medac Pharma GmbH	Hr. Dr Erdmann Hr. Dr Johannes
Deutsche Gesellschaft Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Hr. Prof. Dr Schmitz
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hr. Dr Rasch Hr. Dr Dintsios
PD Dr. Heß (Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität Mainz)	Hr. Dr Heß

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der CTi Life Sciences Ltd

Datum	22.03.2013
Stellungnahme zu	Pixantron/Pixuvri®
Stellungnahme von	CTi Life Sciences Ltd

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Europäische Arzneimittel Agentur (EMA) hat im Rahmen der Erteilung der ‚konditionalen Zulassung‘ im EPAR detailliert festgehalten, dass unter Betrachtung der positiven Effekte von Pixantron im Hinblick auf den klinischen Endpunkt ‚complete response‘ (CR/CRu), unterstützt von den sekundären Endpunkten ‚progressionsfreies Überleben‘ (PFS) und ‚Gesamtüberleben‘ (overall survival - OS), der Nutzen einer Therapie die Risiken überwiegt.</p> <p>Gerade weil Pixantron für die Behandlung einer ernstlich schwächenden oder lebensbedrohlichen Krankheit eingesetzt wird, für die derzeit kein zugelassenes Verfahren oder ein ‚Standard of care‘ existiert, und bei der die Patienten eine schlechte Prognose haben, werden die berichteten Endpunkte von der EMA als ‚bedeutsam‘ (‚meaningful‘) und als von klinischer Relevanz (‚of clinical relevance‘) erachtet.</p> <p>Die Dossierbewertung des IQWiG ist mithin nicht rechtskonform. Sie verstößt gegen § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV und § 5 Abs. 5 Satz 2 AM-NutzenV, indem sie nicht berücksichtigt, dass die Zulassungsbehörde zur Schließung einer Versorgungslücke eine bedingte Zulassung gem. VO (EG) Nr. 507/2006 erteilt hat.</p> <p>Nach § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV gilt [1]: <i>„Die Bewertung darf den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen.“</i></p> <p>Die Regelung deckt sich mit dem im AMNOG in § 92 Abs. 2 Satz 12 SGB V niedergelegten Grundsatz des Vorrangs der Feststellungen der Zulassungsbehörden. Die Regelungsintention des § 7 Abs. 2 S. 6 AM-NutzenV spiegelt sich auch in § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV (= Kap. 5 § 18 Abs. 3 VerFO G-BA [2]) wieder, der für die erstmalige Bewertung nach § 35a SGB V zum Zeitpunkt der Markteinführung <i>„grundsätzlich die Zulassungsstudien“</i> zur Grundlage erklärt. Die Bindung des G-</p>	<p>Das europäische wie nationale Arzneimittelrecht einerseits und die Vorschriften des SGB V andererseits dienen nicht denselben Zwecken und machen demgemäß die Zulassung von Arzneimitteln zum Verkehr und die Versorgung mit Arzneimitteln zu Lasten der GKV von verschiedenen Voraussetzungen abhängig.</p> <p>Bezieht man die unterschiedlichen Zwecksetzungen des Arzneimittelzulassungsrechts und des SGB V in die Auslegung der §§ 2 Abs. 1 Satz 3, 12 Abs. 1, 35a Abs. 1, 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V mit ein, wird deutlich, dass die Begriffe „therapeutische Wirksamkeit“, „Unbedenklichkeit“ und „Qualität“ (§ 1 AMG) einerseits und Nutzen bzw. Zweckmäßigkeit (§§ 12, 35a Abs.1, 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V) andererseits nicht deckungsgleich sind. Dies belässt Raum für eine eigene Prüfung und Bewertung des Nutzens und der Zweckmäßigkeit von Arzneimitteln im Regelungskontext des</p>

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>BA an die Feststellungen der Zulassungsbehörden reicht dabei so weit, wie der Bewertungsauftrag der Zulassungsbehörden reicht (so auch der G-BA-Justitiar Roters, in: Kasseler Kommentar Sozialversicherungsrecht, § 92 SGB V Rn. 8c [3] vgl. auch Huster, Gesundheitsrecht 2011, S. 76, 80 [4]). Die Bindungswirkung der Zulassungsentscheidung endet demgemäß dort, wo es um einen Nutzenvergleich von Arzneimitteln geht, der nicht Gegenstand der Zulassungsentscheidung ist. Umgekehrt gilt die Bindungswirkung für sämtliche Ausführungen zu den patientenrelevanten Wirkungen und Nebenwirkungen eines Arzneimittels, sofern sie Gegenstand der Zulassungsentscheidung sind, also auch soweit von der Zulassungsbehörde ein Nutzenvergleich durchgeführt wird. Aus diesen rechtlichen Vorgaben folgt für die frühe Nutzenbewertung unter anderem, dass die Beurteilung der (europäischen) Zulassungsbehörde über das Bestehen und das Ausfüllen einer Versorgungslücke, ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis, patientenrelevante Endpunkte und die Validierung von Surrogatparametern im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu Grunde zu legen sind.</p> <p>Hinsichtlich Pixantron ist insoweit insbesondere zu berücksichtigen, dass es nach Auffassung der Zulassungsbehörden erforderlich war, zur Schließung einer Versorgungslücke eine bedingte Zulassung gem. VO (EG) Nr. 507/2006 zu erteilen. Nach Art. 4 Abs. 1 VO (EG) Nr. 507/2006 gilt [5]:</p> <p><i>„(1) Eine bedingte Zulassung kann erteilt werden, wenn der Ausschuss der Ansicht ist, dass alle folgenden Voraussetzungen erfüllt sind, obwohl keine umfassenden klinischen Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels vorgelegt wurden:</i></p> <p><i>a) Das in Artikel 1 Nummer 28a der Richtlinie 2001/83/EG definierte Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels ist positiv;</i></p> <p><i>b) der Antragsteller ist voraussichtlich in der Lage, die umfassenden klinischen Daten nachzuliefern;</i></p>	<p>SGB V. Dies kommt in dem Wortlaut des Regelungsprogramms des § 35a Abs.1 SGB V dadurch zum Ausdruck, dass der G-BA den Nutzen eines zugelassenen Arzneimittels in Relation zu anderen verfügbaren Arzneimitteln oder Behandlungsmöglichkeiten bewerten soll. Diese relative Nutzenbetrachtung aus therapeutischer Sicht wird im Rahmen einer Zulassung nicht geprüft (Francke VSSR 4/2002, S. 299, 301). Eine vergleichende Bewertung der Wirksamkeit bzw. des Nutzens wird auch nicht zur Voraussetzung der Zulassung eines Arzneimittels zur Schließung einer Versorgungslücke im Wege einer bedingten Zulassung gem. VO (EG) Nr. 507/2006 gemacht. Da der Gesetzgeber, dem die unterschiedlichen Zulassungstatbestände bei Verabschiedung des AMNOG bekannt waren, anders als bei Arzneimitteln für seltene Leiden, für Arzneimittel, die im Wege einer bedingten Zulassung zugelassen werden, keine den § 35a Abs.1 S.10 SGB V vergleichbare Sonderregelung geschaffen hat, kann aus der Feststellung der</p>

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>c) <i>eine medizinische Versorgungslücke kann geschlossen werden;</i></p> <p>d) <i>der Nutzen für die öffentliche Gesundheit, den die sofortige Verfügbarkeit des Arzneimittels auf dem Markt mit sich bringt, überwiegt die Gefahr aufgrund noch fehlender zusätzlicher Daten.“</i></p> <p>Zu diesen rechtlichen Voraussetzungen hat die Zulassungsbehörde folgende – für die frühe Nutzenbewertung gem. § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV verbindliche – Feststellungen getroffen:</p> <p><i>“Pixantrone aims at the treatment of seriously debilitating diseases or life-threatening diseases and falls within the scope of Commission Regulation 507/2006 on the conditional marketing authorisation. The Committee found that although comprehensive clinical data referring to the efficacy of the medicinal product had not been supplied, all of the following requirements were met:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• The risk-benefit balance of the medicinal product, as defined in Article 1(28a) of Directive 2001/83/EC, is positive.</i> <p><i>Based on the randomized controlled study presented in patients with multiply relapsed or refractory aggressive NHL (study PIX301), the favourable effect seen in terms of CR/CRu, supported by the results of secondary endpoints of PFS and OS in the full study population outweighs the risks associated with pixantrone therapy.</i></p>	<p>Zulassungsbehörde, dass das Arzneimittel eine Versorgungslücke zu schließen geeignet ist, nicht auf den Nachweis eines Zusatznutzens geschlossen werden.</p> <p>Zusammengenommen berechtigen das in § 35a SGB V von der Zulassungsprüfung nach dem Arzneimittelgesetz normierte abweichende Bewertungsprogramm und die darauf gründenden untergesetzlichen konkretisierenden Regelungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in der AM-NutzenV und dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA nicht nur den G-BA, sondern auch das von ihm mit einer Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs.2 SGB V beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, eine für die spezifischen Anforderungen der Zulassungsprüfung angelegte und durchgeführte Studie darauf hin zu überprüfen und zu bewerten, ob sie den Anforderungen entspricht, die nach dem Regelungskontext des Versorgungsrechts der gesetzlichen Krankenversiche-</p>

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><i>It is likely that the applicant will be in a position to provide comprehensive clinical data.</i> <p><i>From a quantitative point of view, the benefit in the subgroup of patients previously treated with rituximab might be less as compared with what was observed in patients that had not received prior rituximab treatment. However, the efficacy of Pixuvri[®] in patients that had received prior rituximab therapy and up to 3 prior regimens was still superior to the comparator. In Europe most patients that had multiple relapse or are refractory to treatments are expected to have received prior rituximab. Therefore there is a need to further confirm the efficacy of Pixuvri[®] in patients previously treated with rituximab. Comprehensive clinical data will be provided through a Phase III study PIX306 where pixantrone in combination with rituximab is compared with gemcitabine in combination with rituximab. The study patient population includes patients with the NHL type of Diffuse Large B cell Lymphoma or Follicular grade III lymphoma who had previously been treated with at least one rituximab containing multi-agent regimen. This study will support the efficacy of Pixuvri[®] in patients that had received prior rituximab of the phase III Study PIX301. The results from study PIX306 are likely to be available in Q2 2015.</i></p> <ul style="list-style-type: none"><i>Unmet medical needs to be fulfilled.</i> <p><i>There is a lack of approved and standard of care pharmacological</i></p>	<p> rung an die Eignung für die vergleichende Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu stellen sind.</p>

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>treatment for patients with multiply relapsed or refractory aggressive NHL and there is a need in this patient population that could be fulfilled with the proposed medicinal product. The CHMP concluded that the product fulfils an unmet medical need due to the lack of available alternative treatments in this population.</i></p> <ul style="list-style-type: none"><i>The benefits to public health of the immediate availability on the market of the medicinal product concerned outweighs the risk inherent in the fact that additional data are still required.</i> <p><i>The CHMP considered that the potential risks inherent in marketing Pixuvri® for the specific indication, while additional, more comprehensive data will be available in the future, would be offset by the potential benefit to the patients. The CHMP agreed that the RMP for Pixuvri® in the approved indication was adequate to address any identified and unknown risks.</i></p> <p><i>The CHMP concluded that all the requirements for the granting of a conditional marketing authorisation had been met. “ [6, S. 81 f.]</i></p> <p><i>(Übersetzung:</i></p> <p><i>"Pixantron dient der Behandlung von hochgradig schwächenden oder lebensbedrohlichen Krankheiten und fällt in den Anwendungsbereich der Verordnung 507/2006 über die bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln. Der Ausschuss</i></p>	

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>stellte fest, dass, obwohl keine umfassenden klinischen Daten zur Wirksamkeit des Arzneimittels vorgelegt wurden, alle der nachfolgenden (Zulassungs-) Anforderungen erfüllt wurden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><i>• Das Risiko-Nutzen-Verhältnis des Arzneimittels im Sinne von Artikel 1 (28a) der Richtlinie 2001/83/EG, ist positiv.</i> <i>Basierend auf der randomisierten kontrollierten Studie bei Patienten mit mehrfach rezidiviertem oder refraktärem aggressivem NHL (Studie PIX301) überwiegen die positiven Effekte in Bezug auf CR / CRu, unterstützt durch die Ergebnisse auf die sekundären Endpunkte PFS und OS in der gesamten Studienpopulation, mögliche Risiken im Zusammenhang mit der Pixantron Therapie.</i><i>• Es ist wahrscheinlich, dass der Antragsteller in der Lage sein wird, umfassende klinische Daten zur Verfügung zu stellen.</i> <i>In quantitativer Hinsicht betrachtet, könnte der Nutzen in der Subgruppe der Patienten, die zuvor mit Rituximab behandelt wurden, weniger ausgeprägt sein als bei Patienten, die zuvor nicht mit Rituximab behandelt wurden. Jedoch war die Wirksamkeit von Pixuvri® in Patienten, die zuvor Rituximab und bis zu 3 andere Regime vor der Pixuvri®-Behandlung erhalten hatten, immer noch besser als die der Komparatoren. In Europa werden die meisten Patienten, die mehrere Rezidive erlitten oder refraktär sind, voraussichtlich zuvor Rituximab erhalten haben. Daher besteht eine Notwendigkeit, die Wirksamkeit von Pixuvri® bei zuvor mit Rituximab vorbehandelten Patienten zu bestätigen. Umfassende klinische Daten werden durch eine Phase-III-Studie PIX306 erhoben werden, in der Pixantron in Kombination mit Rituximab mit Gemcitabin in Kombination mit Rituximab verglichen werden wird. Die Studienpopulation umfasst Patienten mit diffusem großzelligem B-</i>	

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Zell-NHL oder folliculärem Grad III Lymphom, die zuvor mit mindestens einer Rituximab-enthaltenden Kombinationstherapie behandelt worden waren. Diese Studie wird die Wirksamkeit von Pixuvri[®] bei Patienten unterstützen, die zuvor Rituximab erhalten hatten in der Phase-III-Studie PIX301. Die Ergebnisse der Studie PIX306 sind voraussichtlich Q2 2015 verfügbar.</i></p> <ul style="list-style-type: none"><i>• Unerfüllter medizinischer Bedarf wird gedeckt. Es existiert ein Mangel an zugelassenen und ‚Standard of Care‘-Arzneimitteltherapien für Patienten mit mehrfach rezidiertem oder refraktärem aggressivem NHL und es gibt einen Bedarf bei dieser Patientengruppe, der mit dem vorgeschlagenen Arzneimittel erfüllt werden könnte. Der CHMP kommt zu dem Schluss, dass das Produkt einen unerfüllten medizinischen Bedarf deckt, der auf Grund des Mangels an verfügbaren alternativen Behandlungsmethoden in dieser Population existiert.</i><i>• Die Vorteile einer sofortigen Verfügbarkeit für die öffentliche Gesundheit auf dem Markt überwiegen die Risiken des betreffenden Arzneimittels auf Grund der zusätzlich benötigten Daten. Das CHMP ist der Ansicht, dass die potenziellen Risiken, die in der Vermarktung von Pixuvri[®] für die zugelassene Indikation stecken, während zusätzliche, umfassendere Daten gesammelt werden, durch den möglichen Nutzen für den Patienten ausgeglichen werden. Der CHMP stimmt zu, dass der RMP für Pixuvri[®] in der zugelassenen Indikation ausreichend ist, alle bekannten und unbekanntem Risiken zu adressieren. Das CHMP kommt zu dem Schluss, dass alle Voraussetzungen für die Erteilung ei-</i>	

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>ner bedingten Zulassung erfüllt wurden.“ [6, S. 81 f.]</i></p> <p>Damit stellt die EMA ausdrücklich fest, dass Pixantron nicht nur auf Basis der verfügbaren Daten ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist, sondern seine medizinische Verwendung bereits jetzt trotz noch nicht vollständig befriedigender Datenlage zur Schließung einer Versorgungslücke erforderlich ist. Auch diese Feststellung der europäischen Zulassungsbehörde ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss wegen des Vorrangs der rechtlich unmittelbar wirkenden europäischen Verordnung vor nationalen Regelungen zu berücksichtigen.</p> <p>Die von der Zulassungsbehörde mit diesen Feststellungen verknüpfte Bedingung weiterer Daten lässt sich im Recht der frühen Nutzenbewertung widerspruchsfrei umsetzen, denn gemäß § 5 Abs. 5 Satz 2 AM-NutzenV (inhaltsgleich Kap. 5 § 18 Abs. 4 Satz 1 VerfO G-BA) gilt [1; 2]:</p> <p><i>„Können zum Zeitpunkt der Bewertung valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen, erfolgt die Bewertung auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz unter Berücksichtigung der Studienqualität mit Angabe der Wahrscheinlichkeit für den Beleg eines Zusatznutzens und kann eine Frist bestimmt werden, bis wann valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt werden sollen.“</i></p> <p>Insoweit ist zu berücksichtigen, dass die Zulassung von Pixantron mit folgender Bedingung verknüpft wurde [6, S. 83]:</p>	

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<div data-bbox="138 379 1339 574" style="border: 1px solid black; height: 122px; margin-bottom: 10px;"></div> <p style="text-align: center;"><i>Übersetzung:</i></p> <table border="1" data-bbox="138 639 1294 890"> <thead> <tr> <th data-bbox="138 639 1070 679"><i>Beschreibung</i></th> <th data-bbox="1070 639 1294 679"><i>Fälligkeit</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="138 679 1070 890"><i>Durchführung einer randomisierten, kontrollierten Phase 3 Studie (PIX306) mit Pixantron-Rituximab vs. Gemcitabin-Rituximab bei Patienten mit aggressivem B-Zell NHL mit Versagen bei einer CHOP-R Primärtherapie, welche für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) (2. Therapielinie) nicht geeignet sind oder bei denen eine ASZT (3. Oder 4. Therapielinie) versagt hat. Ein Studienbericht sollte eingereicht werden.</i></td> <td data-bbox="1070 679 1294 890"><i>30. Juni 2015</i></td> </tr> </tbody> </table> <p>Nach Auswertung dieser Studie durch die europäische Zulassungsbehörde kann sodann – auf der Basis ihrer Feststellungen – erneut über den Nutzen und den Zusatznutzen von Pixantron entschieden werden. Insoweit bietet sich eine Befristung der frühen Nutzenbewertung von Pixantron bis 31.12.2016 an (§ 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V, § 5 Abs. 5 Satz 2 AM-NutzenV). Die Erfüllung der Zulassungsaufgabe besteht in der erfolgreichen Durchführung der Studie PIX306, in der eine Kombinationstherapie von Gemcitabin und Rituximab mit einer Therapie aus Pixantron und Rituximab verglichen werden soll bei Patienten mit aggressivem B-Zell Non-Hodgkin Lymphom oder follikulärem Grade 3 Lymphom, die nach Therapie mit R-CHOP (oder vergleichbarem Regime) rezidiert, und die nicht zur Stammzelltransplantation geeignet sind.</p> <p>Die erfolgte Zulassung von Pixantron als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin B-Zell-Lymphomen (NHL) basiert</p>	<i>Beschreibung</i>	<i>Fälligkeit</i>	<i>Durchführung einer randomisierten, kontrollierten Phase 3 Studie (PIX306) mit Pixantron-Rituximab vs. Gemcitabin-Rituximab bei Patienten mit aggressivem B-Zell NHL mit Versagen bei einer CHOP-R Primärtherapie, welche für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) (2. Therapielinie) nicht geeignet sind oder bei denen eine ASZT (3. Oder 4. Therapielinie) versagt hat. Ein Studienbericht sollte eingereicht werden.</i>	<i>30. Juni 2015</i>	
<i>Beschreibung</i>	<i>Fälligkeit</i>				
<i>Durchführung einer randomisierten, kontrollierten Phase 3 Studie (PIX306) mit Pixantron-Rituximab vs. Gemcitabin-Rituximab bei Patienten mit aggressivem B-Zell NHL mit Versagen bei einer CHOP-R Primärtherapie, welche für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) (2. Therapielinie) nicht geeignet sind oder bei denen eine ASZT (3. Oder 4. Therapielinie) versagt hat. Ein Studienbericht sollte eingereicht werden.</i>	<i>30. Juni 2015</i>				

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
daher auf einer zuvor bereits erfolgten Feststellung des Zusatznutzens seitens der EMA. [6]	
<p>Allgemeine Stellungnahme zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der zentrale Diskussionspunkt der vorliegenden Nutzenbewertung. Der pU folgt der Festlegung des G-BA bzgl. der zweckmäßigen Vergleichstherapie prinzipiell. In neuen Daten einer patientenindividuellen Auswertung zeigt der pU in dieser Stellungnahme, dass dieser Therapieansatz des G-BA für die in die Studie eingeschlossenen Patienten überwiegend nicht zweckmäßig ist. Als zweckmäßig gilt eine Maßnahme, die objektiv geeignet ist, auf den angestrebten Zweck, den Heilerfolg hinzuwirken [7]. Nach Ansicht des pU kommt der vom G-BA formulierten Einschränkung auf die verbleibenden Therapieoptionen entsprechend der patientenindividuellen Vortherapie hierbei die entscheidende Rolle für die tatsächlich vorhandenen Therapiemöglichkeiten in der dritten und vierten Therapielinie des aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphoms zu. Zweckmäßig kann insofern nur die Therapieoption sein, die bei dem einzelnen Patienten objektiv geeignet ist, auf den Heilerfolg hinzuwirken. Dieser objektive Nachweis ist aus Sicht des pU nicht gegeben, wenn bereits ein erfolgloser Therapieversuch mit diesem Wirkprinzip/Medikament stattgefunden hat. Eine nicht zweckmäßige Therapie kann aber nicht Vergleichstherapie sein.</p> <p>Die Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erweckt ohne Betrachtung der Studiendaten den Anschein, als stünden in der dritten und vierten Behandlungslinie des aggressiven B-Zell-NHL zahlreiche medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung. Nach Auffassung des pU entspricht dies <u>nicht</u> der Versorgungsrealität. Diese Auffassung wird von der EMA geteilt. Pixantron wurde in der EU eine bedingte Zulassung erteilt, die etabliert wurde, um neuen Arzneistoffen den vorzeitigen Marktzugang aufgrund des Potenzials, eine medizinische Versorgungslücke schließen zu können, zu gewähren. [8]</p>	<p><i>1.) Berücksichtigung der Vortherapien</i> Der Aspekt, dass bestimmte Wirkstoffe, die bereits in der Vortherapie angewandt worden sind, aufgrund entsprechender Behandlungsergebnisse für eine erneute Behandlung in der vorliegenden, Therapiesituation gegebenenfalls patientenindividuell nicht in Frage kommen, wird durch die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt (siehe Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1): "..., sofern unter Berücksichtigung der Vortherapie die Wirkstoffe erneut für eine Behandlung in Frage kommen sowie ...".</p> <p><i>2.) Medikamentöse Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet, die als Vergleichstherapie in Betracht kommen</i> Für die Behandlung der Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphome sind zahlreiche Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen zugelassen. Für die Monotherapie sind die Wirkstoffe Trofosamid, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Mitoxantron und,</p>

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Behandlungsoptionen, die die vom G-BA genannten und darüber alle in Deutschland zur Behandlung des NHL zugelassenen Wirkstoffe umfassen, sind in Modul 3 des Dossiers, S. 21 ff., tabellarisch aufgeführt. Die Vortherapien, also Chemotherapien der ersten und zweiten Behandlungslinie des B-Zell-NHL, stellen sich entsprechend der internationalen Leitlinien prinzipiell wie folgt dar:</p> <p>Der Gold-Standard für die Initialbehandlung des B-Zell-NHL besteht in Verabreichung von Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison im Rahmen des CHOP-Protokolls, bei CD20-positivem Lymphom unter Zusatz von Rituximab. Eine Auswertung der Vortherapien der in die Zulassungsstudie PIX301 eingeschlossenen Patienten bestätigt dies in der Form, dass von den 140 Studienteilnehmern in erster oder zweiter Behandlungslinie 138 Patienten (98,6%) Cyclophosphamid, 101 Patienten (74,1%) Doxorubicin und 133 Patienten (95,0%) Vincristin erhielten. Wird aufgrund der strukturell bedingten vergleichbaren Pharmakodynamik der Blickwinkel auf die übergeordneten Substanzklassen der Oxazaphosphorine (Cyclophosphamid, Ifosfamid, Trofosfamid), Anthrazyklin/Anthrachinon (Doxorubicin, Mitoxantron) und Vinca-Alkaloide (Vinblastin, Vincristin, Vindesin) erweitert, haben nach Abschluss der ersten beiden Behandlungslinien 139/140 Patienten (99,3%) ein Oxazaphosphorin, 117/140 Patienten (83,6%) ein Anthrazyklin und 139/140 Patienten (99,3%) ein Vinca-Alkaloid verabreicht bekommen. [9]</p> <p>Den internationalen Leitlinien zur Behandlung des B-Zell-NHL ist entnehmbar, dass ein Rezidiv bzw. Nichtansprechen auf die leitliniengerechte Erstlinienbehandlung mit R- CHOP (oder EPOCH oder R-ACVBP) in folgender Linie mit einem Platin-basierten Chemotherapieregime, z.B. DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin), GemOx (Gemcitabin, Oxaliplatin), ICE (Ifosfamid, Cisplatin, Etoposid), jeweils mit oder ohne Rituximab und ggf. mit anschließender Konsolidierung mit Stammzelltransplantation behandelt wird. [10; 11]</p> <p>Diese leitlinienkonformen Therapien der folgenden Linie wären in Deutschland künftig nicht mehr</p>	<p>unter Berücksichtigung des Krankheitsstadiums, Cyclophosphamid sowie für die Behandlung follikulärer Lymphome Grad III und IV der Wirkstoff Rituximab zugelassen. Für die Kombinationstherapie sind u.a. die Wirkstoffe Etoposid, Methotrexat, Bleomycin sowie Ifosfamid zugelassen.</p> <p>In Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet – die Behandlung des mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphoms – wird, auf Basis relevanter Leitlinien in dieser Indikation, für die Dritt-oder Viertlinientherapie, in der man sich gemäß des Anwendungsgebietes befindet, keine eindeutige Empfehlung für einen der infrage kommenden Wirkstoffe oder Behandlungsregime gegeben; eine Stammzelltransplantation wird in der Dritt-und Viertlinientherapie bei refraktären oder rezidierten Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen nicht empfohlen. Vielmehr werden bei therapierefraktären Patienten individuelle Regime empfohlen. Diese Einschätzung wird auch durch die verfügbare Evidenz in der vorliegenden</p>

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA-konform (weil nicht zugelassen) – und müssen als dann nicht legitimer Off-label-Einsatz sanktioniert werden. Zudem entsteht das Paradoxon, dass Ärzte zwar mit diesen Therapien leitliniengerecht behandeln würden, die Ergebnisse einer möglichen Studie mit genau den leitliniengerechten Therapien aber nicht für eine Bewertung des G-BA anerkannt werden könnte. Und andererseits, wenn der pharmazeutische Unternehmer eine neue Studie aufsetzen würde, zwar der G-BA-Vorschlag der Vergleichstherapien möglicherweise in das Studienprotokoll Eingang finden könnte, die Ärzte aber vermutlich wegen nicht leitliniengerechter Therapie an der Studie nicht teilnehmen würden. Es ist daher aus Sicht des pU erneut zu prüfen, inwieweit die arztindividuelle Therapieentscheidung die Substanzen des Vergleichsarms der Zulassungsstudie PIX301 umfassen können. Argumente für die Selektion dieser Substanzen auch in Monotherapie sind dabei mit den Zulassungsbehörden bereits diskutiert worden und werden auch im speziellen Teil nochmals vorgestellt. Gerade der Mangel an verfügbaren Daten machte zum Studienzeitpunkt eine Off-label Therapie notwendigerweise erforderlich - und genau diese findet in der Praxis derzeit auch statt (vgl. Erhebung der Behandlungen [12; 13]).</p> <p>Weiter liegt den internationalen Leitlinien zur Behandlung des B-Zell-NHL zugrunde, dass bereits zuvor erfolglos angewendete Chemotherapeutika durch Verwendung oben genannter neuer Schemata mit bisher nicht eingesetzten Substanzen vermieden werden, da der zu erwartende Therapieerfolg umso größer ist, je sensitiver der Patient auf eine eingesetzte Wirksubstanz anspricht.[10; 11]</p> <p>Diesem Vorgehen liegt das onkologische Therapieprinzip zugrunde, dass eine zuvor gescheiterte Therapieoption nicht erneut bei demselben Patienten zur Behandlung derselben Erkrankung in nachfolgender Behandlungslinie eingesetzt würde, da die Möglichkeit eines erneuten Nichtansprechens bzw. Rezidivs prädominant in die Therapieentscheidung des behandelnden Arztes eingeht.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wurde für die Studienteilnehmer der Zulassungsstudie PIX301, für die</p>	<p>Indikation bestätigt. Dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechend ist daher die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung, dass die entsprechenden Wirkstoffe für eine erneute Therapie infrage kommen, sowie des deutschen Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie zu betrachten.</p> <p><i>3.) Vergleichstherapie in der PIX301-Studie</i></p> <p>Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie ist die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, wobei insbesondere jene antineoplastischen Wirkstoffe Berücksichtigung finden sollen, die für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen sind. Hierbei kommt sowohl die Monotherapie als auch die Kombinationstherapie infrage. Demgegenüber wurde in der Kontrollgruppe der PIX301-Studie die Therapie patientenindividuell nach Wahl des Arztes bestimmt, jedoch wurde die Auswahlmöglichkeit des Arztes laut Studienprotokoll auf 7 Wirkstoffe eingeschränkt, die zudem</p>

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>entsprechende Patientenpopulation patientenindividuell analysiert, welche Chemotherapeutika sie in den ersten beiden Behandlungslinien erhalten haben und welche der in Deutschland zugelassenen Behandlungsoptionen des B-Zell-NHL für wie viele der Studienteilnehmer in einer dritten Behandlungslinie noch tatsächlich in Frage kommen könnte. Die in Deutschland zugelassenen Therapieoptionen des aggressiven B-Zell-NHL sind in Modul 3 S. 21 ff. des Dossiers dargestellt, die Mitoxantron-Monotherapie wurde zusätzlich berücksichtigt (nicht einheitliche Zulassungssituation verschiedener Mitoxantron-Arzneimittel). Diese Analyse verdeutlicht, dass es trotz <u>scheinbar zahlreicher</u> für NHL zugelassener Wirkstoffe für die betroffene Patientenpopulation in der dritten und vierten Behandlungslinie tatsächlich fast keine verbleibenden Therapieoptionen im Rahmen der zulassungskonformen Anwendung gibt – folglich zu hinterfragen ist, ob das Kriterium der Zweckmäßigkeit sich 1. überhaupt und 2. ausschließlich auf die vom G-BA-gelisteten Substanzen beziehen kann, oder ob die im Rahmen der Zulassungsstudie mit der EMA abgestimmten Therapieoptionen in diesem Kontext (auch) ‚zweckmäßig‘ sind?</p> <p>Patientenindividuelle Analyse: Es wurden die Erst- und Zweitlinienbehandlungen aller in die Zulassungsstudie PIX301 eingeschlossenen 140 Patienten betrachtet. Die in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe wurden entsprechend ihrer pharmakologischen Eigenschaften in Wirkstoffgruppen zusammengefasst. So umfasst die Wirkstoffgruppe der Oxazaphosphorine die Wirkstoffe Cyclophosphamid und Ifosfamid, die Gruppe der Anthrazykline/Anthrachinone umfasst Doxorubicin und Mitoxantron, die Vinca-Alkaloide umfassen Vinblastin, Vincristin und Vindesin.</p> <p>Tabelle 1: In Deutschland zur Behandlung von r/r aggressivem NHL zugelassene Behandlungsopti-</p>	<p>ausschließlich als Monotherapie anzuwenden waren. Nach Auffassung des G-BA ist eine Einschränkung nur auf die Monotherapie, vor dem Hintergrund, dass es nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Therapiesituation keine Standardtherapie gibt und patientenindividuell auch die Kombinationstherapie eine Option darstellen kann, zu hinterfragen. Zudem sind einige der verwendeten Wirkstoffe explizit nur für die Kombinationstherapie zugelassen. Insgesamt sind von den 7 in der Kontrollgruppe der Studie verwendeten Wirkstoffen lediglich 2 für die in der Studie praktizierte Anwendung in Deutschland zugelassen.</p>

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>onen nach Substanzklassen (O = Oxazaphosphorin (Cyclophosphamid, Ifosfamid); A = Anthrazyk- lin/Anthrachinon (Doxorubicin, Mitoxantron), V = Vinca-Alkaloid (Vinblastin, Vincristin, Vindesin), E = Etoposid, C = Cytarabin, B = Bleomycin, M = Methotrexat)</p>								
In Deutschland zugelassene Chemotherapien des Non- Hodgkin-Lymphoms	Enthält: *							
	O	A	V	E	C	B	M	
ACVBP (Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison, Methotrexat)	X	X	X			X	X	
CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison)	X	X		X				
CHASE (Cyclophosphamid, hochdosiertes Cytarabin, Dexamethason, Etoposid)	X			X	X			
CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)	X	X	X					
CNOP (Cyclophosphamid, Mitoxantron, Vincristin, Prednison)	X	X	X					
CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison)	X		X					
EPOCH bzw. CHEOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid, Vincristin, Prednison)	X	X	X	X				
IMVP (Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid, Mesna)	X			X			X	
IVAD (Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin, Dexamethason, Mesna)	X			X	X			
MACOP-B (Methotrexat, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Bleomycin, Folinsäure)	X	X	X			X	X	
m-BACOD (Methotrexat, Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Dexamethason, Folinsäure)	X	X	X			X	X	
MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid)	X	X		X				
MC (Mitoxantron, Cytarabin)		X			X			
ProMACE CytaBOM (Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, Bleomycin, Methotrexat, Folinsäure)	X	X		X	X	X	X	
R-CHOP (CHOP + Rituximab)	X	X	X					

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
R-FCM (Fludarabin, Mitoxantron, Cyclophosphamid, Rituximab)	X	X							
Cyclophosphamid mono	X								
Radioimmunotherapie (RIT) Ibritumomab									
Mitoxantron mono		X							
Rituximab mono									
Trofosfamid mono	X								
Vinblastin mono			X						
Vincristin mono			X						
<p>Von insgesamt 140 Studienteilnehmern haben in den ersten beiden Behandlungslinien bereits 139 Patienten (99,3%) mindestens ein Oxazaphosphorin, 117 Patienten (83,6%) mindestens ein Anthrazyklin/Anthrachinon und 139 Patienten (99,3%) bereits mindestens ein Vinca-Alkaloid erhalten. Will man zuvor erfolglos eingesetzte Wirksubstanzen vermeiden, kommen unter Berücksichtigung lediglich dieser drei Vortherapien (Wirkstoffgruppen) bereits die zugelassenen Chemotherapieregime AVCBP, CHOP, CNOP, EPOCH, MACOP-B, m-BACOD und R-CHOP nicht mehr für die dritte und vierte Behandlungslinie in Frage. Diese Kombinationstherapien stünden hypothetisch für Patienten zur Verfügung, die in den ersten beiden Behandlungslinien weder ein Oxazaphosphorin noch ein Anthrazyklin/Anthrachinon noch ein Vinca-Alkaloid erhalten haben.</p> <p>Für 116 Patienten (82,9%), die in Erst- und Zweitlinientherapie bereits sowohl ein Oxazaphosphorin als auch ein Anthrazyklin/Anthrachinon als auch ein Vinca-Alkaloid erhalten haben, verblieben die Möglichkeiten einer Rituximab-Monotherapie und der Radioimmunotherapie mit Ibritumomab-Tiuxetan. In der PIX301-Studienpopulation wurden 24 Patienten (17,1%) noch nicht mit allen dieser drei Wirkstoffgruppen behandelt, sondern nur mit einzelnen oder Kombinationen zweier der genannten Wirkstoffklassen. Für 23 der Patienten (16,4%), die zuvor Oxazaphosphorin und Vinca-Alkaloid erhalten haben, stehen für eine dritte Behandlungslinie – werden nur diese drei</p>									

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>genannten Wirkstoffklassen berücksichtigt - noch eine zugelassene Chemotherapie mit Mitoxantron + Cytarabin, Monotherapien mit Rituximab oder Mitoxantron sowie die Radioimmunotherapie mit Ibritumomab-Tiuxetan zur Verfügung, insofern keine Kontraindikationen bestehen (Mitoxantron) bzw. die Indikation das folliculäre Lymphom ist (Rituximab). Für <u>einen</u> Patienten (0,7%), der unter Abweichung von den internationalen Leitlinienempfehlungen nur eine zugelassene Vortherapie mit Mitoxantron in erster bis zweiter Behandlungslinie vorweist, bestehen mit den Chemotherapieregime CHASE, CVP, IMVP, IVAD sowie Cyclophosphamid, Trofosamid, Rituximab, Vinblastin und Vincristin jeweils in Monotherapie tatsächlich noch zahlreiche Therapieoptionen für die dritte Therapielinie, berücksichtigt man nur die Vortherapien mit diesen drei Wirkstoffklassen. Die beschriebenen Möglichkeiten werden anhand der folgenden Tabelle (</p> <p>Tabelle 2) noch einmal zusammengefasst:</p> <p>Tabelle 2: Übersicht der verbleibenden Therapieoptionen bei Vortherapie (1./2. Linie) mit O, A und/oder V ohne Berücksichtigung einer Vortherapie mit Etoposid, Cytarabin, Bleomycin oder Methotrexat (O = Oxazaphosphorin (Cyclophosphamid, Ifosfamid); A = Anthrazyklin/Anthrachinon (Doxorubicin, Mitoxantron), V = Vinca-Alkaloid (Vinblastin, Vincristin, Vindesin, RIT = Radioimmunotherapie mit Ibritumomab-Tiuxetan)</p> <table border="1" data-bbox="147 1102 1285 1361"> <thead> <tr> <th>Bisher verabreicht:</th> <th>Noch mögliche Chemotherapien</th> <th>Anzahl geeigneter Patienten</th> <th>% geeigneter Patienten (von 140)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>O+A+V</td> <td>Rituximab, RIT</td> <td>116</td> <td>82,86%</td> </tr> <tr> <td>Nur O</td> <td>MC, Mitoxantron, Rituximab, Vinblastin, Vincristin, RIT</td> <td>0</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table>	Bisher verabreicht:	Noch mögliche Chemotherapien	Anzahl geeigneter Patienten	% geeigneter Patienten (von 140)	O+A+V	Rituximab, RIT	116	82,86%	Nur O	MC, Mitoxantron, Rituximab, Vinblastin, Vincristin, RIT	0	0%	
Bisher verabreicht:	Noch mögliche Chemotherapien	Anzahl geeigneter Patienten	% geeigneter Patienten (von 140)										
O+A+V	Rituximab, RIT	116	82,86%										
Nur O	MC, Mitoxantron, Rituximab, Vinblastin, Vincristin, RIT	0	0%										

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nur A	CHASE, CVP, IMVP, IVAD, Cyclophosphamid, Rituximab, Vinblastin, Vincristin, RIT	1	0,71%	
Nur V	CEOP, CHASE, IMVP, IVAD, MINE, MC, ProMACE CytaBOM, R-FCM, Cyclophosphamid, Mitoxantron, Rituximab, RIT	0	0%	
O+A	Rituximab, Vinblastin, Vincristin, RIT	0	0%	
O+V	MC, Mitoxantron, Rituximab, RIT	23	16,43%	
A+V	CHASE, IVMP, IVAD, Cyclophosphamid, Rituximab, RIT	0	0%	
<p>Bei weiterer Betrachtung der Vortherapien der 140 Studienteilnehmer der Zulassungsstudie PIX301 wird ersichtlich, dass in der Regel nicht nur diese drei Wirkstoffklassen in erster und zweiter Behandlungslinie verabreicht werden, sondern auch Etoposid, Cytarabin, Bleomycin und Methotrexat in relevantem Maße angewandt worden sind. In erster bis zweiter Behandlungslinie wurde Etoposid bereits bei 83 Patienten (59,3%), Cytarabin bei 46 Patienten (32,9%), Bleomycin bei 21 Patienten (15,0%) und Methotrexat bei 18 Patienten (12,9%) der PIX301 Studienpopulation eingesetzt. Diese Wirkstoffe sind gemäß dem deutschen Zulassungsstatus nur für eine Kombinationschemotherapie des NHL zugelassen. Es ist daher auch für die entsprechenden Kombinationspartner zu prüfen, inwiefern hierfür aufgrund gescheiterter Vortherapien die Aussicht auf einen</p>				

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieerfolg gemindert ist, da von einer verminderten Sensitivität bei den entsprechenden Patienten ausgegangen werden muss. Da prinzipiell nur Patienten für diese Wirkstoffe in Frage kommen, die nicht bereits zuvor erfolglos damit behandelt worden sind, soll im Folgenden jeweils für die Gruppe der in erster bis zweiter Linie Etoposid-, Cytarabin-, Bleomycin- und Methotrexat-naiven PIX301-Studienteilnehmer dargestellt werden, welche Etoposid-, Cytarabin-, Bleomycin- und Methotrexat-haltigen und in Deutschland zugelassenen Chemotherapien als Option für eine dritte Behandlungslinie tatsächlich für wie viele Patienten verbleiben, wenn die patientenindividuellen Vortherapien aufgrund des Scheiterns einschränkend mit berücksichtigt werden.</p> <p><u>Etoposid in 3. und 4. Therapielinie des aggressiven B-Zell-NHL</u></p> <p>Etoposid war bei 83 Patienten (59,3%) der PIX301-Studienpopulation bereits Bestandteil der Vortherapie. Demnach kommen Etoposid-basierte Chemotherapieregime für eine dritte Behandlungslinie noch für 57 PIX301-Studienteilnehmer (40,7%) in Frage. 43 dieser Etoposid-naiven Patienten (30,7 %) hatten aber bereits die drei Vortherapien Oxazaphosphorine/ Anthrazykline/ Vinca-Alkaloide bei anschließendem Auftreten eines Rezidivs bzw. bei progressivem Verlauf erhalten, und konnten insofern kein Etoposid-haltiges Kombinationsregime mehr erhalten. Unter Berücksichtigung aller Vortherapien ergeben sich nachfolgende Kombinationspartner in Etoposid-basierten Regimen – entsprechend folgende Therapieoptionen nach mehrmaligem Rezidiv bzw. Nichtansprechen:</p> <p>Tabelle 3: Etoposid-haltige Chemotherapie-Optionen für bis dahin Etoposid-naive Studienteilnehmer, PIX301 (N=57) unter Berücksichtigung der Vortherapie mit O = Oxazaphosphorin (Cyclophosphamid, Ifosfamid); A = Anthrazyklin/Anthrachinon (Doxorubicin, Mitoxantron), V = Vinca-Alkaloid (Vinblastin, Vincristin, Vindesin)</p>	

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorbehandlung 1./2. Linie	O+A+V	Nur O	Nur A	Nur V	Nur O und A	Nur O und V	Nur A und V	
N	43	0	0	0	0	14	0	
Anteil der Etoposid-naiven Patienten, N=57, [%]	75,4 %	0 %	0 %	0 %	0 %	24,6 %	0 %	
Mögliche Etoposid-haltige Schemata für die 3. Linie	-	-	CHASE, IMVP, IVAD	CEOP, CHASE, IMVP, IVAD, MINE, ProMACE CytaBOM	-	-	CHASE, IMVP, IVAD	
Anteil der Patienten in PIX301, die Etoposid-basierte Therapieoption haben, [%]			0 %	0 %			0 %	
<p>Aufgrund der Vortherapien in erster und zweiter Behandlungslinie verbleibt für keinen der Etoposid-naiven Patienten eine Etoposid-haltige Behandlungsoption im Rahmen des deutschen Zulassungsstatus der medikamentösen NHL-Therapien, mit dem nicht gleichzeitig erneut ein zuvor erfolgloses Chemotherapeutikum verabreicht wird.</p>								

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p><u>Cytarabin in 3. und 4. Therapielinie des aggressiven B-Zell-NHL</u></p> <p>Cytarabin war bei 46 Patienten (32,9%) der PIX301-Studienpopulation bereits Bestandteil der Vortherapie. Für die 94 Patienten (67,1%), die vor der dritten Behandlungslinie noch kein Cytarabin erhalten hatten, bestehen unter Berücksichtigung der Vortherapie mit Oxazaphosphorin/Anthrazyklin/Vinca-Alkaloid und unter Betrachtung der Kombinationspartner in Cytarabinhaltigen Kombinations-Chemotherapien noch folgende Behandlungsoptionen für eine dritte Therapielinie:</p> <p>Tabelle 4: Cytarabin-haltige Chemotherapie-Optionen für nach 1./2. Linie Cytarabin-naive Studienteilnehmer aus PIX301 (N=94) unter Berücksichtigung der Vortherapie mit O = Oxazaphosphorin (Cyclophosphamid, Ifosfamid); A = Anthrazyklin/Anthrachinon (Doxorubicin, Mitoxantron), V = Vinca-Alkaloid (Vinblastin, Vincristin, Vindesin)</p> <table border="1" data-bbox="147 858 1339 1212"> <thead> <tr> <th data-bbox="147 858 394 986">Vorbehandlung 1./2. Linie</th> <th data-bbox="394 858 528 986">O+A+V</th> <th data-bbox="528 858 663 986">Nur O</th> <th data-bbox="663 858 797 986">Nur A</th> <th data-bbox="797 858 931 986">Nur V</th> <th data-bbox="931 858 1066 986">Nur O und A</th> <th data-bbox="1066 858 1200 986">Nur O und V</th> <th data-bbox="1200 858 1339 986">Nur A und V</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="147 986 394 1042">N</td> <td data-bbox="394 986 528 1042">77</td> <td data-bbox="528 986 663 1042">0</td> <td data-bbox="663 986 797 1042">0</td> <td data-bbox="797 986 931 1042">0</td> <td data-bbox="931 986 1066 1042">0</td> <td data-bbox="1066 986 1200 1042">17</td> <td data-bbox="1200 986 1339 1042">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 1042 394 1212">Anteil der Cytarabin-naiven Patienten, N=94, [%]</td> <td data-bbox="394 1042 528 1212">81,9 %</td> <td data-bbox="528 1042 663 1212">0 %</td> <td data-bbox="663 1042 797 1212">0 %</td> <td data-bbox="797 1042 931 1212">0 %</td> <td data-bbox="931 1042 1066 1212">0 %</td> <td data-bbox="1066 1042 1200 1212">18,1 %</td> <td data-bbox="1200 1042 1339 1212">0 %</td> </tr> </tbody> </table>	Vorbehandlung 1./2. Linie	O+A+V	Nur O	Nur A	Nur V	Nur O und A	Nur O und V	Nur A und V	N	77	0	0	0	0	17	0	Anteil der Cytarabin-naiven Patienten, N=94, [%]	81,9 %	0 %	0 %	0 %	0 %	18,1 %	0 %	
Vorbehandlung 1./2. Linie	O+A+V	Nur O	Nur A	Nur V	Nur O und A	Nur O und V	Nur A und V																		
N	77	0	0	0	0	17	0																		
Anteil der Cytarabin-naiven Patienten, N=94, [%]	81,9 %	0 %	0 %	0 %	0 %	18,1 %	0 %																		

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mögliche Cytarabin-haltige Schemata für die 3. Linie	-	MC	CHASE, IVAD	CHASE, IVAD, MC, ProMACE CytaBOM	-	MC	CHASE, IVAD	
Anteil der Patienten in PIX301, die Cytarabin-basierter Therapieoption haben, [%]		0 %	0 %	0 %	0 %	12,1%	0 %	
<p>Bei Betrachtung der zulassungskonform anwendbaren Chemotherapieregime konnten unter Beachtung der Vortherapie der ersten und zweiten Therapielinie noch 17 von 140 Studienteilnehmern (12,1%) in dritter Behandlungslinie des aggressiven B-Zell-NHL ein Cytarabin-haltiges Behandlungsschema erhalten (Mitoxantron + Cytarabin), sofern nicht eine Kontraindikation der Grund für den vorherigen Anthrazyklin-Verzicht war. Bei genauer Betrachtung der Vortherapien dieser 17 Patienten fällt auf, dass 13 von 17 Patienten ,off-label'-Vortherapien mit den Anthrazyklin-Derivaten Epirubicin und Idarubicin erhalten haben und eine weitere Anthrazyklin/Anthrachinon-Therapie nicht erfolversprechend bzw. aufgrund der kumulativen Dosis ggf. sogar kontraindiziert gewesen ist.</p> <p>Folglich muss festgestellt werden, dass nur für vier der 140 Studienteilnehmer (ID 24, 38, 108, 110) nach dem zweiten Rezidiv bzw. Therapieversagen noch genau ein mögliches Kombinations-</p>								

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>chemotherapie-Regime im Rahmen der G-BA Vorgaben und gemäß dem deutschen Zulassungsstatus in Frage käme (Mitoxantron + Cytarabin) – und dies nur, insofern keine Kontraindikation für eine Mitoxantron-Therapie vorlag.</p> <p><u>Bleomycin in 3. und 4. Therapielinie des aggressiven B-Zell-NHL</u></p> <p>Bleomycin war bei 21 Patienten (15,0%) der PIX301-Studienpopulation bereits Bestandteil der Vortherapie. Den 119 Studienteilnehmern (85,0%) der Zulassungsstudie PIX301, die in erster und zweiter Behandlungslinie noch keine Bleomycin-haltige Kombinationschemotherapie erhalten haben, stehen von den zugelassenen Regimen ACVBP, MACOP-B, m-BACOD und ProMACE CytaBOM unter Berücksichtigung der individuellen Vortherapie mit Oxazaphosphorin/Anthrazyklin/Vinca-Alkaloid noch folgende Behandlungsoptionen für eine dritte Behandlungslinie offen:</p> <p>Tabelle 5: Bleomycin-haltige Chemotherapie-Optionen für nach 1./2. Linie Bleomycin-naive Studienteilnehmer aus PIX301 (N=119) unter Berücksichtigung der Vortherapie mit O = Oxazaphosphorin (Cyclophosphamid, Ifosfamid); A = Anthrazyklin/Anthrachinon (Doxorubicin, Mitoxantron), V = Vinca-Alkaloid (Vinblastin, Vincristin, Vindesin)</p> <table border="1" data-bbox="147 1166 1317 1313"> <thead> <tr> <th>Vorbehandlung 1./2. Linie</th> <th>O+A+V</th> <th>Nur O</th> <th>Nur A</th> <th>Nur V</th> <th>Nur O und A</th> <th>Nur O und V</th> <th>Nur A und V</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>18</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Vorbehandlung 1./2. Linie	O+A+V	Nur O	Nur A	Nur V	Nur O und A	Nur O und V	Nur A und V	N	100	0	1	0	0	18	0	
Vorbehandlung 1./2. Linie	O+A+V	Nur O	Nur A	Nur V	Nur O und A	Nur O und V	Nur A und V										
N	100	0	1	0	0	18	0										

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anteil der Bleomycin-naiven Patienten, N=119, [%]	84,0 %	0 %	0,84%	0 %	0 %	15,1%	0 %	
Mögliche Bleomycin-haltige Schemata für die 3. Linie	-	-	-	ProMACE CytaBOM	-	-	-	
Anteil der Patienten in PIX301, die Bleomycin-basierte Therapieoption haben, [%]				0 %				
<p>Demzufolge verblieb unter Berücksichtigung der Vortherapie für keinen der nach zwei Behandlungslinien Bleomycin-naiven Patienten aus PIX301 eine Therapieoption auf ein Bleomycin-haltiges Chemotherapie-Schema, ohne ein zuvor erfolglos verabreichtes Chemotherapeutikum erneut anwenden zu müssen.</p>								

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
<p><u>Methotrexat (MTX) in 3. und 4. Therapielinie des aggressiven B-Zell-NHL</u></p> <p>Methotrexat war bei 18 Patienten (12,9%) der PIX301-Studienpopulation bereits Bestandteil der Vortherapie. Den 122 nach den ersten beiden Behandlungslinien Methotrexat-naiven Patienten stehen in der dritten Behandlungslinie noch folgende Therapieoptionen mit deutscher Arzneimittelzulassung zur Auswahl: ACVBP, IMVP, MACOP-B, m-BACOD und ProMACE CytaBOM. Unter Berücksichtigung der Vortherapie mit Oxazaphosphorin/Anthrazyklin/Vinca-Alkaloid und Berücksichtigung der Kombinationspartner in MTX-Chemotherapien ergeben sich folgende Behandlungsoptionen für die dritte Therapielinie:</p> <p>Tabelle 6: MTX-haltige Chemotherapie-Optionen für nach 1./2. Linie MTX-naive Studienteilnehmer aus PIX301 (N=122) unter Berücksichtigung der Vortherapie mit O = Oxazaphosphorin (Cyclophosphamid, Ifosfamid); A = Anthrazyklin/Anthrachinon (Doxorubicin, Mitoxantron), V = Vinca-Alkaloid (Vinblastin, Vincristin, Vindesin)</p> <table border="1" data-bbox="147 922 1323 1359"> <thead> <tr> <th>Vorbehandlung 1./2. Linie</th> <th>O+A+V</th> <th>Nur O</th> <th>Nur A</th> <th>Nur V</th> <th>Nur O und A</th> <th>Nur O und V</th> <th>Nur A und V</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>21</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Anteil der MTX-naiven Patienten, N=122, [%]</td> <td>82,0 %</td> <td>0 %</td> <td>0,8 %</td> <td>0 %</td> <td>0 %</td> <td>17,2 %</td> <td>0 %</td> </tr> <tr> <td>Mögliche MTX-haltige Schemata für die 3. Linie</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>IMVP</td> <td>IMVP, ProMACE CytaBOM</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>IVMP</td> </tr> </tbody> </table>	Vorbehandlung 1./2. Linie	O+A+V	Nur O	Nur A	Nur V	Nur O und A	Nur O und V	Nur A und V	N	100	0	1	0	0	21	0	Anteil der MTX-naiven Patienten, N=122, [%]	82,0 %	0 %	0,8 %	0 %	0 %	17,2 %	0 %	Mögliche MTX-haltige Schemata für die 3. Linie	-	-	IMVP	IMVP, ProMACE CytaBOM	-	-	IVMP	
Vorbehandlung 1./2. Linie	O+A+V	Nur O	Nur A	Nur V	Nur O und A	Nur O und V	Nur A und V																										
N	100	0	1	0	0	21	0																										
Anteil der MTX-naiven Patienten, N=122, [%]	82,0 %	0 %	0,8 %	0 %	0 %	17,2 %	0 %																										
Mögliche MTX-haltige Schemata für die 3. Linie	-	-	IMVP	IMVP, ProMACE CytaBOM	-	-	IVMP																										

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anteil der Patienten in PIX301, die MTX- basierte Therapieoption haben, [%]				0,7 %				0 %
<p>Die Analyse zeigt, dass für einen Patienten (0,7%) der gesamten Studienpopulation aus PIX301 nach den ersten beiden Behandlungslinien eine MTX-haltige Therapie mit IMVP in Frage kam. Da dieses Chemotherapieregime jedoch Etoposid umfasst, was dieser Patient bereits zuvor erfolglos erhalten hat, schied diese Therapieoption für diesen Patienten für eine dritte Behandlungslinie ebenfalls aus.</p> <p><u>Zusammenfassung der Analyse der Erst- und Zweitlinienbehandlungen der PIX301-Studienpopulation</u></p> <p>Unter alleiniger Betrachtung der Vortherapien mit Oxazaphosphorinen, Anthrazyklinen/Anthrachinon und Vinca-Alkaloiden in den ersten beiden Behandlungslinien stand noch allen 140 Patienten mindestens eine Therapieoption innerhalb des deutschen Zulassungsstatus für eine dritte Behandlungslinie offen (Mono-Erhaltungstherapie mit Rituximab, sofern Indikation follikuläres Lymphom, oder eine Radioimmunotherapie mit Ibritumomab-Tiuxetan). Es waren aber insgesamt nur 3 Patienten mit follikulärem Lymphom in PIX301 eingeschlossen (1 behandelt im PIX-Arm, 2 im Vergleichsarm, entsprechend 2,1% der Gesamtpopulation). Tatsächlich hat kein Arzt diese Therapieoption gewählt.</p> <p>Darüber hinaus wurden einzelne Patienten identifiziert, denen folgende weitere Therapieoptionen</p>								

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>offen standen: <u>Ein</u> Patient der PIX301-Studienpopulation konnte aufgrund der nicht leitliniengerechten Erst- und Zweitlinientherapie noch Monotherapien mit Cyclophosphamid, Trofosfamid, Rituximab, Vinblastin und Vindesin erhalten – die zugelassenen Kombinations-Chemotherapieregime CHASE, CVP, IVAD und IVMP kamen aufgrund der Etoposid- und Cytarabinhaltigen Vorbehandlung nicht mehr für eine dritte Therapielinie in Frage.</p> <p>Gemäß</p> <p>Tabelle 2 hatten 23 Patienten der PIX301-Studienpopulation noch weitere Optionen in Form einer Kombinationschemotherapie mit Mitoxantron + Cytarabin (MC) oder einer Mitoxantron-Monotherapie, insofern keine Kontraindikation für eine Mitoxantron-Behandlung vorlag. Von diesen 23 Patienten haben jedoch sechs Patienten in erster bis zweiter Linie bereits Cytarabin erhalten. Von den 17 nach 1./2. Linie Cytarabin-naiven Patienten wiesen 13 Patienten ebenfalls off-label-Vortherapien mit Epirubicin und Idarubicin auf und eigneten sich aufgrund dessen nicht für weitere Mitoxantron+Cytarabin-Gaben. Auch für diese Patienten verblieb neben der Rituximab-Monotherapie und der Radioimmunotherapie keine weitere Therapieoption für eine dritte Behandlungslinie. Von den 17 nach 1./2. Linie Cytarabin-naiven Patienten bestand nur für <u>vier</u> der 140 Studienteilnehmer (2,9%) nach dem zweiten Rezidiv bzw. Therapieversagen noch genau eine Option auf ein Kombinations-Chemotherapieregime im Rahmen des deutschen Zulassungsstatus, nämlich Mitoxantron + Cytarabin – und auch dies nur, insofern nicht eine Kontraindikation der Grund für den vorherigen Mitoxantron-Verzicht gewesen war.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich aus der dargelegten Analyse schließen, dass die Therapieoptionen in der Dritt- und Viertlinientherapie des B-Zell-NHL extrem eingeschränkt sind. Die vom IQWiG benannte „Vielzahl von Arzneimitteln zur Auswahl“ (Pressemitteilung vom 01. März 2013, [14]),</p>	

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>welche initial vom G-BA ohne Kenntnis der patientenindividuellen Daten als ‚zweckmäßige Vergleichstherapie‘ für die dritte und vierte Therapielinie ausgewiesen wurde, stellt sich unter Beachtung der Vortherapien der Patienten in der Praxis als nicht vielfältig dar.</p> <p>Im Gegenteil: Die Analyse der Vortherapien der Studienpopulation aus der Pivotalstudie PIX301 macht eindrucksvoll deutlich, dass die genannten Behandlungsoptionen in der dritten Behandlungslinie nur für einzelne Patienten im Rahmen des deutschen Zulassungsstatus noch zur Wahl stehen. Wenn diese Möglichkeiten schon in der dritten Behandlungslinie derart eingeschränkt sind, ist klar, dass in einer vierten Behandlungslinie die Auswahl der noch bestehenden Therapiemöglichkeiten noch limitierter ist.</p> <p>Lediglich drei Patienten (2,1%) aus der Studie PIX301 hätten aufgrund des zugrundeliegenden folliculären Lymphoms zulassungskonform Rituximab in Monotherapie erhalten dürfen. Tatsächlich hat sich aber kein behandelnder Arzt für eine Rituximab-Monotherapie entschieden.</p> <p>Lediglich ein Patient (0,7%) hätte aufgrund der nicht leitliniengerechten Erst- und Zweitlinientherapie noch Monotherapien mit Cyclophosphamid, Trofosfamid, Vinblastin und Vincristin erhalten können.</p> <p>Lediglich vier Patienten (2,9%) hätten noch Kombinations-Chemotherapien entsprechend des deutschen Zulassungsstatus erhalten können (Kombinationsschema Mitoxantron + Cytarabin). Für den weit überwiegenden Anteil der Studienpopulation von 132 Patienten (94,3%) standen Therapieoptionen im Rahmen der deutschen Zulassung für eine dritte Behandlungslinie nicht mehr zur Verfügung.</p> <p>In der Studie PIX301 erhielten nur vier Patienten des Vergleichsarms Mitoxantron in Monotherapie. Diese auffallend geringe Zahl wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens diskutiert und es wurde festgestellt, dass dies auf die Vorbehandlung mit Anthrazyklinen oder Mitoxantron</p>	

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zurückzuführen ist [15, Question 69]. Auch im klinischen Versuch wurde damit bestätigt, dass die vorherige Gabe dieser Wirkstoffe und die kumulativen Dosen den Einsatz weiterer Mitoxantron-Behandlungen für die Zulassungspopulation weitestgehend verbieten. In der Studie PIX301 erreichte keiner der vier Patienten, die Mitoxantron als Vergleichsmedikation erhalten haben, ein partielles oder vollständiges Tumoransprechen (CR/CRu oder PR).</p> <p>Es ist die Auffassung des pU, dass unter Berücksichtigung von Vortherapien, Kontraindikationen und einer oft rasch fortschreitenden Tumorerkrankung die bestehenden zugelassenen Therapieoptionen für diese spezielle Patientenpopulation als absolut unzureichend eingeschätzt werden müssen.</p> <p>Pixantron ist als Anthrazyklin-ähnliche Substanz spezifisch für die dritte und vierte Linie einer Behandlung des aggressiven B-Zell-NHL zugelassen. Die Wirksamkeit bei zuvor mit Anthrazyklin oder Anthrachinon behandelten und anschließend rückfällig gewordenen Patienten wurde in der Zulassungsstudie PIX301 bestätigt. Damit kann Pixantron unabhängig von der zuvor verabreichten Chemotherapie und in Monotherapie – also ohne Notwendigkeit der Berücksichtigung der Vortherapie mit möglichen Kombinations-Chemotherapeutika - bei dieser Patientenpopulation eingesetzt werden.</p> <p>Die EMA erkannte dies und erteilte Pixuvri[®] mit dem Wirkstoff Pixantron eine bedingte Marktzulassung, um den betroffenen Patienten diese neue und wertvolle Therapieoption aufgrund des positiven Nutzen-Risiko-Profiles trotz unvollständiger Studiendaten schnellstmöglich zugänglich zu machen.</p> <p>Die europäische Zulassungsbehörde befand mit Erteilung der bedingten Marktzulassung die europarechtlichen Voraussetzungen nach Artikel 4 der Verordnung (EG) 507/2006 für erfüllt, wonach neben dem positiven Nutzen-Risiko-Profil und der Aussicht auf Nachlieferung der ausstehenden klinischen Daten auch das Potenzial zur Schließung einer medizinischen Versor-</p>	

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gungslücke und der Tatsache, dass der Nutzen für die öffentliche Gesundheit, den die sofortige Verfügbarkeit des Arzneimittels auf dem Markt mit sich bringt, die Gefahr aufgrund noch fehlender zusätzlicher Daten überwiegt. [5]</p> <p>Der pU geht deshalb wie im Dossier dargestellt von einem Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen aus.</p>	
<p>Auch wenn der pU die besondere Situation in der Nutzenbewertung hinsichtlich des fehlenden deutschen Zulassungsstatus der verwendeten Vergleichssubstanzen teilweise nachvollziehen kann, ist zu betonen, dass</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PIX301 die einzige Phase III-Studie ist, die bei Patienten mit refraktären oder mehrfach rezidivierenden aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen jemals durchgeführt wurde. 2. die Therapieergebnisse der Verbesserung des „vollständigen Tumoransprechens“ auf die Therapie (CR/CRu) in dieser Population zuvor nicht berichtet werden konnten. So waren in der Zulassungspopulation die CR/CRu-Raten bei 28,0% (14 von 50 Patienten; 95% KI 16,2%; 42,5%) unter Pixantron vs. 4,1% (2 von 49 Patienten; 95% KI 0,5%; 14,0%) im Vergleichsarm signifikant besser (p=0,002). Die im Modul 4 berichtete Surrogatanalyse zeigt zudem, dass in dieser Indikation eine Verbesserung der CR/CRu mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) einhergeht, und CR ‚an sich‘ bereits ein patientenrelevanter weil therapieentscheidender Morbiditäts-Endpunkt ist. <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zeigt aufgrund der geringen Patientenzahl keinen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Pixantron gegenüber der Vergleichstherapie. Der mediane Überlebensvorteil für Patienten unter Pixantron in der Zulassungspopulation betrug 6,1 Monate; 13,9 Monate (95% KI 7,1; 23,1) bei Pixantron vs. 7,8 Monate (95% KI 6,1; 16,9) im Vergleichsarm (p=0,275). Die Hazard Ratio betrug 0,76 (95% KI: 0,47; 1,24). Das 24-Monatsüberleben betrug unter Pixantron 35% (95% KI 21%; 49%) und im Vergleichsarm 25% (95% KI 12%; 38%). Die Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS), welches in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium unmittelbar patien-</p>	

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tenrelevant ist, wurde als Hazard Ratio und absoluter Wert ausgewertet. Die Hazard Ratio betrug 0,50 (95% KI 0,32; 0,78) zugunsten von Pixantron in der Zulassungspopulation. Unter Pixantron betrug das PFS 5,8 Monate (95% KI 3,3; 7,1) verglichen mit 2,8 Monaten (95% KI 1,8; 3,9) im Vergleichsarm (p= 0,002).</p> <p>3. Die Rate der unerwünschten Ereignisse (UE), schwerwiegender UE, die Anzahl der Todesfälle sowie die Zahl der UEs, die zum Abbruch der Studienteilnahme führten, waren in beiden Behandlungsarmen der PIX301-Studie vergleichbar. Insgesamt traten unter Pixantron folgende UEs mit statistisch signifikanter Häufung auf: Neutropenie und Leukopenie sowie Husten und Hautverfärbungen. Dagegen traten im Vergleichsarm signifikant häufiger Diarrhö, gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen sowie Nierenversagen auf.</p> <p>Wie in der <u>Analyse der Fachinformationen</u> dargestellt, lässt sich für Pixantron ein deutlicher Sicherheitsvorteil aufgrund des geringeren kardialen Risikopotenzials erkennen (Dossier Modul 4 S. 189-195 und [16]). Für Pixantron als Anthrazyklin-verwandte Substanz ist die Beachtung einer „kumulativen Dosis“ nicht erforderlich. Pixantron kann auch bei Patienten verabreicht werden, die mit Anthrazyklinen bis zur kumulativen Höchstdosis vorbehandelt sind oder kardiale Vorschäden aufweisen. Dies wurde vom pU durch die Auswertung der kardialen UEs der Phase II-Studie PIX203 untermauert, die zeigte, dass bei Substitution des Doxorubicins im R-CHOP-Regime durch Pixantron die Kardiotoxizität substanzial reduziert wird.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: CTi Life Sciences Ltd

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7 Z. 26-28	<p>„Die vom pU vorgelegte Studie PIX301 ist daher nicht geeignet, die Fragestellung zum Zusatznutzen von Pixantron gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beantworten (siehe Abschnitt 2.7.1)“.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die vorgelegte randomisierte klinische Studie PIX301 ist für die Ableitung des Zusatznutzens von Pixantron geeignet.</p> <p>Das Fazit der Analyse der Erst- und Zweitlinienbehandlungen der PIX301-Studienteilnehmer beantwortet nach Ansicht des pU hinreichend die vom G-BA aufgeworfene Fragestellung, ob die Wahl des Vergleichsarms der Zulassungsstudie PIX301 (bei dem der behandelnde Arzt die Auswahl aus sieben Wirksubstanzen in Monotherapie hatte) gegenüber der zulassungskonformen Anwendung der vom G-BA genannten Chemotherapeutika und vor allem in Hinblick auf zugelassene Kombinationsschemata einen Rückschluss auf den Zusatznutzen ermöglicht.</p> <p>Die Studie PIX301 erlaubt eine Ableitung des Zusatznutzens von Pixantron bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidiviertem aggressivem B-Zell-NHL auch weil andere Kombinati-</p>	<p>Bei der PIX301-Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, in der eine Pixantron-Monotherapie mit einer patientenindividuell vom Arzt bestimmten Monotherapie mit einer von 7 im Protokoll festgelegten antineoplastischen Medikamenten verglichen worden ist. Da nur eine Teilpopulation der in der Studie eingeschlossenen Patienten dem zugelassenem Anwendungsgebiet von Pixantron entspricht, wird im Dossier eine Auswertung der Patienten vorgelegt, für die Pixantron zugelassen ist (Teilpopulation mit 99 Patienten; Pixantron-Gruppe: 50 Patienten; Vergleichstherapie-Gruppe: 49 Patienten).</p> <p>Gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie weist die in der PIX301-Studie verwendete Vergleichstherapie entscheidungsrelevante Limitationen auf.</p> <p>Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie ist die patientenindividuelle</p>

<p>onsschemata oder Monotherapien nicht zur Verfügung gestanden haben.</p> <p>Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass nach §5 Abs. 3 des zweiten Abschnitts des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA der Nachweis des Zusatznutzens auf der arzneimittelrechtlichen Zulassung und prinzipiell anhand Studien der höchsten Evidenzstufe zu erfolgen hat, erfordert die Begründung der Eignung der Pivotalstudie PIX301 für die Bewertung des Zusatznutzens die Darlegung der Gründe, die die Europäische Arzneimittelagentur EMA dazu bewogen hat, dieses Studiendesign und die daraus gewonnenen Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pixantron als alleinige Evidenz für die arzneimittelrechtliche Zulassung mit besonderen Bedingungen anzuerkennen [17, Annex 514h Rapp MHRA, Q8 ; 6; 2]</p> <p>Begründung: Im Rahmen der Studienplanung wurde gemeinsam mit Experten aus den Zulassungsbehörden und der Klinik festgestellt, dass es für die stark vorbehandelten Patienten mit aggressivem NHL keine Standardtherapie nach einer zweiten Behandlungslinie gibt und weitere Behandlungen palliativen Charakter tragen. Es gibt insbesondere keine Phase III Studien der höchsten Evidenzstufe. Der Konsens bestand darin, dass ein Vergleichsarm in der Pivotalstudie in jedem Fall nach Maßgabe des behandelnden Arztes auszuwählen sein musste, um patientenindividuell die größtmögliche Aussicht auf ein Therapieansprechen gewährleisten zu können. Ein Arzt konnte demnach einem Patienten, der zuvor leitlinienkonform z.B. ein Platin-Cytarabin-Regime erhalten hatte, noch Ifosfamid, Vinorelbin, Mitoxantron oder Gemcitabin verabreichen.</p> <p>Für jede der auswählbaren Vergleichsmedikation in PIX301 existiert mindestens eine veröffentlichte Studie in der Regel aus Phase I oder Phase II (keine Phase III-Studie ist in dieser Patientenpopulation vor PIX301 verfügbar), die die Wirksamkeit des Einsatzes in Monotherapie bei rezidiertem/refraktärem aggressivem NHL dargelegt. Klinische Experten bewerteten die Auswahl der Vergleichstherapie aus den folgenden Gründen und vor dem Hintergrund des palliativen Charakters der Dritt- oder Mehrlinientherapie des aggressiven NHL als akzeptabel: Der Vergleich der Wirksamkeit der Monotherapien in dieser Patientenpopulation wird durch die unterschiedlichen Ein- und Ausschlussgründe der jeweiligen</p>	<p>Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, wobei insbesondere jene antineoplastischen Wirkstoffe Berücksichtigung finden sollen, die für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen sind. Hierbei kommt sowohl die Monotherapie als auch die Kombinationstherapie infrage. Demgegenüber wurde in der Kontrollgruppe der PIX301-Studie die Therapie patientenindividuell nach Wahl des Arztes bestimmt, jedoch wurde die Auswahlmöglichkeit des Arztes laut Studienprotokoll auf 7 Wirkstoffe eingeschränkt, die zudem ausschließlich als Monotherapie anzuwenden waren. Nach Auffassung des G-BA ist eine Einschränkung nur auf die Monotherapie, vor dem Hintergrund, dass es nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Therapiesituation keine Standardtherapie gibt und patientenindividuell auch die Kombinationstherapie eine Option darstellen kann, zu hinterfragen. Zudem sind einige der verwendeten Wirkstoffe explizit nur für die Kombinationstherapie zugelassen. Insgesamt sind von den 7 in der Kontrollgruppe der Studie verwendeten Wirkstoffen lediglich 2 für die in der Studie praktizierte Anwendung in Deutschland zugelassen.</p> <p>Die Vorbehandlung der Patienten in der PIX301-Studie entspricht nicht dem Therapie- und Versorgungsstandard in Deutschland. In der Studie wurden nur 55 % aller eingeschlossenen Patienten mit Rituximab vorbehandelt, während in Deutschland eine Behandlung mit</p>
--	---

<p>S. 4 Z. 13-25</p>	<p>Studien erschwert. So werden zahlreiche verschiedene Histologien und Patienten sowohl mit aggressiven als auch mit indolenten NHL-Formen eingeschlossen, die Anzahl der vorangegangenen Krankheitsfortschritte ist nicht immer klar dargelegt, und die Definitionen für das Nichtansprechen auf vorangegangene Therapien weichen voneinander ab. Zudem sind in den meisten veröffentlichten klinischen Studien nur wenige Patienten einzelner Institutionen eingeschlossen, die wiederum unterschiedliche Dosierungen in verschiedenen Schemata erhielten. Das Ansprechen wurde anhand standardisierter Leitlinien durchgeführt, jedoch nicht durch ein zweites bildgebendes Verfahren bestätigt. [18-20]</p> <p>Als weitere Begründung, warum diese Studien auch auf die Effekte in zugelassenen Anwendungen schließen lassen, findet sich in den IQWiG Methoden [21, Abschnitt 3.3.1]. Hier wird dargelegt, dass bei Studien, die „allein deshalb ausgeschlossen werden, weil sie nicht den aktuellen Zulassungsstatus widerspiegeln bzw. weil die Erfüllung des Zulassungsstatus unklar ist, jeweils geprüft (wird), inwieweit die Studienergebnisse auf Patientinnen und Patienten anwendbar sind, die innerhalb der Zulassungsbedingungen behandelt werden.“ In der Dossierbewertung wird ein ‘datengestütztes Verfahren’ angesprochen. Da aber zu der Patientenpopulation der PIX301 Studie – wie aus den Zulassungsunterlagen ersichtlich - keine verlässlichen Daten zum Vergleich Mono- vs. Kombinationstherapie mit den jeweiligen Substanzen existieren (vergl. Liste der o.g. Gründe für Akzeptanz der Monotherapie), ist aus Sicht des pU die Situation gegeben, dass die Ergebnisse von Studien außerhalb des Zulassungsstatus als „anwendbar“ auf die Situation innerhalb der Zulassung sind. Auf die erwartete Darstellung der Effektschätzer wurde verzichtet, weil laut Aussage der Zulassungsunterlagen die Ansprechkriterien voneinander abweichen, die Patientenpopulationen nicht einheitlich charakterisiert sind, und kein bildgebendes Verfahren zur Effektbestätigung eingesetzt wurde. [15, Question 60]</p> <p>Aus Sicht des pU beeinflusst das Therapiemerkmal ‚Anwendung in Kombination‘ die Effektschätzer patientenrelevanter Endpunkte nicht maßgeblich, da alle OS und CR-Raten in einem einheitlichen (von den Zulassungsbehörden als ‚nicht gedeckter Bedarf‘ angesehenen) Rahmen liegen. Insofern kann aus den Daten der patientenindividuellen Monotherapie auch auf die Situation geschlossen werden, bei der die Therapie der Patienten mit individuellen</p>	<p>Rituximab in der Erstlinientherapie zum Standard zählt. Dies spiegelt sich auch in den Patientendaten der Studie wider, nach denen 91 % der westeuropäischen und US-amerikanischen Patienten mit Rituximab vorbehandelt waren. Demgegenüber waren von den Patienten aus anderen Regionen, die den überwiegenden Anteil der Population der PIX301-Studie stellten, nur 37 % mit Rituximab vorbehandelt. Dieser Unterschied ist von Bedeutung, da eine Vorbehandlung bzw. Nicht-Vorbehandlung mit Rituximab für das Behandlungsergebnis der nachfolgenden Therapien relevant ist. Ein weiteres Ungleichgewicht zeigt sich bei dem Anteil an Patienten, bei denen zuvor eine Stammzelltransplantation durchgeführt worden war, mit 37 % der westeuropäischen und US-amerikanischen Patienten vs. 8 % der Patienten aus anderen Regionen.¹</p> <p>Insgesamt bildet die PIX301-Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie und den Versorgungsstandard in Deutschland hinsichtlich der Vortherapien nicht ab. Die Ergebnisse der Studie lassen daher eine Aussage zum Zusatznutzen für Pixantron nicht zu.</p> <p>¹ European Medicines Agency. CHMP assessment report Pixuvri. 16. Februar 2012.</p>
----------------------	--	--

<p>S. 12 Z. 18 – S. 13 Z. 5</p>	<p>Kombinationstherapien nach Auswahl des behandelnden Arztes stattgefunden hätte bzw. umgekehrt. Daher sind auch im deutschen Versorgungskontext zumindest die Daten der sog. MEIR-Population anzuerkennen.</p> <p>Insgesamt ist festzuhalten, dass <u>keine</u> Evidenz bei rezidivierendem oder refraktärem aggressiven NHL nach der zweiten Behandlungslinie aus einer kontrollierten Studie der Phase III existiert, nach welcher eine Kombination von Wirkstoffen einen größeren klinischen Nutzen aufweist als der Einsatz der Chemotherapeutika in Monotherapie [22; 17]. Die Kombinationschemotherapien, die als Therapiestandard bei einem ersten Rezidiv gelten, sind toxisch und am ehesten für jüngere Patienten geeignet, die potenziell für eine Stammzelltransplantation im Sinne der Konsolidierung geeignet sind, bei kurativem Therapieziel. In der Studie PIX301 sind jedoch vorwiegend Patienten eingeschlossen, bei denen nicht nur der Standard in der Erstlinientherapie ganz ohne oder ohne dauerhaften Therapieerfolg blieb, sondern auch die Salvage-Schemata, die Wirkstoffe wie Platinverbindungen, Cytarabin, Etoposid und Ifosfamid enthalten, scheiterten. Bei Einschluss in die Zulassungsstudie PIX301 hatten die betroffenen Patienten ein Rezidiv entwickelt, obwohl sie bereits dem Großteil der Wirkstoffe, denen eine Wirksamkeit bei aggressivem NHL zugesprochen wird, exponiert gewesen waren. In der Konsequenz sind für eine Dritt- und Mehrlinienbehandlung die relativ weniger toxischen Monotherapien als angemessen zu bewerten, und werden in den entsprechenden aktuellen Leitlinien auch empfohlen (z.B. NCCN [11]). Einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der verwendeten Substanzen auf ein zulassungskonformes Kombinationsregime steht nichts entgegen, da die Wirksubstanzen der anderen Kombinationspartner sich schon vorher als unwirksam herausgestellt haben – faktisch also nur der vom Arzt ausgewählten Wirksubstanz eine, wenn auch geringe, Wirkung unterstellt werden konnte. Die Begründung der Eignung des Vergleichsarms in PIX301 wurde vom Rapporteur im Rahmen des Zulassungsverfahrens akzeptiert. Die Auswahl einer Monotherapie anstelle einer Kombination von verschiedenen Wirkstoffen wurde als zufriedenstellend bewertet. [15, Question 60]</p> <p>Wie anhand der neuen Analyse der Vortherapien der PIX301-Studienteilnehmer offensichtlich wird, bestehen für diese Patientenpopulation für die dritte und - in noch dramatischerer</p>	
---	---	--

Form - in der vierten Behandlungslinie praktisch keine dem deutschen Zulassungsstatus entsprechenden Optionen für eine Kombinationstherapie. Die stark eingeschränkten verbleibenden Therapieoptionen stellten nur für 3 der 140 Patienten (2,1 %) nur eine Monotherapie mit Rituximab dar (Indikationsstellung ‚follikuläres Lymphom‘). Ein weiterer Patient (0,7%) hätte zusätzlich auch Monotherapien mit Cyclophosphamid, Trofosfamid, Vinblastin und Vincristin erhalten können. Vier der 140 Patienten (2,9%) hatten bei Beachtung des deutschen Zulassungsstatus theoretisch die Option auf entweder die Kombinationschemotherapie mit Mitoxantron + Cytarabin oder auf Monotherapien mit Mitoxantron oder Rituximab, insofern keine Kontraindikationen bzgl. der Mitoxantron-Gabe vorlag bzw. die Indikation das follikuläre Lymphom war.

In der Studie PIX301 erhielten nur vier Patienten des Vergleichsarms Mitoxantron in Monotherapie, was auf Vorbehandlung mit Anthrazyklinen oder Mitoxantron zurückzuführen war [15, Question 69]. Die Monotherapie mit Rituximab wurde von keinem Prüfarzt als geeignete Chemotherapieoption gewählt. In der Studie PIX301 erreichte keiner der vier Patienten, die Mitoxantron als Vergleichsmedikation erhalten haben, ein partielles oder vollständiges Tumoransprechen (CR/CRu oder PR).

Die Entscheidung des pU, den Vergleichsarm in Abstimmung mit der EMA mit verschiedenen wählbaren Wirksubstanzen bei jeweiliger Anwendung in Monotherapie zu gestalten, trägt dem Umstand Rechnung, dass für diese Patientenpopulation die Möglichkeiten der zulassungskonformen Kombinationschemotherapeutika noch stärker eingeschränkt ist, als wenn nur Monotherapien auswählbar sind. Hätte sich der pU auf bestimmte Kombinations-schemata für den Vergleichsarm festgelegt, wären mutmaßlich noch weniger Patienten der ohnehin schon sehr geringen Patientenpopulation vom Prüfarzt als gegenüber allen darin enthaltenen Chemotherapeutika sensitiv bewertet worden und die Rekrutierung wäre vermutlich noch schlechter verlaufen. Der pU streitet an dieser Stelle nicht ab, dass behandelnde Onkologen in dieser speziellen Therapiesituation Kombinationschemotherapien gegenüber Monotherapien den Vorzug bieten. Diese Tatsache wird auch im Dossier in Modul 3 S. 26 f. aufgegriffen und anhand einer Umfrage an behandelnden Onkologen untermauert. Tatsächlich sind die in Deutschland überwiegend verwendeten Schemata aber nicht

<p>S. 20, Z. 21</p>	<p>zulassungskonform.</p> <p>Der pU ist davon überzeugt, dass die Auswahl einer geeigneten Therapieoption für die dritte und höhere Behandlungslinie des aggressiven B-Zell-NHL vordergründig auf patientenindividuellen Gegebenheiten, nachgeschaltet auf Basis des Austauschs in krankheitsspezifischen Kompetenznetzwerken, getroffen wird, und der deutsche Zulassungsstatus erst nachgeschaltet Beachtung findet. Dies wird durch die bereitgestellten Daten der Behandlung aus Interviews untermauert [12]. Ebenso weicht das Kompetenznetzwerk Maligne Lymphome von der G-BA-Festlegung einer ‚zweckmäßigen Vergleichstherapie‘ diametral ab, wenn es das Off-label-Regime ‚Lenalidomid mit Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin und Cisplatin‘ studiert [13]. Dies ist aus Sicht des pU ein weiteres Indiz dafür, dass für das Krankheitsbild aus Sicht der Onkologen ein erheblicher Bedarf zusätzlicher Therapiemöglichkeiten existiert, die derzeit nicht durch G-BA-‚konforme‘ Therapieoptionen befriedigt werden kann. Würde dieser nicht unterstellt, wäre die Off-label Behandlung nicht zu rechtfertigen.</p> <p>Dass der G-BA oder die Krankenkassen aber nicht aktiv gegen diesen Off-Label Einsatz vorgehen, heißt im Umkehrschluss, dass akzeptiert wird, dass es keine Label-konforme Therapiealternative mehr gibt, da dies eine der Voraussetzungen zur Erstattungsfähigkeit von Off-Label-Anwendungen ist [23].</p> <p>Der Zusatznutzen von Pixantron für die Zulassungspopulation gegenüber einer Vergleichsmedikation ist aus Sicht des pUs aus der präsentierten Analyse der Vortherapien der PIX301-Studienteilnehmer und vor dem Hintergrund der erteilten bedingten Marktzulassung nach Verordnung (EG) 507/2006 eindeutig ableitbar. Die Anforderung der Verfahrensordnung Kap. 5 §6 Abs. 3 Nr. 4 Verfo, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie auch dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören muss [9; 2], wird durch die neuen Daten der patientenindividuellen Detaildaten insofern ergänzt, als dass klar wird, dass hier nur eine minimal kleine Schnittmenge von wenigen Patienten bei ‚zulassungskonformer Therapie‘ existiert. Diese Tatsache konnte der G-BA zum Zeitpunkt der Festlegung der Vergleichstherapie nicht kennen. Der G-BA kann mithin aus den Daten der patientenindividuellen Monotherapie auch auf die Situation schließen, dass Patienten eine individuelle Kombinationstherapie nach Auswahl des</p>	
-------------------------	--	--

	<p>behandelnden Arztes erhalten hätten. Insofern sind zumindest die Daten der sog. MEIR-Population anzuerkennen.</p> <p>Mit Bezug auf den Bericht des IQWiG ist eine weitere Begründung für die fehlenden klinischen Studien mit in Deutschland zugelassenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet darin zu finden, dass es als unethisch zu bewerten ist, bereits erfolglos eingesetzte Therapieversuche zu wiederholen, da dem Patienten immer die beste verfügbare Therapieoption entsprechend dem anerkannten medizinischen Wissensstand zur Verfügung stehen muss [24]. Vorhersehbare Risiken für den Patienten und absehbarer Nutzen sind dabei für jeden einzelnen Patienten abzuwägen – im Falle eines vorangegangenen Rezidivs oder Nichtansprechens wird diese Abwägung in keinem denkbaren Fall für einen erneuten Einsatz des Chemotherapeutikums ausfallen. Aus Sicht des pUs ist es unangemessen, solche klinischen Versuche für diese spezielle Fragestellung aus den dargelegten Gründen und vor dem Hintergrund des Therapiestandards der Erst- und Zweitlinientherapie des B-Zell-NHL zu fordern – allemal für die Liste der Substanzen der ‚zweckmäßigen Vergleichstherapie‘.</p> <p>Die vom IQWiG benannte „Vielzahl von Arzneimitteln zur Auswahl“ [14], welche initial vom G-BA ohne Kenntnis der patientenindividuellen Daten als ‚zweckmäßige Vergleichstherapie‘ für die dritte und vierte Therapielinie ausgewiesen wurde, stellt sich unter Beachtung der Vortherapie in der Praxis als <u>nicht</u> vielfältig dar. Im Gegenteil: Die Analyse der Vortherapien der Studienpopulation aus der Pivotalstudie PIX301 macht eindrucksvoll deutlich, dass die genannten Behandlungsoptionen in der dritten Behandlungslinie nur für einzelne Patienten im Rahmen des deutschen Zulassungsstatus noch zur Wahl stehen. Was eine weitere Behandlungsnotwendigkeit in einer vierten Behandlungslinie für die Auswahl der noch offen stehenden Therapiemöglichkeiten bedeutet, kann entsprechend spekuliert werden, jedoch ist eine Zunahme dieser ausgeschlossen.</p>	
S. 5 Z. 20-22	<p>Anmerkung</p> <p><i>„Eine Gegenüberstellung von Fachinformationen ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da sie grundsätzlich nicht geeignet ist, Effekte zu zeigen.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Eine Gegenüberstellung von Fachinformationen ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da sie grundsätzlich nicht geeignet ist, Effekte zu zeigen. Aussagen zum Zusatznutzen eines Arzneimittels im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen sich</p>

<p>S. 5 Z. 20-22</p>	<p>Die Gegenüberstellung von Fachinformationen sollte zur Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung, die zwar einerseits ausschließlich den deutschen arzneimittelrechtlichen Zulassungsstatus zur Auswahl der Vergleichstherapien heranzieht, andererseits aber von Zulassungsbehörden getroffene Bewertungen im Rahmen der Fachinformationen ignoriert, berücksichtigt weder die Europäischen Arzneimittel-rechtlichen Vorgaben ausreichend, noch würdigt sie die schwierige Behandlungssituation der Patienten ohne bisherige zulassungskonforme Behandlungsmöglichkeit in Deutschland.</p> <p>Dies führt insgesamt zu dem methodeninduzierten Defizit des IQWiG Berichtes, dass die beste verfügbare Evidenz aus der Zulassungsstudie PIX301 im Rahmen der Dossierbewertung des IQWiG keine Berücksichtigung findet, gleichwohl sie die Basis der europaweit erteilten konditionalen Zulassung darstellt, und in der ein bedeutender – bisher nicht erreichter – therapeutischer Nutzen der Therapie mit Pixantron festgestellt wird.</p> <p>Es ist möglicherweise methodisch konsequent, dass das IQWiG schreibt, das „Eine Gegenüberstellung von Fachinformationen (ist) für die Nutzenbewertung nicht relevant, sei „da sie grundsätzlich nicht geeignet ist, Effekte zu zeigen.“ In einem Bewertungsverfahren, das als Basis der Bewertung laut §5 (3) S. 2 AM-Nutzen-V auf ‚der arzneimittelrechtlichen Zulassung, den behördlich genehmigten Produktinformationen sowie Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden und die Bewertung von Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin‘ basieren muss, ist diese Auffassung schlicht nicht rechtskonform. Zumindest der G-BA sollte Informationen als ‚relevant für die vorliegende Nutzenbewertung‘ heranziehen und als Basis seiner Bewertung mit nutzen. Diese stellt der pU im Dossier im Modul 2 Seiten 12-32 und im Modul 4 auf den Seiten 189-195 umfangreich dar.</p> <p>Die Übersicht der Fachinformationen dient insbesondere dazu, das günstigere Nebenwirkungsprofil von Pixantron gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichs-</p>	<p>daraus nicht herleiten.</p>
----------------------	--	--------------------------------

	<p>therapien darzustellen – und insofern sich Unterschiede in Art und/oder Häufigkeit der Nebenwirkungen zeigen (z.B. in der Frequenzangabe ‚häufig‘ entsprechend ‚1% - 10%‘), drücken diese Unterschiede sehr wohl indirekt auch Effekte aus.</p>	
<p>S. 18, Z. 12-14</p>	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Für die Vorlage weiterer Untersuchungen ist eine Begründung erforderlich, nach denen es unmöglich ist oder unangemessen, Studien höchster Evidenz (randomisierte kontrollierte Studien) zu fordern oder durchzuführen.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht des pU ist es unangemessen, weitere klinische Studien zur Wirksamkeit von Pixantron gegenüber der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu fordern.</p> <p>Die Analyse der Erst- und Zweitlinienbehandlung der PIX301-Studienteilnehmer zeigt auf, dass die betroffene Patientenpopulation vor Beginn einer Drittlinietherapie weitestgehend mit zugelassenen und empfohlenen Chemotherapeutika austherapiert worden ist. Die Forderung nach klinischen Studien, die ungeachtet dieser Tatsache die erneute Anwendung von zuvor erfolglos eingesetzten Chemotherapeutika im Studienprotokoll vorgeben mit dem alleinigen Ziel, die Ergebnisse der Studie PIX301 auf die zulassungskonforme Anwendung der Arzneistoffe (bei Bezug auf nur den deutschen Zulassungsstatus) übertragen zu können, muss als unethisch bewertet werden - und würde bei den behandelnden Ärzten auf Grundlage der ethischen Grundsätze ärztlichen Handelns Nr. 3, 4 und 6 der Deklaration von Helsinki voraussichtlich auch nicht zu einem positiven Ethikvotum, geschweige denn zu akzeptablen Rekrutierungszahlen führen. Im Gegensatz dazu ist als ethisch angemessen vermerkt, dass bei Unwirksamkeit einer erwiesenen Maßnahme eine nicht erwiesene Maßnahme angewendet werden darf, wenn sie nach dem Urteil des Arztes hoffen lässt, das Leben des Patienten zu retten.</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Die ethischen Grundsätze der Deklaration von Helsinki bilden die Grundlage der Bewertung der Angemessenheit einer klinischen Studie, und lauten u.a. [24]:

- 3. Es ist die Pflicht des Arztes, die Gesundheit der Patienten zu fördern und zu erhalten, auch jener die an der medizinischen Forschung beteiligt sind. Der Erfüllung dieser Pflicht dient der Arzt mit seinem Wissen und Gewissen.
- 4. Die Genfer Deklaration des Weltärztebundes verpflichtet den Arzt mit den Worten „Die Gesundheit meines Patienten soll oberstes Gebot meines Handelns sein“, und der Internationale Kodex für ärztliche Ethik legt fest: „Der Arzt soll bei der Ausübung seiner ärztlichen Tätigkeit im besten Interesse des Patienten handeln.“
- 6. In der medizinischen Forschung am Menschen muss das Wohlergehen der einzelnen Versuchsperson Vorrang vor allen anderen Interessen haben.
- 32. Nutzen, Risiken, Belastungen und die Wirksamkeit einer neuen Maßnahme muss mit denjenigen der gegenwärtig besten erwiesenen Maßnahme verglichen werden [...].
- 35. Bei der Behandlung eines Patienten, für den es keine erwiesene Maßnahmen gibt oder wenn diese unwirksam waren, kann der Arzt nach Einholung eines Ratschlags eines Experten mit informierter Einwilligung des Patienten oder eines gesetzlich ermächtigten Vertreters eine nicht erwiesene Maßnahme anwenden, wenn sie nach dem Urteil des Arztes hoffen lässt, das Leben zu retten, die Gesundheit wiederherzustellen oder Leiden zu lindern. Wenn möglich sollte diese Maßnahme Gegenstand von Forschung werden, die so konzipiert ist, dass ihre Sicherheit und Wirksamkeit bewertet werden kann. In allen Fällen sollten neue Informationen aufgezeichnet und, sofern angemessen, öffentlich verfügbar gemacht werden.

Unter den Therapiemöglichkeiten, die den PIX301-Patienten nach Abschluss der Erst- und Zweitlinientherapie noch offen standen, war nur ein in Deutschland zugelassenes Kombinationsregime, nämlich Mitoxantron + Cytarabin, und dies kam auch nur für vier der 140 Patienten (2,9%) in Frage, insofern diese Patienten für diese Therapie geeignet waren, und keine Ausschlussgründe gegen Mitoxantron oder Cytarabin aufgrund der intensiven Vortherapien bestanden. Eine klinische Studie zu fordern mit dem Ziel, die Wirksamkeit und

Sicherheit von Pixantron in der Zulassungspopulation gegen in Deutschland zugelassene Kombinationstherapien zu vergleichen, wäre vor dem Hintergrund der patientenindividuellen Einschränkungen der Vortherapie nicht möglich, weil von den anscheinend vielzähligen Kombinationsschemata, die prinzipiell für die Behandlung des NHL in Deutschland zur Verfügung stehen, nicht ausreichend Optionen für die betroffenen Patienten verbleiben.

Insofern wäre diese Studie in Deutschland nicht durchführbar.

Wendet der Arzt für den Patienten eine nicht erwiesene Maßnahme an, weil sie nach dem Urteil des Arztes hoffen lässt, das Leben des Patienten zu retten, die Gesundheit wiederherzustellen oder Leiden zu lindern, sollte diese Maßnahme nach Nr. 35 der Deklaration von Helsinki Gegenstand von Forschung werden, die so konzipiert ist, dass ihre Sicherheit und Wirksamkeit bewertet werden kann [24].

Diese Maßgabe bestätigt nach Ansicht des pU, dass für die spezielle Therapiesituation der betroffenen Patientenpopulation am ehesten eine Monotherapie für die Untersuchung der klinischen Effekte von Pixantron gegenüber der Vergleichsmedikation geeignet und ethisch vertretbar ist.

Pixantron hatte am 02.02.2010 von der Europäischen Arzneimittelagentur EMA den Status als orphan medicinal product für die Behandlung des DLBCL zuerkannt bekommen (EU/3/09/722), der jedoch im Dezember 2010 auf Antrag des pU zugunsten der zugelassenen Indikation zurückgenommen wurde. Ungeachtet dieses formalen Status' liegt die Prävalenz im Anwendungsgebiet bei deutlich unter 50/100.000 Bürgern. Das IQWiG bestätigte diesen Umstand mit ihrer eigenen Berechnung, in der eine Patientenzahl von 707 bis 1302 GKV-Patienten plus weiteren ca. 100 bis 150 Mantelzell-Lymphom-Patienten ermittelt worden ist. Nach Auffassung des pU ist es ebenfalls auf Grundlage der genannten Patientenzahl in Deutschland unangemessen, die Durchführung einer klinischen Prüfung zu fordern mit dem Ziel, die Effekte von Pixantron gegenüber einer auf die deutsche Zulassung beschränkten Anwendung der noch verbleibenden Chemotherapieoptionen zu vergleichen. Die Zulassungsstudie PIX301 wurde in Ost- und Westeuropa, Nord- und Südamerika und Indien in insgesamt 66 Prüfzentren durchgeführt und es gelang dennoch nicht, die geplanten 320 Patienten zu rekrutieren; Innerhalb von fast vier Jahren wurden nur 140 Studienteilnehmer aus all diesen Erdteilen rekrutiert. Der pU bestreitet nicht, dass der Großteil der vorgesehenen 189 Prüfzentren keine Patienten für diese Studie rekrutieren wollte, da Kombinations-

	<p>therapien oder best supportive care bevorzugt eingesetzt worden ist – diese Tatsache wurde bereits im vorangegangenen Absatz erläutert [25]. Die schlechte Rekrutierung für die Studie PIX301 ist nach Auffassung des pU hauptsächlich durch die äußerst geringe Prävalenz im Anwendungsgebiet begründet. Bei einerseits verbesserten Heilungsraten der vorgeschalteten Therapielinien und andererseits hoher krankheitsbedingter Mortalität würde nach Auffassung des pU die Vorgabe einer anderen definierten Vergleichsmedikation – und unter der Voraussetzung der Anwendung nach deutschem Zulassungsstatus – nicht zu einer verbesserten Rekrutierung führen.</p> <p>Über all diesen dargelegten Argumenten, warum es vom pU für unangemessen gehalten wird, klinische Versuche für die Vergleichbarkeit von neuartigen Wirksubstanzen gegenüber einer vom G-BA festgesetzten Vergleichstherapie bei zulassungskonformer Anwendung durchzuführen, steht der Grundsatz Nr. 6 der Deklaration von Helsinki [24]:</p> <p>6. In der medizinischen Forschung am Menschen muss das Wohlergehen der einzelnen Versuchsperson Vorrang vor allen anderen Interessen haben.</p>	
<p>S. 16, Z. 26-31</p>	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Weiterhin wird die Suche zum historischen Vergleich in dem Methodenteil nicht erwähnt. Auch gibt es keine Angaben zum Vorgehen bei der Selektion der Studien.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der historische Vergleich wird zur Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Wie das IQWiG selbst berichtet, finden sich die Informationen im Abschnitt 4.3.2.1.2. des Moduls 4 (S. 169 ff.), weil in der Methodenteil-Gliederung kein expliziter Abschnitt hierfür vorgesehen war, und der pU die vorgegebene Gliederung nicht verändern wollte. Trotzdem hat das IQWiG die vom pU zur Untersuchung des Zusatznutzens von Pixantron vorgelegten weiteren Untersuchungen wegen des Fehlens der .ris-Datei nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. In der vorliegenden Stellungnahme möchte der pU dies nachholen und zeigen, dass die im Dossier gemachten Schlussfolgerungen des Fehlens anderer Studien für</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

einen historischen Vergleich keine Änderung erfahren.

Die ursprüngliche Frage, die mit der Literaturrecherche zum historischen Vergleich beantwortet werden sollte war: Gibt es historische Daten zu den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Substanzen?

Bei der initialen Literaturrecherche des pU wurden 407 Publikationen identifiziert, die nach Entfernen der Duplikate sowie Titel- & Abstractreview 42 Volltexte von Studien einschlossen. Der detaillierte Report zu dieser Recherche mitsamt der vom IQWiG geforderten Liste aller Publikationen und deren Ausschlussgründen findet sich anbei [22]. Die Volltexte wurden im vorgelegten Dossier nach zwei Kriterien begutachtet: 1. Zulassung und 2. Übereinstimmende Population. Danach konnte keine Publikation zum Vergleich herangezogen werden.

Wie vom IQWiG vorgeschlagen, unternimmt der pU in der vorliegenden zweiten Analyse im Rahmen der Stellungnahme den erneuten Versuch einer „datengestützten Überlegung“, indem die schon vorliegenden Recherchedaten anhand einer abgewandelten Fragestellung neu ausgewertet wurden. Die neue Fragestellung lautet: Gibt es überhaupt für die Population im Anwendungsgebiet von Pixantron Daten zur Wirksamkeit, die sich für einen datengestützten Vergleich eignen?

Die prinzipiell geeigneten Studien des Volltextreviews wurden hinsichtlich der übereinstimmenden Population begutachtet – unabhängig vom Zulassungsstatus. Es konnten vier Studien identifiziert werden, deren Studienpopulation zu mindestens oder mehr als 80 % der Population des Anwendungsgebiets von Pixantron entsprach. Im Anwendungsgebiet von Pixantron wurden im Rahmen von Studien die Therapien Bryostatin 1, Etoposid oral, Marqibo (liposomales Vincristin) und Lenalidomid untersucht, die allesamt in Deutschland nicht zugelassen sind. Die berichteten CR-Raten liegen bei Bryostatin 1 + Vincristin (14 Patienten) bei 15%, bei oralem Etoposid (10 Patienten) bei 10%, bei liposomalem Vincristin (96 Patienten) bei 5%, und bei Lenalidomid + Rituximab (23 Patienten) bei 30%. Dies erklärt möglicherweise einerseits die Wahl von Lenalidomid für die Studie des Kompetenznetzwerks, macht aber andererseits deutlich, weil Lenalidomid wie die anderen Substanzen auch keinen

Zulassungsstatus hat, dass ein ‚datengestützter Vergleich‘ nicht möglich war, weil sie den Anforderungen an eine zweckmäßige Vergleichstherapie nicht entsprechen [2]. Zusammenfassend: Für diejenigen Substanzen, die zugelassen sind, gibt es keine studienbasierte Evidenz in dieser Patientenpopulation. [22]

Um zu prüfen, welche Substanzen im Anwendungsgebiet von Pixantron derzeit noch untersucht werden, wurde die Homepage des Kompetenznetzes Maligne Lymphome e.V. durchsucht. Hierbei konnte eine Studie zur Rezidivtherapie von aggressiven hochmalignen NHL identifiziert werden, welche den Effekt von R²-DHAP (Lenalidomid mit Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin und Cisplatin) untersucht. Zwei weitere Studien laufen in der Indikation rezidierte Mantelzell-Lymphome und untersuchen die Substanzen Temsirolimus (Torisel[®]) und Bortezomib (Velcade[®]). Während Temsirolimus zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms zugelassen ist, besitzt Bortezomib lediglich eine Zulassung zur Mono- und Kombinationstherapie des multiplen Myeloms [26; 27]. Lenalidomid und Cisplatin sind in Deutschland für erwachsene Patienten mit mehrfach rezidiertem refraktärem aggressiven B-Zell NHL in 3./4. Therapielinie ebenfalls nicht zugelassen [28; 29]. Temsirolimus wurde in der Kostenaufstellung ergänzt. [13]

Es wurde zusätzlich eine Suche in den beiden Registern clinicaltrials.gov und ICTRP Search Portal durchgeführt. Das Register clinicalstudyresults.org ist derzeit nicht verfügbar. Jedes Studienregister wurde mit einer, der jeweiligen Suchmaske angepassten, Suchstrategie nach Studien mit allen vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Substanzen im Anwendungsgebiet von Pixantron durchsucht.

In der Summe wurden in diesen beiden Registern 190 Studien gefunden, welche anhand von definierten Ausschlusskriterien begutachtet wurden. In erster Linie wurde die Studienpopulation begutachtet und als zweites Kriterium die Verfügbarkeit von Studienergebnissen geprüft. Hiernach konnte keine Studie identifiziert werden, die den Effekt eines der Arzneimittel bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidiertem, refraktärem aggressivem B-Zell NHL in der 3./4. Therapielinie beschreibt. [30; 31]

	<p>Der Einsatz der vom G-BA (vor der detaillierten Analyse der erfolgten Vorbehandlungen) als zweckmäßiger Vergleichstherapie benannten Substanzen ist zwar durch die Zulassung theoretisch möglich, wird aber weder in der Praxis so angewendet noch stünde sie für diese stark vorbehandelte Patientenpopulation unter Beachtung der fehlgeschlagenen Vortherapien für die überwiegende Zahl der Patienten tatsächlich zur Verfügung. [12; 9].</p>	
<p>S. 16, Z. 27</p>	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Auch gibt es keine Angaben zum Vorgehen bei der Selektion der Studien.“</i></p> <p>Damit übersieht das IQWiG in Modul 4 die Tabelle 4-80, in der die Ausschlussgründe für die Volltexte erläutert sind sowie Tabelle 4-81, in der allen 42 Vollpublikationen ein Ausschlussgrund zugewiesen ist (Modul 4 S. 163).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Liste aller gesichteten Publikationen mit ihren jeweiligen Ausschlussgründen wird anbei nachgereicht [22].</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p>S. 20, Z. 3-5</p> <p>S.12, Z.18-36</p>	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pixantron eingesetzt.“</i></p> <p><i>„Gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG sind die Ergebnisse von Studien außerhalb des Zulassungsstatus dann als „anwendbar“ anzusehen, wenn hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, dass die Effektschätzer patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal der Zulassung (im vorliegenden Fall insbesondere die Anwendung in der Monotherapie statt in Kombinationstherapie) beeinflusst werden [21]. Es kann in einer solchen Situation davon ausgegangen werden, dass die Behandlungseffekte in einer zulassungsgemäßen Behandlung und einer Behandlung außerhalb der Zulassung hinreichend vergleichbar sind. Aufgrund der Kriterien für die Festlegung der zweckmäßigen</i></p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

	<p><i>Vergleichstherapie muss das Ziel dabei jeweils sein, Aussagen zum Zusatznutzen des neuen Arzneimittels im Vergleich zur Vergleichstherapie, jeweils in der zulassungsgemäßen Behandlung zu machen.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ein indirekter Vergleich zur Nutzenbewertung von Pixantron war aufgrund fehlender Evidenz nicht möglich.</p> <p>Die vom IQWiG aufgeworfene Frage, ob Pixantron einen Zusatznutzen gegenüber einer in Deutschland nicht zugelassenen Therapie – konkret gegenüber einer Kombinationstherapie – hat und dadurch Rückschlüsse auf die zugelassene Therapie – Monotherapie- möglich sind, könnte mittels indirekten Vergleichs beantwortet werden.</p> <p>Dies hat der pU nicht bewusst unterlassen, sondern aufgrund der Datenlage im Anwendungsgebiet von Pixantron nicht durchführen können. Eine detaillierte Begründung findet sich an entsprechender Stelle im Dossier (Modul 4, 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche, S.43). Durch die nachgereichte Studienrecherche wird unterstützend deutlich, dass nicht eine Studie identifiziert wurde, die Daten zu einem der als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Arzneimittel bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidiviertem refraktärem aggressivem B-Zell NHL in der 3./4. Therapielinie enthält. [30; 31] Daher ist weder ein direkter noch ein indirekter Vergleich möglich.</p>	
<p>S. 16, Z. 22-25</p>	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, EMBASE und im Cochrane Central Register of Controlled Trials in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden, da in diesen Datenbanken die Suche beispielsweise mit der Suchzeile „aggressiv?“ (...) stark eingeschränkt wird. “</i></p>	<p>Die Anmerkung hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

	<p>Das Ziel einer Suchstrategie ist es die Trefferzahl so einzugrenzen, dass - möglichst vollständig - alle zur Fragestellung passenden Artikel gefunden werden. Im genannten Fall handelt es sich um die Suche nach Studien im Anwendungsgebiet von Pixantron. Daher erscheint es dem pU durchaus legitim, das Wort „aggressiv“ zur Eingrenzung der Trefferzahl zu verwenden, da es explizit zum Anwendungsgebiet von Pixantron gehört: „Die Monotherapie mit Pixuvri® ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL)“. [32]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine.</p>	
<p>S. 16, Z. 30-31</p>	<p>Anmerkung: <i>„Es wurden Suchfilter ohne Angaben ihrer Quellen verwendet“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Quellenangaben werden hiermit nachgereicht [33; 34]. Die Suchformulierungen der Filter wurden übertragen in Kommandosprache von DIMDI.</p> <p><u>EMBASE:</u> Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006;94(4):451-5. Table 1: Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</p> <p><u>MEDLINE:</u> Cochrane Handbook (http://handbook.cochrane.org/) . Box 6.4.b. Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

<p>S. 16, Z. 32-33</p>	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Darüber hinaus finden sich in der Ablage des pU in Modul 5 keine RIS-Dateien mit den Treffern der Recherche.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die RIS-Dateien zur Literaturrecherche für den historischen Vergleich wurden versehentlich nicht beigefügt und finden sich in den Anlagen der Stellungnahme.</p>	
<p>S. 24 Z. 2- 5</p>	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„In die Indikation von Pixantron können aber auch die aggressiven Formen der Mantelzell-Lymphome und die mediastinalen großzelligen Lymphome fallen.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Liste der Substanzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA soll neben den unter ‚insbesondere‘ aufgeführten antineoplastischen Wirkstoffen auch den einzigen spezifisch für die Indikation ‚Mantelzell-Lymphom‘ zugelassenen Wirkstoff Temsirolimus umfassen.</p> <p>In der Studie PIX301 wurde kein Patient mit Mantelzell-Lymphom eingeschlossen. In einer Phase II Studie (AZA-II-01, die von Novuspharma S.p.A. durchgeführt wurde) hatten 7 Patienten ein Mantelzelllymphom. Folglich ist die Liste der zweckmäßigen Vergleichstherapien zumindest für diesen Teilbereich der Patienten zu erweitern.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

S. 24 Z. 2-5	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„In die Indikation von Pixantron können aber auch die aggressiven Formen der Mantelzell-lymphome und die mediastinalen großzelligen Lymphome fallen.“</i></p>	
S. 23, Z. 14 -18	<p><i>„Der pU gibt an, dass sich im Jahr 2012 insgesamt 974 GKV-Patienten in der Zielpopulation befinden. ... In der vom pU ausgewiesenen Anzahl der GKV-Patienten wird jedoch die Unsicherheit in den Daten nicht ausreichend berücksichtigt.“</i></p>	
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der pU nimmt den Hinweis zur Erweiterung der Zielpopulation auf und führt eine Neuberechnung durch.</p> <p>Das IQWiG folgt den Berechnungen des pU zur GKV-Zielpopulation für Pixantron im Wesentlichen. Jedoch wird das Mantelzell Lymphom (MZL) sowie das primäre mediastinale großzellige B-Zell Lymphom (PMBL) mit einem Anteil von 4% der NHL zur Zielpopulation hinzugerechnet. Diese Angabe des IQWiG kann der pU nicht nachvollziehen. In der Abbildung 5 auf S. 57 des Modul 3, welche vom IQWiG zitiert wird, ist für das Mantelzell Lymphom ein Anteil von 6% an allen NHL angegeben [35]. Das MZL wird nicht nur zum Teil, wie das IQWiG in seinem Bericht erwähnt, sondern vollständig zu den aggressiven NHL gezählt. [36; 37] Der pU nimmt daher den Anteil von 6% in die Neuberechnung mit auf. Das PMBL hat einen Anteil von 2,4 % an allen NHL [35].</p> <p>Die vom IQWiG berücksichtigte Unsicherheit für alle Stellen, an denen die Datenlage unsicher ist, wurde wie vom IQWiG vorgeschlagen mit $\pm 10\%$ berechnet. Es wird eine korrigierte Tabelle 3-13 aus Modul 3 zur Darstellung der Inzidenz des rezidierten refraktären aggressiven B-Zell NHL vorgelegt.</p> <p>Daraus ergibt sich eine Änderung der GKV Zielpopulation in Modul 3 Tabellen 3-16 und 3-17, die ebenfalls in korrigierter Version nachgereicht werden.</p>	

Dossier-Tabelle 3-13: Berechnung der Inzidenz in Deutschland

NHL Subtyp	Anteil NHL Subtyp (%)	Anzahl Personen Untergrenze	Anzahl Personen Obergrenze
NHL gesamt		14300	
FL Grad 3	6,4 (alle FL Grad 3) (Annahme 10% FL Grad 3B)	74	111
MZL	6	772	944
PMBL	2,4	309	378
DLBCL	30,6	3938	4813
FL (indolent transformiert)	3% aller FL (Anteil aller FL: 22,1%)	77	114
Anzahl der aggressiven B-Zell-NHL	DLBCL + FL Grad 3 +MZL+PMBL FL (indolent transformiert)	5170	6360
Anzahl rezidivier-te/refraktäre aggressive B-Zell-NHL nach Erstlinien-therapie	30 % der aggressiven NHL	1396	2099
Anzahl rezidivier-te/refraktäre aggressive B-Zell-NHL nach Zweitlinien-therapie	80% der Anzahl rezidierte/refraktäre aggressive B-Zell-NHL nach Erstlinientherapie (Annahme 20% Heilung in zweiter Linie)	1005	1847

Dossier-Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

	<table border="1"> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</th> <th>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</th> </tr> <tr> <td>Pixantron</td> <td>894-1644*</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><i>*Diese Zahlen zeigen nur eine theoretische Schätzung der Patientenzahl.</i></td> </tr> </table>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Pixantron	894-1644*	<i>*Diese Zahlen zeigen nur eine theoretische Schätzung der Patientenzahl.</i>		<p>Dossier-Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</th> <th>Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</th> <th>Ausmaß des Zusatznutzens</th> <th>Anzahl der Patienten in der GKV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pixantron</td> <td>erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen.</td> <td>Nicht quantifizierbar</td> <td>894-1644*</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><i>*Diese Zahlen zeigen nur eine theoretische Schätzung der Patientenzahl.</i></td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV	Pixantron	erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen.	Nicht quantifizierbar	894-1644*	<i>*Diese Zahlen zeigen nur eine theoretische Schätzung der Patientenzahl.</i>				
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation																				
Pixantron	894-1644*																				
<i>*Diese Zahlen zeigen nur eine theoretische Schätzung der Patientenzahl.</i>																					
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV																		
Pixantron	erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen.	Nicht quantifizierbar	894-1644*																		
<i>*Diese Zahlen zeigen nur eine theoretische Schätzung der Patientenzahl.</i>																					
S. 23, Z.28-31	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Weiterhin wird nicht berücksichtigt, dass das Mantelzelllymphom zumindest zum Teil als aggressiv gilt, wie auch das primär mediastinale großzellige Lymphom zu berücksichtigen wäre. Allein damit schon würden sich die Berechnungen, selbst wenn sie in sich korrekt wären, als eher untere Grenze einer Spanne darstellen.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.																			

	<p>Der pU nimmt den Hinweis zur Erweiterung der Zielpopulation auf und ergänzt die Kostentabelle entsprechend. Die Preise sind entsprechend der angeführten Tabelle zu übernehmen und den Kostenaufstellungen hinzuzufügen.</p> <p>Unter Berücksichtigung des Einwands, dass das Mantelzelllymphom zumindest zum Teil als aggressiv gilt, wie auch das primär mediastinale großzellige Lymphom zu berücksichtigen ist, müssen die Substanzen Temsirolimus, indiziert beim Mantelzelllymphom [27], und Bortezomib und Lenalidomid, indiziert bei multiplen Myelom [28; 26] bei der Aufstellung der Arzneimittelkosten pro Patient einbezogen werden (Tabelle 7).</p>	
S.25, Z. 21 -27	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Der pU macht bei der Berechnung der Arzneimittelkosten folgenden systematischen Fehler: Für jedes Arzneimittel wählt der pU eine Packungsgröße und berechnet auf dieser Basis einen Durchschnittspreis pro mg des Arzneimittels. Daraufhin multipliziert er den Gesamtverbrauch, der sich aus Anzahl von Zyklen x Dosierung pro Zyklus in mg/m² Körperoberfläche (KOF) ergibt, mit diesem Durchschnittspreis. Dabei vernachlässigt der pU, dass bei jeder Anwendung Verwurf entstehen kann. Denn man kann nicht davon ausgehen, dass der Rest an einen anderen Patienten verabreicht werden kann.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Da der pU die Neuberechnung der Arzneimittelkosten seitens des IQWiG nicht nachvollziehen kann, nimmt er nochmals eine eigene Berechnung vor, und integriert die Annahmen des IQWiG.</p> <p>Der pU berechnet die Kosten für die Arzneimittel analog zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [38, §§ 4 und 5]. Dabei werden zur Berechnung der Therapiekosten die Preise pro mg (Lösungen) oder pro Einheit (Tabletten) bezogen auf die jeweilige Packung verwendet. Dieses Vorgehen entspricht nach Ansicht des pU der vorliegenden Gesetzeslage und ist daher nicht als systematischer Fehler zu bewerten.</p>	Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

anerkannten publizierten Kombinationsregimen herleitet.

Folgt man den Anmerkungen des IQWiGs, inklusive der Beachtung des Verwurfs (welches es selbst außer Acht gelassen hat), ergänzt um die Therapieregime, die das IQWiG nicht berechnet hat, die aber in der erweiterten Charakterisierung der Zielpopulation notwendig sind, ergeben sich die folgenden korrigierten Arzneimittelkosten pro Patient:

Tabelle 7: Arzneimittelkosten pro Patient für ausgewählte Therapieregime

Bezeichnung der Therapie	Arzneimittelkosten pro Patient in €*	
	Neuberechnung des pU	IQWiG
Pixantron	65.069,28	54.189
ACVBP	6.162,09	5.266
CEOP	1.239,98	761
CHOP	2.238,00	2.714
CVP	1.087,92	821
EPOCH	4.902,03	4.456
R-CHOP	31.038,80	28.024
Ifosfamid	1.417,32	
Etoposid i.v.	3.455,20	
Etoposid oral	4.081,31	
Mitoxantron	1.211,49	
Rituximab	13.958,16	
Trofosfamid	1.248,95	
Vinblastin	1.005,75	
Vincristin	618,57	

	CHASE	4.057,40																
	CNOP	2.938,58																
	R-FCM	16.437,81																
	IMVP	3.633,84																
	IVAD	5.652,80																
	MACOP-B	3.033,98																
	m-BACOD	6.498,81																
	MINE	6.105,70																
	Mitoxantron + Cytarabin	13.989,84																
	ProMACE CytaBOM	5.034,96																
	Temsirolimus	164.937,30																
	Bortezomib	44.898,24																
	Lenalidomid	89.423,75																
	*Preise der Lauer-Taxe entnommen, Stand: 01.03.2013																	
S. 30, Tabelle 5	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Durch die oben beschriebenen Anpassungen der Patientenzahlen sowie der Aktualisierung der Kostenberechnung entsprechend IQWiG-Annahmen zu Verwurf und Behandlungszyklen, ergänzt um die zweckmäßigen Therapieregime, die aus der erweiterten Charakterisierung der Zielpopulation stammen, ergeben sich die folgenden Jahrestherapiekosten für die GKV für die gesamte Zielpopulation:</p> <p>Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie für die gesamte Zielpopulation</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Bezeichnung der Therapie</th> <th colspan="2">Jahrestherapiekosten* GKV insgesamt in € **</th> </tr> <tr> <th>Neuberechnung des pU</th> <th>IQWiG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pixantron</td> <td>58.950.914 bis 108.406.379,28</td> <td>39.235.672 bis 72.255.792</td> </tr> <tr> <td>CEOP</td> <td>1.355.713 bis 2.493.056,95</td> <td>830.725 bis 1.529.850</td> </tr> <tr> <td>R-CHOP</td> <td>29.263.534 bis 53.813.479,44</td> <td>21.010.626 bis 38.692.836</td> </tr> </tbody> </table>			Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten* GKV insgesamt in € **		Neuberechnung des pU	IQWiG	Pixantron	58.950.914 bis 108.406.379,28	39.235.672 bis 72.255.792	CEOP	1.355.713 bis 2.493.056,95	830.725 bis 1.529.850	R-CHOP	29.263.534 bis 53.813.479,44	21.010.626 bis 38.692.836	Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten* GKV insgesamt in € **																	
	Neuberechnung des pU	IQWiG																
Pixantron	58.950.914 bis 108.406.379,28	39.235.672 bis 72.255.792																
CEOP	1.355.713 bis 2.493.056,95	830.725 bis 1.529.850																
R-CHOP	29.263.534 bis 53.813.479,44	21.010.626 bis 38.692.836																

	Ifosfamid	1.747.690 bis 3.213.872,04		
	Etoposid i.v.	3.809.245 bis 7.004.919,60		
	Etoposid oral	3.935.923 bis 7.237.871,11		
	Mitoxantron	1.447.207 bis 2.661.307,20		
	Rituximab	13.005.179 bis 23.915.563,92		
	Trofosfamid	1.575.121 bis 2.896.530,39		
	Vinblastin	1.409.445 bis 2.591.864,64		
	Vincristin	1.017.283 bis 1.870.707,60		
	ACVBP	6.605.560 bis 12.147.137,88		
	CHASE	4.416.494 bis 8.121.606,60		
	CHOP	2.788.484 bis 5.127.816,84		
	CNOP	3.338.630 bis 6.139.494,98		
	CVP	1.445.982 bis 2.659.054,92		
	EPOCH	6.527.067 bis 12.002.794,68		
	R-FCM	15.691.370 bis 28.855.270,99		
	IMVP	4.407.393 bis 8.104.870,68		
	IVAD	6.015.145 bis 11.061.407,40		
	MACOP-B	3.976.137 bis 7.311.821,52		
	m-BACOD	10.636.907 bis 19.560.487,36		
	MINE	6.741.257 bis 12.396.674,06		
	Mitoxantron + Cytarabin	13.799.712 € bis 25.376.652,48		
	ProMACE CytaBOM	6.169.387 bis 11.345.046,72		
	Temsirolimus	150.812.695 bis 277.333.412,76		
	Bortezomib	40.884.193 bis 75.183.013,44		

Lenalidomid	87.616.640 bis 161.120.532,36	
*Preise der Lauer-Taxe entnommen, Stand: 01.03.2013		
** Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen 894 - 1644		

Literaturverzeichnis

1. Bundesministerium der Justiz 2010. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss 2012. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. zuletzt geändert am 6. Dezember 2012 veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 15.01.2013 B3 in Kraft getreten am 16. Januar 2013.
3. Roters, D. 2012. *Kasseler Kommentar Sozialversicherungsrecht 5 SGB V § 92*, Beck.
4. Huster, Stefan 2011. Rechtsfragen der frühen Nutzenbewertung. *Gesundheitsrecht*, 10.
5. Europäische Union 2006. Verordnung (EG) Nr. 507/2006 der Kommission vom 29. März 2006 über die bedingte Zulassung von Humanarzneimitteln, die unter den Geltungsbereich der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates fallen.
6. European Medicines Agency 2012. European Public Assessment Report Pixuvri.
7. Bundessozialgericht 1962. BSG Urteil vom 29.05.1962, 6 RKa 24/59, Fundstellen: BSGE 17, 79 - 89, NJW 1963, 410-413 (Volltext mit amtl. LS).
8. Europäische Union 2001. Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel.
9. CTi 2013. PIX301-Analyse der Vortherapien als Excel Auswertung
10. Ghielmini, M., Vitolo, U., Kimby, E., Montoto, S., Walewski, J., Pfreundschuh, M., Federico, M., Hoskin, P., McNamara, C., Caligaris-Cappio, F., Stilgenbauer, S., Marcus, R., Trneny, M., Dreger, P., Montserrat, E. & Dreyling, M. 2013. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol*, 24, 561-76.
11. National Comprehensive Cancer Network 2012. Non-Hodgkin's Lymphomas - Clinical Practice Guideline in Oncology Version 3.2012.
12. Kantar Health 2012. Befragung: NHL Demand & Forecasting Study.
13. CTi 2013. Recherchereport Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013. Pressemitteilung vom 01.03.2013 zu Pixantron.
15. European Medicines Agency 2011. Rapporteurs' Day 150 Joint Response Assessment Report.
16. CTi 2012. Supplementary Data: Product Characteristics for Safety & Risk Evaluation.
17. European Medicines Agency Scientific Advice Module 1 Administrative information and prescribing information - Annex 5.14 scientific advice given by CHMP and/or by member state(s).

18. Webb, M. S., Saltman, D. L., Connors, J. M. & Goldie, J. H. 2002. A literature review of single agent treatment of multiply relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia & lymphoma*, 43, 975-982.
19. Armitage, J. O. 2002. The role of mitoxantrone in non-Hodgkin's lymphoma. *Oncology (Williston Park)*, 16, 490-502, 507-8; discussion 511-2, 514.
20. Tobinai, K., Igarashi, T., Itoh, K., Kobayashi, Y., Taniwaki, M., Ogura, M., Kinoshita, T., Hotta, T., Aikawa, K., Tsushita, K., Hiraoka, A., Matsuno, Y., Nakamura, S., Mori, S. & Ohashi, Y. 2004. Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. *Ann Oncol*, 15, 821-30.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011. Allgemeine Methoden Version 4.0 vom 23.09.2011.
22. CTi 2013. Recherchereport Literatur für historischen Vergleich.
23. Bundessozialgericht 2006. BSG Urteil vom 26.09.2006 - B 1 KR 1/06 R.
24. Weltaerztebund 2008. Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen.
25. Food and Drug Administration 2010. FDA Briefing Document Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting NDA 22481 Pixuvri (pixantrone) Applicant: Cell Therapeutics, Inc.
26. Janssen Cilag. 2012. *Fachinformation Velcade* [Online]. Available: www.fachinfo.de. [15.03.2013].
27. Pfizer. 2012. *Fachinformation Torisel* [Online]. Available: www.fachinfo.de. [14.03.2013].
28. Celgene. 2012. *Fachinformation Revlimid* [Online]. Available: www.fachinfo.de. [14.03.2013].
29. Teva. 2012. *Fachinformation Cisplatin Teva* [Online]. Available: www.fachinfo.de. [14.03.2013].
30. CTi 2013. Recherchereport Studienregister clinicaltrials.gov.
31. CTi 2013. Recherchereport Studienregister ICTRP Search Portal.
32. CTi. 2012. *Fachinformation Pixuvri* [Online]. Available: www.fachinfo.de. [14.03.2013].
33. Higgins, Julian PT, Green, Sally & Collaboration, Cochrane. 2008. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Online]. Wiley Online Library. Available: <http://handbook.cochrane.org/>.
34. Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*, 94, 451-5.
35. Non Hodgkin's Lymphoma Classification Project 1997. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*, 89, 3909-3918.
36. National Cancer Institute 2011. Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ) - Treatment statement for health professionals.
37. Mey, U., Hitz, F., Lohri, A., Pederiva, S., Taverna, C., Tzankov, A., Meier, O., Yeow, K. & Renner, C. 2012. Diagnosis and treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Swiss Med Wkly*, 142, 0.
38. Bundesministerium der Justiz 2012. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV).
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013. Pixantron – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. *Dossierbewertung*.
40. Lauer Fischer Taxe. 2013. Available: lauer-fischer.de. [01.03.2013].

1.1 Stellungnahme PD Dr. med. Heß Universität Mainz

Datum	18.03.2013
Stellungnahme zu	Pixantrone (Pixuvri™)
Stellungnahme von	PD Dr. med. Georg Heß III. Med. Klinik Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Langenbeckstr. 1 55131 Mainz Georg.hess@unimedizin-mainz.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Georg Heß

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Therapeutischer Kontext:</u></p> <p>Maligne Lymphome stellen eine Gruppe heterogener Erkrankungen dar. Die verschiedenen Subentitäten unterscheiden sich insbesondere in Ihrer Wachstumsdynamik, der Notwendigkeit zur unmittelbaren Einleitung einer Therapie und dem kurativen Potential der eingesetzten Verfahren, die in aller Regel aus einer Polychemotherapie in Kombination mit einem monoklonalen Antikörper besteht. Unter der Gruppe der sog. „aggressiven Lymphome“ werden Entitäten zusammengefasst, die sich durch eine hohe Wachstumsgeschwindigkeit auszeichnen und die unbehandelt in der Regel rasch tödlich verlaufen. Die homogene Wachstumsfraktion macht diese Erkrankungen prinzipiell kurativ behandelbar – im Gegensatz zur Gruppe der sogenannten „indolenten Lymphome“. Der häufigste Vertreter der aggressiven Entitäten ist das Diffus großzellige Lymphom, das ca. 1/3 aller Lymphom-Neuerkrankungen in Deutschland ausmacht. Während sich insgesamt in den vergangenen Jahren die Ergebnisse für die Primärbehandlung insbesondere bei Patienten mit wenigen Risikofaktoren deutlich gebessert haben, gibt es nur wenige therapeutische Ansätze bei Auftreten eines Rezidivs der Erkrankung. Jüngeren Patienten werden in der Regel dosisintensive Therapien angeboten(1), bei optimierten Primärtherapien ist durch den damit verbundenen Selektionsprozess jedoch ein zunehmend schlechteres Ansprechen auf die Hochdosis-Chemotherapie-Konzepte zu beobachten(2) und allogene Transplantationsverfahren stellen nur für einen kleinen (jüngeren) Teil an Patienten eine therapeutische Alternative dar. Für Patienten mit Versagen auf eines der oben genannten Therapiekonzepte oder der fehlenden Eignung für eines dieser Verfahren kommen – in der Regel in palliativer Intention - verschiedene im Alltag etablierte und tradierte Therapieverfahren zum</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. med. Georg Heß

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einsatz (s.u.).	
<p><u>Therapeutische Alternativen</u> bei Patienten mit rezidivierten aggressiven Lymphomen:</p> <p>Außerhalb der oben beschriebenen Hochdosistherapie und Transplantationsstrategien gibt es keine fest etablierte Standardtherapie für Patienten mit rezidiviertem Diffus großzelligem Lymphom. In Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und dem bisherigen Therapieverlauf stellen Chemotherapeutika in Kombinations- oder Monotherapien häufig kombiniert mit Rituximab die Standardtherapien für die o.g. Therapiesituation dar.</p> <p>Patienten in gutem AZ, früher Therapielinie und ausreichender Organfunktion erhalten häufig eine Therapie mit einem Kombinationsprotokoll wie bsp. DHAP, ICE, IMVP-16 o.ä.(3-6).</p> <p>Nach Versagen dieser Optionen oder bei fehlenden allgemeinen Voraussetzungen kommen in palliativer Intention Monotherapeutika wie Gemcitabine, Vinca-Alkaloide, Ifosfamid, Oxaliplatin, Etoposid oder auch beispielsweise Bendamustin zum Einsatz(7-10). Der Einsatz dieser Substanzen basiert auf der Basis kleiner Fallserien, größere prospektive Studien zur Monotherapie wurden nicht nennenswert durchgeführt oder liegen noch nicht vor. Die Studien können nach heutigen Kriterien nicht als kontrollierte klinische Prüfungen betrachtet werden. Berichtete Ansprechraten divergieren in der Literatur zw. 20 und 30%. Der klinische Einsatz basiert auf den wenigen Daten, der Erfahrung mit dem Einsatz dieser Zytostatika bei anderen Indikationen und dem Einsatz in Kombinationsprotokollen, sowie auch zum Teil auf tradierten Vorgehensweisen bei therapeutischer Alternativlosigkeit. Vergleichende Untersuchungen zur Monotherapie existieren nicht. Der Stellenwert dieser Verfahren ist begrenzt, Langzeitremissionen sind in aller Regel nicht zu beobachten. Phase II Untersuchungen zu verschiedenen neuen – bisher nicht zugelassenen - Substanzen</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. med. Georg Heß

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wurden durchgeführt oder befinden sich in Durchführung (moAB: Blinatumomab, Inotuzumab, Lenalidomide, Bortezomib, Ibrutinib u.a.).	
<p><u>Stellenwert von Pixantrone im therapeutischen Kontext:</u></p> <p>Die Substanz gehört zur erweiterten Klasse der Anthrazykline. Diese hochaktive Substanzgruppe wird regelhaft in der Primärtherapie eingesetzt und gilt als Schlüsselsubstanz in dieser Therapiesituation. Ein wiederholter Einsatz der klassischerweise eingesetzten Substanzen (Doxorubicin) scheidet wegen einer kumulativen Kardiotoxizität in der Regel aus. Aufgrund der chemischen Komposition wurde von einer geringeren Kardiotoxizität von Pixantrone ausgegangen(11) und in ersten Studien fand sich eine gute Tolerabilität bei vorbehandelten Patienten, so dass ein Einsatz auch nach Anthrazyklin Prä-Exposition möglich ist(12).</p> <ul style="list-style-type: none">■ Erweiterung des Therapeutischen Portfolios im Rezidiv um Präparat aus der Substanzklasse der Anthrazykline <p>In einer prospektiven Phase II-Studie fand sich eine Ansprechrate bei mehrfach rezidierten aggressiven Lymphomen von 27%(13). Die Ergebnisse dieser Studie führten zur Initiierung von mehreren Phase II-Studien zur Kombination von Pixantrone und zur Durchführung einer randomisierten Phase III-Studie(14). Die Ergebnisse der Kombinationsstudien sind für eine Beurteilung der Monoaktivität von Pixantrone nicht geeignet. Diese Frage wird exklusiv in der randomisierten Phase III-Studie adressiert, in der Patienten untersucht wurden, für die eine palliative Therapiesituation bestand, gleichzeitig aber eine Kontrolle der Krankheit erstrebenswert war. Für den Vergleichsarm innerhalb dieser Studie wurden verschiedene Optionen als Monotherapie angeboten, die nach den oben beschriebenen Kriterien ausgewählt wurden und aus klinischer Sicht eine rationale Auswahl darstellen. Aufgrund der schwierigen therapeutischen Situation zeigte sich eine langsame Rekrutierung und die angestrebte Patientenzahl wurde nicht erreicht. Zwei aus meiner Sicht wesentli-</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens wird im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die PIX301-Studie herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, in der eine Pixantron-Monotherapie mit einer patientenindividuell vom Arzt bestimmten Monotherapie mit einer von 7 im Protokoll festgelegten antineoplastischen Medikamenten verglichen worden ist. Da nur eine Teilpopulation der in der Studie eingeschlossenen Patienten dem zugelassenem Anwendungsgebiet von Pixantron entspricht, wird im Dossier eine Auswertung der Patienten vorgelegt, für die Pixantron zugelassen ist (Teilpopulation mit 99 Patienten; Pixantron-Gruppe: 50 Patienten; Vergleichstherapie-Gruppe: 49 Patienten).</p> <p>Gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie weist die in der PIX301-Studie verwendete Vergleichstherapie entscheidungsrelevante Limitationen auf. Zudem entspricht die Vorbehandlung der Patienten in der PIX301-Studie nicht dem Therapie- und Versorgungsstandard in Deutschland.</p> <p>Insgesamt bildet die PIX301-Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie und den Versorgungs-</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Georg Heß

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>che Resultate dieser Studien waren.</p> <ul style="list-style-type: none">■ Die realistische Ansprechrate eingesetzter „Standardtherapien“ (keine Analyse von Einzelsubstanzen) beim mehrfach rezidierten aggressiven Lymphom beträgt ca. 14%.■ Pixantrone hat eine Monoaktivität von 37% in Bezug auf eine objektive Ansprechrate in dieser Patientenkohorte. Der Unterschied darf als klinisch relevant betrachtet werden. <p>In Konsequenz zeigte sich auch ein verlängertes Progressionsfreies Überleben (5.0 vs. 2.6 Monate. Somit zeigte sich in wichtigen Endpunkten eine Überlegenheit von Pixantrone in dem untersuchten klinischen Szenario. In Konsequenz zum jetzigen Zeitpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none">■ Pixantrone ist ein akzeptabler Standard für zukünftige klinische Studien in dem gewählten therapeutischen Szenario (mehrfach rez. aggressives NHL).■ Pixantrone ist bisherigen Optionen in dem untersuchten klinischen Problemfeld aufgrund der vorliegenden Daten als überlegen einzuschätzen, wenn für Patienten eine Remissionsinduktion ein wesentliches Kriterium ist.	<p>standard in Deutschland hinsichtlich der Vortherapien nicht ab. Die Ergebnisse der Studie lassen daher eine Aussage zum Zusatznutzen für Pixantron nicht zu (<i>weitere Ausführungen siehe Abschnitt A, "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1).</i></p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der LH, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *NEnglJMed*. 1995;333(23):1540-5.
2. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(27):4184-90. Epub 2010/07/28.
3. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, Portlock C, Straus D, Noy A, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2004;103(10):3684-8. Epub 2004/01/24.
4. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, McLaughlin P, Fridrik M, Tucker S, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood*. 1988;71(1):117-22. Epub 1988/01/01.
5. Mey UJ, Orlopp KS, Flieger D, Strehl JW, Ho AD, Hensel M, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer investigation*. 2006;24(6):593-600. Epub 2006/09/20.
6. Philip T, Chauvin F, Armitage J, Bron D, Hagenbeek A, Biron P, et al. Parma international protocol: pilot study of DHAP followed by involved-field radiotherapy and BEAC with autologous bone marrow transplantation. *Blood*. 1991;77(7):1587-92. Epub 1991/04/01.
7. Savage DG, I Rule SA, Tighe M, Garrett TJ, Oster WM, Lee RT, et al. Gemcitabine for relapsed or resistant lymphoma. *Annals of Oncology*. 2000;11(5):595-7.
8. Germann N, Brienza S, Rotarski M, Emile JF, Di Palma M, Musset M, et al. Preliminary results on the activity of oxaliplatin (L-OHP) in refractory/recurrent non-Hodgkin's lymphoma patients. *Annals of Oncology*. 1999;10(3):351-4.
9. Rigacci L, Puccini B, Cortelazzo S, Gaidano G, Piccin A, D'Arco A, et al. Bendamustine with or without rituximab for the treatment of heavily pretreated non-Hodgkin's lymphoma patients. *Annals of hematology*. 2012;91(7):1013-22.
10. Taylor RE, McElwain TJ, Barrett A, Peckham MJ. Etoposide as a single agent in relapsed advanced lymphomas. A phase II study. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 1982;7(2-3):175-7. Epub 1982/01/01.
11. Cavalletti E, Crippa L, Mainardi P, Oggioni N, Cavagnoli R, Bellini O, et al. Pixantrone (BBR 2778) has reduced cardiotoxic potential in mice pretreated with doxorubicin: comparative studies against doxorubicin and mitoxantrone. *Invest New Drugs*. 2007;25(3):187-95. Epub 2007/02/08.
12. Borchmann P, Schnell R, Knippertz R, Staak JO, Camboni GM, Bernareggi A, et al. Phase I study of BBR 2778, a new aza-anthracenedione, in advanced or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2001;12(5):661-7. Epub 2001/07/04.

13. Borchmann P, Morschhauser F, Parry A, Schnell R, Harousseau JL, Gisselbrecht C, et al. Phase-II study of the new aza-anthracenedione, BBR 2778, in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Haematologica*. 2003;88(8):888-94. Epub 2003/08/26.
14. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, de Mendoza FH, Digumarti R, Gomez H, et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *The lancet oncology*. 2012;13(7):696-706. Epub 2012/06/02.

1.2 Stellungnahme Herr Professor Dr. med. Schmitz

Datum	21.03.2013
Stellungnahme zu	Pixantrone (Pixuvri)
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Norbert Schmitz</i> Asklepios Klinik St. Georg Abt. Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation Lohmühlenstrasse 5 20099 Hamburg n.schmitz@asklepios.com

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Prof. Dr. med. Norbert Schmitz*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Aggressive B-Zell Lymphome stellen in der westlichen Welt etwa ein Drittel aller malignen Lymphome dar. Mehr als die Hälfte aller Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose älter als 60 Jahre. Durch eine moderne Kombinationschemotherapie unter Hinzunahme des monoklonalen Anti-CD 20 Antikörpers Rituximab (R-CHOP) können Stadien - und Risikofaktor - abhängig 50 – 90 % aller Patienten geheilt werden.¹</p> <p>Rezidivbehandlung</p> <p>Patienten, die nach einer adäquaten Primärtherapie mit R-CHOP in einer seiner Varianten²⁻⁴ rezidivieren bzw. sich als refraktär gegenüber einer solchen Therapie erweisen, haben eine ernste Prognose. Patienten ohne wesentliche Komorbiditäten wird heute unabhängig vom Alter eine Rezidivchemotherapie (Salvagetherapie) gefolgt von Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation (ASCT) angeboten. Seit Publikation der CORAL-Studie⁵ wissen wir, dass der Erfolg dieses Vorgehens erheblich von der Vorbehandlung und dem Zeitintervall zwischen Ende der Primärtherapie und Auftreten des Rezidivs abhängt. Patienten,</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Norbert Schmitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die mit Rituximab vorthera­piert wurden (praktisch 100 % der in Deutschland behandelten Patienten) und ein relativ kurzes therapiefreies Intervall (unter einem Jahr) hatten, haben eine sehr schlechte Prognose (3 -Jahres – EFS 20 %) während Patienten mit längerem therapiefreien Intervall eine bessere Prognose aufweisen (3 – Jahres -EFS 40 - 50 %). Die Ergebnisse der CORAL-Studie haben Untersucher in Deutschland und weltweit veranlasst, refraktären Patienten und Patienten mit kurzem therapiefreien Intervall frühzeitig eine allogene Transplantation anzubieten.⁶ Die Prognose von älteren Patienten ohne Option auf eine Transplantation ist deutlich schlechter als diejenige von jüngeren Patienten. Eine zur Veröffentlichung eingereichte Publikation der DSHNHL, die das Schicksal von Patienten, die nach Behandlung in der RICOVER-Studie rezidierten, beschreibt, zeigt, dass im Zeitalter von Rituximab nur einzelne ältere Patienten noch langfristig in Remission gebracht werden können. Demzufolge hat jede der Erstlinientherapie folgende Behandlung palliativen Charakter. Die Wahl der Rezidivtherapie wird von verschiedenen Patienten - und krankheitsspezifischen Parametern wie Alter, Allgemeinzustand, Intensität der Vortherapie und der aktuellen Beschwerden abhängig zu machen sein. Ein standardisiertes, in Richtlinien niedergelegtes Vorgehen für Patienten ohne Transplantationsoption gibt es nicht. Ebenso ist kein standardisiertes Vorgehen bei Patienten jeden Alters jenseits des zweiten Rezidivs definiert. (Onkopedia 2012, DGHO) Die Dritt- und Viertlinientherapie wird immer sehr individuell und fallbezogen sein müssen, da die große Variation der möglichen Krankheitsmanifestationen ebenso wie die Unterschiede im</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Norbert Schmitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemeinzustand des Patienten und seinem verbliebenen Therapiewunsch kein standardisiertes Vorgehen erlaubt.</p> <p>Pixantrone</p> <p>Pixantrone stellt eine Weiterentwicklung der seit mehr als 20 Jahren auch in der Lymphombehandlung verwendeten Anthracycline dar. Das Anthracyclin der ersten Stunde Doxorubicin ist nach wie vor Bestandteil des CHOP-Schemas, welches in einer seiner Variationen bis heute die Standardchemotherapie nahezu aller malignen Lymphome darstellt. Pixantrone wurde entwickelt um bei erhaltener Wirksamkeit die Kardiotoxizität der Anthracycline zu senken. Eine Reihe experimenteller und klinischer Publikationen bestätigen, dass mit Pixantrone ein wichtiger Schritt in die gewünschte Richtung erfolgte. Experimentelle Arbeiten zeigen, dass Pixantrone weniger ROS (reactive oxygen species) induziert.⁷ Mehrere Phase II – Studien⁸ und die Phase III – Studie⁹ mit Pixantrone beweisen, dass Pixantrone auch bei Patienten, die eine erhebliche Vortherapie mit Anthracyclinen erhalten haben, eingesetzt werden kann ohne dass schwere Kardiotoxizitäten der Grade 3 und 4 aufgetreten wäre.</p> <p>Nach Publikation mehrerer Phase II-Studien wurde kürzlich eine Phase III Studie veröffentlicht, die Pixantrone als Monosubstanz mit einer anderen, jeweils vom Untersucher selbst ausgewählten Substanz verglich.⁹ Diese Studie wurde bei 140 Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung (Median: 3 Vortherapien, Range: 2 - 9) in verschiedenen Institutionen weltweit durchgeführt.</p> <p>Obwohl eine Reihe der in der frühen Nutzenbewertung des GBA</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geäußerten Kritikpunkte an dieser Studie nachvollziehbar sind, bleibt festzuhalten:</p> <ol style="list-style-type: none">1. es handelt sich um die einzige Phase III-Studie, die bei Patienten mit aggressiven Lymphomen jemals durchgeführt wurde. Damit werden die Ergebnisse dieser Studie den Standard für zukünftige Beurteilungen neuer Medikamente oder Medikamentenkombinationen setzen.2. die Therapieergebnisse, gemessen an PFS und OS, sind in beiden Therapiearmen, insbesondere aber im Therapiearm mit Pixantrone überraschend gut. Gegenüber der Kontrollgruppe war das PFS mit Pixantrone statistisch signifikant ($p = 0.003$) besser, im Overall survival wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gesehen. Letzteres könnte auch mit der geringen Fallzahl zusammen hängen.3. schwere, insbesondere kardiale Nebenwirkungen, werden nicht berichtet. <p>Damit bestätigt diese Studie, dass trotz Vorbehandlung mit Anthracyclinen Pixantrone als Weiterentwicklung der wahrscheinlich wichtigsten Stoffgruppe zur Therapie des aggressiven Lymphoms auch bei fortgeschrittener Erkrankung eingesetzt werden kann, die Betroffenen also nochmals von einer besonders wirksamen Substanz profitieren können.</p> <p>Zusammenfassende Bewertung</p> <p>Pixantrone stellt eine Weiterentwicklung der seit vielen Jahren in</p>	<p>Bei der PIX301-Studie, die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, in der eine Pixantron-Monotherapie mit einer patientenindividuell vom Arzt bestimmten Monotherapie mit einer von 7 im Protokoll festgelegten antineoplastischen Medikamenten verglichen worden ist. Da nur eine Teilpopulation der in der Studie eingeschlossenen Patienten dem zugelassenem Anwendungsgebiet von Pixantron entspricht, wird im Dossier eine Auswertung der Patienten vorgelegt, für die Pixantron zugelassen ist (Teilpopulation mit 99 Patienten; Pixantron-Gruppe: 50 Patienten; Vergleichstherapie-Gruppe: 49 Patienten).</p> <p>Gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie weist die in der PIX301-Studie verwendete Vergleichstherapie entscheidungsrelevante Limitationen auf. Zudem entspricht die Vorbehandlung der Patienten in der PIX301-Studie nicht dem Therapie- und Versorgungsstandard in Deutschland.</p> <p>Insgesamt bildet die PIX301-Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie und den Versorgungsstandard in Deutschland hinsichtlich der Vortherapien nicht ab. Die Ergebnisse der Studie lassen daher eine Aussage zum Zusatznutzen für Pixantron nicht zu (<i>weitere Ausführungen siehe Abschnitt A, "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1</i>).</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Norbert Schmitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Behandlung aggressiver Lymphome eingesetzter Anthracycline dar. Die publizierten Phase II - und insbesondere die Phase III - Studie zeigen, dass Pixantrone auch bei Anthracyclinvorbehandelten Patienten eingesetzt werden kann, ohne zu schweren kardialen Nebenwirkungen zu führen. Gegenüber einer Reihe von Vergleichsmedikamenten, die aktuell auch in Deutschland zur Behandlung rezidivierter Lymphome eingesetzt werden, fand sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Pixantrone im PFS. Dieser Befund ist wichtig, weil damit die Wirksamkeit von Pixantrone bei weit fortgeschrittener Erkrankung dokumentiert ist. Pixantrone stellt eine Bereicherung des therapeutischen Arsenal bei fortgeschrittenen aggressiven Lymphomen dar und sollte deshalb auch in Deutschland den Patienten zur Verfügung stehen.</p> <p>Literatur</p> <ol style="list-style-type: none">1 Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard international prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in rituximab era. <i>J Clin Oncol</i> 2010; 28: 2373-80.2 Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. <i>N Engl J Med</i> 2002; 346: 235-42.3 Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). <i>Lancet Oncol.</i> 2008; 9:105-16.4 Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, et al. Conventional chemothera	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literatur

innerhalb der Stellungnahme

1.3 Stellungnahme Prof. Dr. med. K. Hübel

Datum	20.03.2013
Stellungnahme zu	Pixantron (Pixuvri®)
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. K. Hübel Oberarzt der Klinik Leiter Schwerpunkt NHL Uniklinik Köln Klinik I für Innere Medizin Kerpener Straße 62 50937 Köln kai.huebel@uni-koeln.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. K. Hübel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zur Nutzenbewertung der Substanz „Pixantron“ (Pixuvri ®)</p> <p>Die Klinik I der Universität zu Köln zählt europaweit zu den größten und erfahrensten Zentren in der Behandlung maligner Lymphome. Mit der „Deutschen CLL-Studiengruppe“ und der „Deutschen Hodgkin-Studiengruppe“ gehören zwei international respektierte Lymphom-Arbeitsgruppen zu unserer Klinik. Die Behandlung der Non-Hodgkin-Lymphome gilt dabei als Kernaufgabe der Klinik. Dies wird nicht nur durch die hohe Fallzahl an stationären Aufnahmen reflektiert (mit 352 Fällen im Jahre 2011 die Position 1 nach den ICD-Hauptdiagnosen), sondern zeigt sich auch in zahlreichen klinischen Studien auf diesem Gebiet, die von uns geleitet werden oder an denen wir teilnehmen.</p> <p>Die Therapie der aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome stellt dabei eine besondere Herausforderung dar. Für Patienten, die auf die Primärtherapie ansprechen, ergibt sich die Möglichkeit einer dauerhaften Remission bzw. der Heilung. Für Patienten mit einem Rezidiv (>30% der Patienten) reduzieren sich dagegen die Möglichkeiten einer langfristigen Remission erheblich, insbesondere wenn bereits eine</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. K. Hübel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stammzelltransplantation erfolgte oder der Zustand bzw. das Alter des Patienten eine Stammzelltransplantation nicht zulässt.</p> <p>Die Substanz Pixantron ist uns seit Beginn der klinischen Testung vor mehr als 15 Jahren bekannt. Wir konnten Pixantron seitdem an über 30 Patienten mit rezidiviertem aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom einsetzen; hierbei wurde die Substanz in verschiedenen Dosierungen überwiegend in der Monotherapie, z.T. aber auch in der Kombination mit anderen Zytostatika verwendet. Dabei zeigte sich ein effektives Ansprechen bei guter Verträglichkeit, auch bei Anthrazyklin-vorbehandelten Patienten (siehe hierzu Borchmann et al., Leuk Lymph 52, 2011; Haematologica 88, 2003; Ann Oncol 12, 2001).</p> <p>Die wesentliche Herausforderung in der Behandlung mehrfach rezidivierter aggressiver Lymphome besteht in der Notwendigkeit einer intensiven Therapie, die Remissionen erwarten lässt, und dem gleichzeitig fast immer reduziertem Allgemeinzustand der Patienten, der eine toxische Behandlung nicht erlaubt. Gerade Kombinations-Chemotherapien, die ein Ansprechen erhoffen lassen, sind auf Grund des Nebenwirkungsprofils nicht einsetzbar, so dass auf Monotherapien ausgewichen werden muss. Genau in dieser für den Patienten kritischen Situation steht keine zugelassene Substanz zur Verfügung, und genau hier kann Pixantron einen wichtigen Beitrag zu einer Verbesserung der Lebensqualität und Lebensdauer leisten. Die bisherige willkürliche Auswahl von Einzelsubstanzen mit äußerst begrenzter Wirkung und unkalkulierbarem Schadensrisiko kann ersetzt werden durch den Einsatz eines Zytostatikums mit klarer</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. K. Hübel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wirkung und akzeptabler Toxizität. In diesem Zusammenhang ist auch hervorzuheben, dass gerade Anthrazykline bei Non-Hodgkin-Lymphomen sehr wirksam sind, der bisherige Einsatz aber auf Grund der Kardiotoxizität und der daher erforderlichen kumulativen Höchstdosis eingeschränkt ist. Die Beachtung dieser kumulativen Dosis ist für Pixantron wegen seiner geringen Kardiotoxizität nicht erforderlich, so dass mit Pixantron ein Anthrazyklin auch in späteren Therapielinien zu Verfügung steht. Eine entsprechende Vergleichs-substanz fehlt.</p> <p>Wir begrüßen daher die Entscheidung der EMA, Pixantron in der Behandlung des rezidierten aggressiven Lymphoms zuzulassen, und fordern den Gemeinsamen Bundesausschuss mit Nachdruck auf, den Nutzen zu bestätigen. Gerade in klinischen Situationen, in denen keine zugelassene Monotherapie verfügbar ist, und keine Leitlinie dem Arzt eine Hilfestellung in der Behandlungsplanung ermöglicht, wird Pixantron eine therapeutische Lücke schließen.</p> <p>Köln, den 20.03.2013</p> <p>Prof. Dr. med. K. Hübel Oberarzt der Klinik Leiter Schwerpunkt NHL</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

Borchmann P, Schnell R, Knippertz R et al. Phase I study of BBR 2778, a new aza-anthracenedione, in advanced or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.* 12 (5), 661-667 (2001)

Borchmann P, Morschhauser F, Parry A et al. Phase-II study of the new aza-anthracenedione, BBR 2778, in patients with relapsed aggressive non Hodgkin's lymphomas. *Haematologica* 88 (8), 888-894 (2003)

Borchmann P, Herbrecht R, Wilhelm M et al. Phase I/II study of pixantrone in combination with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 52 (4), 620-628 (2011)

1.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)

Datum	22. März 2013
Stellungnahme zu	Pixantron
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Pixantron findet im Rahmen des AMNOG statt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine patientenindividuelle Monochemotherapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes festgelegt und dabei insbesondere alle in Deutschland in dieser Indikation zugelassenen Medikamente aufgeführt. Der IQWiG Bericht kommt zu dem Schluss, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Pixantron gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie gibt. Unsere Kritikpunkte sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Pixantron ist ein wirksames Medikament bei Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin Lymphom mit einer Rate kompletter Remissionen von 20%. Das Erreichen einer kompletten Remission ist die Voraussetzung für die Durchführung einer kurativen, autologen oder allogenen Stammzelltransplantation.• Die Wahl der vom G-BA zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht nicht der geübten Praxis bei Patienten mit aggressivem Lymphom im fortgeschrittenen Rezidiv oder bei Therapierefraktarität. Die Mehrzahl der festgelegten Medikamente wird in Deutschland nicht (oder nicht mehr) in dieser Behandlungssituation eingesetzt.• An der internationalen Zulassungsstudie mit 66 Zentren waren nur zwei deutsche Zentren beteiligt. Im Gesamtkollektiv entspricht die Vorbehandlung von Patienten in der PIX301 Studie nicht dem deutschen Therapie-	<p><i>Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>In Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet – die Behandlung des mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphoms – wird, auf Basis relevanter Leitlinien in dieser Indikation, für die Dritt- oder Viertlinientherapie, in der man sich gemäß des Anwendungsgebietes befindet, keine eindeutige Empfehlung für einen der infrage kommenden Wirkstoffe oder Behandlungsregime gegeben; eine Stammzelltransplantation wird in der Dritt- und Viertlinientherapie bei refraktären oder rezidierten Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen nicht empfohlen. Vielmehr werden bei therapierefraktären Patienten individuelle Regime empfohlen. Diese Einschätzung wird auch durch die verfügbare Evidenz in der vorliegenden Indikation bestätigt.</p> <p>Dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechend ist daher die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung, dass die entsprechenden Wirkstoffe für eine erneute Therapie infrage kommen, sowie des deutschen Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie zu betrachten.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>standard.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es ist unklar, ob sich die Daten zur Berechnung eines Zusatznutzens vollumfänglich auf die Versorgungssituation in Deutschland übertragen lassen. 	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die aggressiven Lymphome sind eine biologisch und klinisch heterogene Gruppe von Erkrankungen des lymphatischen Systems. Der klinische Verlauf hat zu ihrer Bezeichnung geführt. Innerhalb der aggressiven Lymphome ist das diffuse großzellige B Zell-Lymphom (DLBCL) die häufigste Entität [1]. Das Behandlungsziel ist kurativ bei Patienten, die eine intensive Chemotherapie tolerieren. Die Heilungsrate liegt bei 60 - 70 %.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>3.1. Therapie des aggressiven Non-Hodgkin Lymphoms im fortgeschrittenen Rezidiv oder bei Chemotherapie-Refraktarität</p> <p>Standardtherapie im Rezidiv ist die Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation bei Patienten, die aufgrund ihres Allgemeinzustands für eine solch intensive Behandlung geeignet sind. Befriedigende Behandlungsergebnisse sind allerdings nur dann zu erwarten, wenn das Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv mehr als 12 Monate beträgt und das Rezidiv auf eine konventionell dosierte Induktionstherapie anspricht.</p> <p>Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung oder chemosensitivem Rezidiv und weniger als einjährigem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>profitieren in der Regel nicht von einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation. Jüngere Patienten sind Kandidaten für eine allogene Blutstammzelltransplantation. Bei Kontraindikationen gegen eine allogene Transplantation bietet sich neben experimentellen Therapieansätzen ein Wechsel von einem kurativen auf ein palliatives Therapiekonzept an.</p> <p>Für die palliative Situation gibt es in Deutschland keinen Therapiestandard. Besonders vielversprechend sind monoklonale Antikörper oder immunmodulierende Substanzen. Ergebnisse aussagekräftiger Phase III Studien mit Patienten-relevanten Endpunkten liegen bisher für keine der zur Verfügung stehenden oder der neuen Substanzen vor.</p>	
<p>3. 2. Pixantron</p> <p>3. 2. 1. Grundlagen</p> <p>Pixantron wurde vor mehr als 20 Jahren entwickelt. Es gehört zur Gruppe der Anthracenedione, chemisch verwandt mit den Anthrazyklinen. Pixantron ist ein Analogon zu Mitoxantron. Mitoxantron ist in Deutschland zugelassen zur Therapie des Non-Hodgkin Lymphoms, der akuten Leukämie bei Erwachsenen, des metastasierten Mammakarzinoms und des hormonrefraktären Prostatakarzinoms. Ziel der Entwicklung von Pixantron war ein Arzneimittel mit der hohen Wirksamkeit der Anthrazyklone, aber ohne deren kurz- und langfristigen, kardialen Nebenwirkungen [2].</p> <p>Die mit diesem Ziel durchgeführte RAPID Studie (PIX302) war eine randomisier-</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>te Phase II Studie in der Erstlinientherapie von Patienten mit diffusem großzelligem B Zell-Lymphom [3]. In dieser Studie wurde CPOP (Cyclophosphamid, Pixantron, Vincristin, Prednison) verglichen mit dem Standard CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison). Die Abnahme der Herzfunktion war im CPOP- signifikant geringer als im CHOP-Arm. Nach 3 Jahren lag die Gesamtüberlebensrate der CPOP Patienten bei 66%, der CHOP-Patienten bei 85%. Entsprechend wurde das Ziel einer Nicht-Unterlegenheit des experimentellen Arms nicht erreicht. Die Studie war auf die Rekrutierung von 280 Patienten angelegt und wurde mit 124 Patienten abgebrochen.</p>	
<p>3. 2. 2. Nutzen für den Patienten</p> <p>In der PIX301 Studie wurde die Wirksamkeit von Pixantron bei Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin Lymphom und mindestens zwei vorherigen Therapieformen getestet [4]. Vergleichsarm war eine Monochemotherapie nach Wahl der beteiligten Zentren. Die Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Pixantron führte zu einer signifikanten Verbesserung der Rate kompletter Remissionen und zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.</p>	<p>Bei der PIX301-Studie, die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, in der eine Pixantron-Monotherapie mit einer patientenindividuell vom Arzt bestimmten Monotherapie mit einer von 7 im Protokoll festgelegten antineoplastischen Medikamenten verglichen worden ist. Da nur eine Teilpopulation der in der Studie eingeschlossenen Patienten dem zugelassenem Anwendungsgebiet von Pixantron entspricht, wird im Dossier eine Auswertung der Patienten vorgelegt, für die Pixantron zugelassen ist (Teilpopulation mit 99 Patienten; Pixantron-Gruppe: 50 Patienten; Vergleichstherapie-Gruppe: 49 Patienten).</p> <p>Gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie weist die in der PIX301-Studie verwendete Vergleichstherapie entscheidungsrelevante Limitationen auf. Zudem entspricht die Vorbehandlung der Patienten in der PIX301-Studie nicht dem Therapie- und Versorgungsstandard</p>

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>Tabelle 1: Pixantron in der Drittlinien- und späteren Therapie von Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin Lymphom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>CR Rate²</th> <th>PFÜ³ (HR⁴)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pettengell [4]</td> <td>Drittlinie oder später</td> <td> Wahl des Zentrums: Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitoxantron, Oxaliplatin, Vinorelbin </td> <td>Pixantron</td> <td>140</td> <td> 5,7 vs 20⁶ p = 0,021 </td> <td> 2,6 vs 5,3 0,60⁷ p = 0,005 </td> </tr> </tbody> </table>							Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR Rate ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	Pettengell [4]	Drittlinie oder später	Wahl des Zentrums: Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitoxantron, Oxaliplatin, Vinorelbin	Pixantron	140	5,7 vs 20 ⁶ p = 0,021	2,6 vs 5,3 0,60 ⁷ p = 0,005	<p>in Deutschland.</p> <p>Insgesamt bildet die PIX301-Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie und den Versorgungsstandard in Deutschland hinsichtlich der Vortherapien nicht ab. Die Ergebnisse der Studie lassen daher eine Aussage zum Zusatznutzen für Pixantron nicht zu (<i>weitere Ausführungen siehe Abschnitt A, "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1).</i></p>
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR Rate ²	PFÜ ³ (HR ⁴)															
Pettengell [4]	Drittlinie oder später	Wahl des Zentrums: Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitoxantron, Oxaliplatin, Vinorelbin	Pixantron	140	5,7 vs 20 ⁶ p = 0,021	2,6 vs 5,3 0,60 ⁷ p = 0,005															
<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² CR Rate – Rate kompletter Remissionen in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n.s. – nicht signifikant;</p> <p>Diese Daten haben zur Zulassung von Pixantron durch die EMA geführt.</p>																					
<p>3. 2. 3. Schaden für den Patienten</p> <p>Pixantron wurde in der PIX301 Studie intravenös an den Tagen 1, 8, und 15 eines 4-Wochen-Zyklus appliziert. Vorgesehen waren 6 Zyklen. Im Mittelpunkt der Nebenwirkungen stand die hämatologische Toxizität. Schwere Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten auftraten, waren Neutropenie (41,2%), Thrombozytopenie (11,8%), febrile Neutropenie (7,4%),</p>																					

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
abdominelle Schmerzen (7,4%), Anämie (5,9%) und Pneumonie (5,9%).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

1.5 Stellungnahme der Medac Pharma GmbH

Datum	<< 17.03.2013 >>
Stellungnahme zu	<< <i>Pixantron</i> >>
Stellungnahme von	<< <i>medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i> >>

Stellungnehmer: Dr. Monika Essink/ Dr. Jörg Volkmer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Entspricht die Vergleichstherapie zur Zusatznutzenbewertung von Pixantron der gängigen Praxis?	<p>In Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet – die Behandlung des mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphoms – wird, auf Basis relevanter Leitlinien in dieser Indikation, für die Dritt- oder Viertlinientherapie, in der man sich gemäß des Anwendungsgebietes befindet, keine eindeutige Empfehlung für einen der infrage kommenden Wirkstoffe oder Behandlungsregime gegeben; eine Stammzelltransplantation wird in der Dritt- und Viertlinientherapie bei refraktären oder rezidierten Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen nicht empfohlen. Vielmehr werden bei therapierefraktären Patienten individuelle Regime empfohlen. Diese Einschätzung wird auch durch die verfügbare Evidenz in der vorliegenden Indikation bestätigt.</p> <p>Dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechend ist daher die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung, dass die entsprechenden Wirkstoffe für eine erneute Therapie infrage kommen, sowie des deutschen Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie zu betrachten.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme Nutzenbewertung Pixantron

Pixantron wurde eine bedingte Zulassung für die Dritt- und Viertlinientherapie zur Behandlung des refraktären/rezidierten aggr. NHL gewährt, weil das Arzneimittel eine medizinische Versorgungslücke schließt und die sofortige Verfügbarkeit einen relevanten Nutzen für

die öffentliche Gesundheit bringt. Grundlage hierfür war im Wesentlichen die Studie PIX301 (1). In dieser zweiarmigen Studie wurden insgesamt 140 Patienten entweder mit Pixantron-Monotherapie oder mit der Monotherapie der in Deutschland für diese Indikation zugelassenen Wirkstoffen Mitoxantron, Etoposid, Ifosfamid und Rituximab, als auch mit den nicht für diese Indikation zugelassenen Wirkstoffen Gemcitabin, Oxaliplatin und Vinorelbin behandelt.

Bei der Ermittlung des Zusatznutzens wurde seitens des IQWiG bemängelt, dass in der Studie PIX301 die Monotherapie mit Pixantron mit anderen Monotherapien verglichen wurde, für die z. T. keine Zulassung hinsichtlich der genannten Indikation vorliegt. (2)

In Deutschland gibt es jedoch keine konkrete Leitlinienempfehlung für die dritte oder vierte Therapielinie, dementsprechend vielfältig stellt sich die klinische Praxis dar. Die international anerkannten Guidelines der NCCN (3) sehen bei Patienten mit mehrfach rezidivierenden oder therapierefraktären B-Zell-NHL vor, dass entweder eine Teilnahme an einer klinischen Studie, eine palliative Versorgung oder eine patientenindividuelle Versorgung nach Maßgabe des behandelnden Arztes vorgenommen werden kann. Für letztere wird die Monotherapie empfohlen.

Die in Deutschland zugelassenen Therapieregime wie z.B. R-CHOP oder R-CHOEP werden in der Regel für die erste und zweite Linie verwendet, in den meisten Fällen können die verwendeten Substanzen im Falle eines erneuten Rezidivs nicht mehr verwendet werden, z.B. Rituximab bei einem Frührezidiv oder Anthrazykline, deren kumulative Höchstdosis erreicht wurde.

Da für die dritte und vierte Linie der Therapie nur Wirkstoffempfehlungen seitens des GBA vorliegen, weiterhin jedoch für diese Patienten in umfangreicher Weise die verschiedensten „off-label-Therapien“ (Kombinationstherapien, (4)) zur Anwendung kommen, stellt sich die Frage, ob die Monotherapie dazu geeignet ist, einen möglichen Zusatznutzen abzubilden.

Stellungnahme spezifischen Aspekte

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. CTI Studienbericht PIX301, 2010. *Protocol PIX301 Pixantrone (BBR 2778) versus other chemotherapeutic agents for third-line single agent treatment of patients with relapsed aggressive non-hodgkin's lymphoma: A randomized, controlled, phase III comparative trial.*
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG-Berichte – Nr. 154, Pixantron-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 27.02.2013
3. National Comprehensive Cancer Network, 2012. *Non-Hodgkin's Lymphomas - Clinical Practice Guideline in Oncology Version 3.2012.* [online] URL: <http://www.nccn.org>.
4. Kantar Health, 2012. *Befragung.*

1.6 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller

Datum	22.03.2013
Stellungnahme zu	Pixantron / Pixuvri®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin <i>Dr. Ch.-Markos Dintsios</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Am 1. März 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Pixantron (Pixuvri®) von CTI Life Sciences Ltd. als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären, aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-Zell-NHL) mit einer auf die Dritt- und Viertlinientherapie beschränkten Zulassung veröffentlicht.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapien kommen hierbei im Rahmen der – nach Maßgabe des behandelnden Arztes – patientenindividuellen Therapie insbesondere unter Berücksichtigung des jeweiligen deutschen Zulassungsstatus und der zugelassenen Dosierungen eine Bleomycin-, Cyclophosphamid-, Etoposid-, Ifosfamid-, Methotrexat-, Mitoxantron-, Rituximab-, Trofosfamid-, Vinblastin-, Vincristin- oder Vindesin-haltige Therapie – sofern unter Berücksichtigung der Vortherapie die Wirkstoffe erneut für eine Behandlung geeignet sind – infrage.</p> <p>Zusammenfassend kommt das IQWiG zum Ergebnis, dass keine relevanten Daten für eine Nutzenbewertung von Pixantron im Dossier vorliegen und somit sich kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie ergibt.</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens wird im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die PIX301-Studie herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, in der eine Pixantron-Monotherapie mit einer patientenindividuell vom Arzt bestimmten Monotherapie mit einer von 7 im Protokoll festgelegten antineoplastischen Medikamenten verglichen worden ist. Da nur eine Teilpopulation der in der Studie eingeschlossenen Patienten dem zugelassenem Anwendungsgebiet von Pixantron entspricht, wird im Dossier eine Auswertung der Patienten vorgelegt, für die Pixantron zugelassen ist (Teilpopulation mit 99 Patienten; Pixantron-Gruppe: 50 Patienten; Vergleichstherapie-Gruppe: 49 Patienten).</p> <p>Gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie weist die in der PIX301-Studie verwendete Vergleichstherapie entscheidungsrelevante Limitationen auf. Zudem entspricht die Vorbehandlung der Patienten in der PIX301-Studie nicht dem Therapie- und Versorgungsstandard in Deutschland.</p> <p>Insgesamt bildet die PIX301-Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie und den Versorgungsstandard in Deutschland hinsichtlich der Vortherapien nicht ab. Die Ergebnisse der Studie lassen daher eine Aussage zum Zusatznutzen für Pixantron nicht zu (<i>weitere Ausführungen siehe Abschnitt A, "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1</i>).</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vom Hersteller eingereichten Studien PIX301 (randomisiert-kontrollierte Studie) und PIX203 (randomisiert-kontrollierte Studie) mit den jeweiligen für die Fragestellung relevanten Subpopulationen sind nach Auffassung des IQWiG nicht für die Nutzenbewertung geeignet, weil: (i) entweder die Patienten des Kontrollarms sowohl der gesamten Studie (PIX301) als auch der relevanten Subpopulationen zum weitaus überwiegenden Teil nicht mit dem in Deutschland gültigen Zulassungsstatus entsprechend behandelt wurden bzw. (ii) vom Hersteller keine nicht zulassungsgemäße Behandlung mit einer Behandlung innerhalb der Zulassung als hinreichend vergleichbar gezeigt wurde oder (iii) die in der Studie (PIX203) untersuchte Population sich insbesondere aufgrund der fehlenden Vortherapien maßgeblich von den Patienten in der Zielpopulation unterscheidet. Darüber hinaus wurde Pixantron in dieser Studie entgegen dem zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit anderen Chemotherapeutika gegeben. Ferner ist nach Auffassung des IQWiG die vom Hersteller erfolgte Gegenüberstellung von Fachinformationen für die Nutzenbewertung nicht relevant, da hierdurch keine Effekte gezeigt werden können.</p> <p>Es zeigt sich in diesem Fall, wie auch bereits in der Vergangenheit geschehen, dass formale Gründe vorgetragen werden, um eingereichte Evidenz aus direkten Vergleichen durch den Hersteller zu ignorieren. Da Zulassungsstudien aber auch Studien im weiteren Verlauf des Lebenszyklus eines Arzneimittels, die oft international angelegt sind, nicht immer dem nationalen Zulassungsstatus bzw. Versorgungskontext der jeweiligen Länder folgen können, ist die Vorgehensweise des IQWiG zu hinterfra-</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gen, ob eine faire Nutzenbewertung vorhandene Evidenz aus methodisch hochwertigen Studien (RCTs) einfach übergehen kann. Dies entspricht in keinsten Weise den Maximen der Evidenz-basierten Medizin, wonach die beste verfügbare Evidenz in die Bewertung mit einfließen soll. Erst eine detaillierte Berücksichtigung der eingereichten Studien auch bei nicht eindeutig zulassungskonformer ZVT unter der Prämisse einer zu prüfenden Gleichwertigkeit mit dem in Deutschland gültigen Zulassungsstatus würde eine genauere Bewertung der vorgelegten Evidenz ermöglichen. Diesen Weg ist aber das IQWiG aufgrund der starren Vorgaben zur Berücksichtigung des deutschen Zulassungsstatus inklusive der zugelassenen Dosierungen bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht gefolgt.</p>	
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG eine medizinisch-fachliche Beraterin (Angelika Böhme, Onkologikum Frankfurt am Museumsufer, Frankfurt am Main) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.	
<p>2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend kommt das IQWiG zum Ergebnis, dass aufgrund des Zulassungsstatus von Pixantron und seiner vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapien keine relevanten Daten für eine Nutzenbewertung von Pixantron im Dossier vorgelegt wurden bzw. keine Untersuchungen hinsichtlich der Gleichwertigkeit der in dem Dossier enthaltenen Studien inklusive der jeweiligen Komparatoren durchgeführt wurden, die eine Verwertung dieser Studien für die entsprechende Forschungsfrage ermöglichte hätten. Daraus leitet das IQWiG ab, dass sich kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapien ergibt.</p> <p>Das IQWiG hält fest, dass die vom Hersteller eingereichten Studien PIX301 (randomisiert-kontrollierte Studie) und PIX203 (randomisiert-kontrollierte Studie) mit den jeweiligen für die Fragestellung relevanten Subpopulationen nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind. Als Gründe hierfür trägt das IQWiG vor, dass (i) entweder die Patienten des Kontrollarms sowohl der gesamten Studie (PIX301) als auch der relevanten Subpopulationen zum weitaus überwiegenden Teil nicht mit dem in Deutsch-</p>	Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>land gültigen Zulassungsstatus entsprechend behandelt wurden bzw. (ii) vom Hersteller keine nicht zulassungsgemäße Behandlung mit einer Behandlung innerhalb der Zulassung als hinreichend vergleichbar gezeigt wurde und (iii) die in der Studie (PIX203) untersuchte Population sich insbesondere aufgrund der fehlenden Vortherapien maßgeblich von den Patienten in der Zielpopulation unterscheidet. Darüber hinaus wurde Pixantron laut IQWiG in dieser Studie entgegen dem zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit anderen Chemotherapeutika gegeben. Ferner ist nach Auffassung des IQWiG die vom Hersteller erfolgte Gegenüberstellung von Fachinformationen für die Nutzenbewertung nicht relevant, da hierdurch keine Effekte gezeigt werden können.</p> <p>Dazu gilt es nach Auffassung des vfa festzuhalten, dass Zulassungsstudien und auch anschließende Studien im weiteren Verlauf des Lebenszyklus eines Arzneimittels, die oft international angelegt sind, nicht immer dem nationalen Zulassungsstatus bzw. Versorgungskontext der jeweiligen Länder folgen können, also den Zulassungsstatus in Deutschland eins zu eins wiedergeben können. Insbesondere in der Onkologie, wo klinische Studien in der stationären Versorgung vor allem in fortgeschrittener Linie (hier handelt es sich um ein Arzneimittel in der dritten bzw. vierten Therapielinie) oft experimentell, im Sinne innovativer, von der Zulassung auch abweichender, Anwendung hinsichtlich der jeweiligen Therapieschemata eingesetzt werden. Ferner ist in den onkologischen Leitlinien durchaus auch eine Anwendung in Abweichung vom Zulassungsstatus empfohlen, da dieser oft den</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>experimentellen Erkenntnissen aus weiteren klinischen Studien unter anderem aus formal-bürokratischen Gründen hinterherhinkt. Die Vorgehensweise des IQWiG ist somit nach Auffassung des vfa zu hinterfragen: Eine faire Nutzenbewertung sollte vorhandene Evidenz aus methodisch hochwertigen Studien (RCTs) nicht einfach übergehen können. Dies entspricht auch in keinster Weise den Maximen und dem Ansatz der Evidenz-basierten Medizin. Hiernach gilt es, die beste verfügbare Evidenz in die Bewertung der untersuchten Intervention einfließen zu lassen. Nach Auffassung des vfa ist in solchen Konstellationen, in welchen der Zulassungsstatus potenzieller Komparatoren (zweckmäßiger Vergleichstherapien) der realen Versorgung nicht mehr entspricht, da er veraltet oder überholt ist, erst durch eine detaillierte Berücksichtigung der eingereichten Studien eine Aussage zur vorliegenden Evidenz hinsichtlich eines Zusatznutzens für die zu bewertende Substanz bzw. Kombination möglich. Dies sollte auch bei einer nicht vorliegenden Aussage zur Gleichwertigkeit der Studienkomparatoren mit der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fall sein, da der Nachweis der Gleichwertigkeit nicht immer aus offensichtlichen Gründen zu führen sein wird. So könnte beispielsweise der Komparator nach seinem veralteten Zulassungsstatus evtl. nicht im Rahmen von klinischen Studien mit seiner in der realen Versorgung umgesetzten Anwendung verglichen worden sein. Das IQWiG ist aber aufgrund der starren Vorgaben zur Berücksichtigung des deutschen Zulassungsstatus inklusive der zugelassenen Dosierungen bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht einen im Sinne der Evidenz-basierten Medizin</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zielführenden Weg gegangen, der zumindest die Begutachtung der im Dossier enthaltenen Studien mit den entsprechenden Komparatoren bedingen würde. Nach Auffassung des vfa gilt es pragmatisch den Maximen der Evidenz-basierten Medizin folgend, die vorhandene Evidenz aus den vorgelegten Studien in die Betrachtung einzubinden. Ansonsten werden in onkologischen Indikationen oft Konstellationen eintreten, in welchen aus formalen Gründen, welche die reelle Versorgung nicht berücksichtigenden, keine Nutzenbewertung zielführend umzusetzen sein. Dies aber wäre eindeutig zulasten der betroffenen Patienten und würde das Risiko bergen, effektive Therapien in fatal verlaufenden Krankheitsbildern ohne klinische Rationale genau diesen betroffenen Patienten vorzuenthalten.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

1.7 Stellungnahme Prof. Dr. med. Mathias Rummel Uniklinikum Giessen und Marburg GmbH

Datum	22.03.2013
Stellungnahme zu	<i>Pixantron</i>
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Mathias Rummel Uniklinikum Giessen und Marburg GmbH



Justus-Liebig-Universität
Gießen

UNIVERSITÄTSKLINIKUM GIESSEN UND MARBURG GMBH



Philipps-Universität
Marburg

Universitätsklinikum Gießen

Medizin. Klinik und Poliklinik IV/V

Prof. Dr. med. Mathias Rummel

**Leiter Schwerpunkt Hämatologie
Klinikstraße 36, 35392 Gießen**

email: mathias.rummel@innere.med.uni-giessen.de

An den

Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)

Per email: nutzenbewertung35a@g-ba.de

	☎ ☎
Sekretariat	0641 / 985- 42651 - 42659
Ambulanz	- 57050 - 57059
Tagesklinik	- 57080 - 57089
Privatsprechstunde	- 42651 - 42659
Station 4.2	- 51420 - 51429
Studiensekretariat	- 42600 - 42609

Gießen, 22. März 2013

Betr.: Stellungnahme - Pixantron (Pixuvri®) - 2012-12-01-D-044

Ich wurde darum gebeten, zu Pixantron eine klinische Stellungnahme abzugeben.

Pixantron ist für die Behandlung von mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-Lymphomen zugelassen. Pixantron stellt damit eine therapeutische Option dar, wenn diese aggressive Erkrankung erneut bei Patienten rezidiert, bei denen zwei oder drei (oder noch mehr) vorherige Chemotherapien nicht ausreichend gewirkt haben.

In dieser klinischen Situation sind die therapeutischen Möglichkeiten sehr limitiert, insbesondere gibt es keine zugelassenen Chemotherapeutika bzw. Medikamente für diese Krankheitssituation. Wenn Ärzte in dieser palliativen Situation doch noch therapieren wollen, bzw. Patienten einen hohen Leidensdruck haben und einen starken Therapiewunsch haben, so werden Substanzen eingesetzt, für die es keinen Zulassungsstatus und so gut wie keine Evidenz aus klinischen Studien gibt.

Die aktuellen ESMO guidelines aus dem Jahr 2012 (Tilly & Dreyling. Ann Oncol 2012;23(Suppl 7):vii78) beschreiben die Situation der fehlenden Behandlungsmöglichkeiten und empfehlen bei einem Rezidiv (>2 relapse/progress): "Clinical trials with novel drugs" oder "Palliative care".

In der täglichen Praxis kommen unterschiedliche Therapieversuche zum Einsatz, so z.B. Gemcitabin, Oxaliplatin, Bendamustin, Etoposid, Bleomycin, oder Vinca-Alkaloide (z.B. Vinorelbin). Für diese Substanzen gibt es entweder gar keine Daten aus Studien oder nur Ergebnisse aus kleineren Phase-II Studien. So basiert z.B. die Evidenz für den in Deutschland häufigen Einsatz von Gemcitabin auf einer Phase-II Studie mit 30 Patienten, in der im Jahr 1999 eine Ansprechrate von 20% beschrieben worden ist (Fossa et al., J Clin Oncol 1999; 17: 3786-3792).

Der Hinweis des IQWiG (Dossierbewertung A12-17 Version 1.0, Pixantron – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, vom 27.02.2013, Seite 3), dass "Für 4 der 7 gemäß Studienprotokoll der Studie PIX301 möglichen Vergleichstherapien umfasst das in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiet auch NHL (Etoposid, Ifosfamid, Mitoxantron und Rituximab)" ist meiner Prüfung gemäß nicht korrekt bzw. erläuterungsbedürftig:

Etoposid (Vepesid) ist explizit als Monotherapie nicht zugelassen. Der Zulassungstext beschreibt die Anwendung von Etoposid bei NHL explizit nur in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Präparaten.

Ifosfamid ist bei NHL auch nur "Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen" zugelassen.

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Amtsgericht Gießen HRB-Nr. 6384
http://www.ukgm.de

Geschäftsführung
Martin Menger (Vors.)
Prof. Dr. Werner Seeger (stv. Vors.)
Dr. Holger Thiemann

Dr. Christiane Hinck-Kneip
Prof. Dr. Jochen A. Werner
Dr. Günther Weiß

Aufsichtsratsvorsitzender
Dr. Dr. Martin Siebert

Mitoxantron ist nur in der Kombinationstherapie von intermediären und hochmalignen Non-Hodgkin Lymphomen zugelassen und ist explizit nicht als Monotherapie zugelassen, und kommt auch so auch in der täglichen Routine in Deutschland meiner Erfahrung nach nicht (bzw. kaum) zum Einsatz.

Rituximab ist als Monotherapie explizit nicht zugelassen, sondern nur zur "Behandlung von Patienten mit einem CD20 positiven diffusen grosszelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (DLBCL) in Kombination mit Standard-CHOP (8 Zyklen Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)".

In der Dossierbewertung A12-17 Version 1.0, Pixantron – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, vom 27.02.2013, des IQWiG steht in diesem Kontext zu diesem Punkt auf Seite 4 weiter, dass "*Lediglich 2 dieser 4 Wirkstoffe sind jedoch für eine Monotherapie bei NHL zugelassen (Mitoxantron und Rituximab). Rituximab wurde in der Studie PIX301 bei keinem Patienten eingesetzt, Mitoxantron nur bei insgesamt 4 Patienten in der Gesamtpopulation. Daraus folgt, dass die Patienten des Vergleichsarms, sowohl der gesamten Studie PIX301 als auch der oben beschriebenen Teilpopulation, zum weitaus überwiegenden Teil nicht dem in Deutschland gültigen Zulassungsstatus entsprechend behandelt wurden.*"

Diese Bewertung ist meines Erachtens nicht korrekt, denn durch meine Überprüfungen der jeweiligen Fachinformationen habe ich die oben beschriebenen Zulassungstexte recherchiert. Explizit sind weder Mitoxantron noch Rituximab als Monotherapie für die Behandlung von aggressiven/hochmalignen Non-Hodgkin Lymphomen (DLBCL) zugelassen.

Die Zulassungsstudie für Pixantron hat bekannter Maßen Limitationen und Schwächen, aber natürlich auch Stärken und Chancen. Sie bildet eine klinische Standardsituation ab, nämlich die Randomisierung innerhalb dieser schwer kranken Patientengruppe zwischen Pixantron und "doctor's choice", was letztendlich auch der Tatsache folgt, dass ja für diese weit fortgeschrittene Krankheitssituation keine zugelassenen Substanzen zur Verfügung stehen. Insofern erscheint die Begründung des IQWiG, dass die Vergleichsgruppe nicht so behandelt worden ist, wie es die Zulassung vorsehe, als eine nicht verständliche Argumentation.

Pixantron ist also - nach der erfolgten Zulassung durch die EMA - die derzeit einzige zugelassene Substanz für die Behandlung von mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-Lymphomen.

Die Zulassungsstudie PIX301 ist die einzige randomisierte Phase-III Studie, die jemals in dieser multipel rezidierten Krankheitskonstellation durchgeführt wurde. Die Patienten haben von der Therapie mit Pixantron im Vergleich zur Kontrollgruppe im Sinne eines besseren Ansprechens und einer längeren progressionsfreien Überlebenszeit profitiert.



Prof. Dr. med. Mathias Rummel
(Leiter Schwerpunkt Hämatologie)

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die Behandlung der Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphome sind zahlreiche Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen zugelassen. Für die Monotherapie sind die Wirkstoffe Trofosamid, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Mitoxantron und, unter Berücksichtigung des Krankheitsstadiums, Cyclophosphamid sowie für die Behandlung follikulärer Lymphome Grad III und IV der Wirkstoff Rituximab zugelassen. Für die Kombinationstherapie sind u.a. die Wirkstoffe Etoposid, Methotrexat, Bleomycin sowie Ifosfamid zugelassen.

In Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet – die Behandlung des mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphoms – wird, auf Basis relevanter Leitlinien in dieser Indikation, für die Dritt- oder Viertlinientherapie, in der man sich gemäß des Anwendungsgebietes befindet, keine eindeutige Empfehlung für einen der infrage kommenden Wirkstoffe oder Behandlungsregime gegeben; eine Stammzelltransplantation wird in der Dritt- und Viertlinientherapie bei refraktären oder rezidierten Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen nicht empfohlen. Vielmehr werden bei therapierefraktären Patienten individuelle Regime empfohlen. Diese Einschätzung wird auch durch die verfügbare Evidenz in der vorliegenden Indikation bestätigt.

Dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechend ist daher die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung, dass die entsprechenden Wirkstoffe für eine erneute Therapie infrage kommen, sowie des deutschen Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie zu betrachten.

Vergleichstherapie in der PIX301-Studie

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie ist die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, wobei insbesondere jene antineoplastischen Wirkstoffe Berücksichtigung finden sollen, die für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen sind. Hierbei kommt sowohl die Monotherapie als auch die Kombinationstherapie infrage. Demgegenüber wurde in der Kontrollgruppe der PIX301-Studie die Therapie patientenindividuell nach Wahl des Arztes bestimmt, jedoch wurde die Auswahlmöglichkeit des Arztes laut Studienprotokoll auf 7 Wirkstoffe eingeschränkt, die zudem ausschließlich als Monotherapie anzuwenden waren. Nach Auffassung des G-BA ist eine Einschränkung nur auf die Monotherapie, vor dem Hintergrund, dass es nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Therapiesituation keine Standardtherapie gibt und patientenindividuell auch die Kombinationstherapie eine Option darstellen kann, zu hinterfragen. Zudem sind einige der verwendeten Wirkstoffe explizit nur für die Kombinationstherapie zugelassen. Insgesamt sind von den 7 in der Kontrollgruppe der Studie verwendeten Wirkstoffen lediglich 2 für die in der Studie praktizierte Anwendung in Deutschland zugelassen.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. April 2013
von 13.10 Uhr bis 14.45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **CTi Life Sciences Ltd.:**

Herr Dr. Bianco
Herr Prof. Dr. Singer
Frau Dr. Kothny
Herr Dr. Volmer
Frau Drösser (Dolmetscher)
Herr Bentürk (Dolmetscher)

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Pharma GmbH:**

Herr Dr. Erdmann
Herr Dr. Johannes

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Schmitz

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Dintsios

Angemeldeter Teilnehmer für die **Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz:**

Herr Dr. Heß

Beginn der Anhörung: 13.10 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren hier bei uns im Gemeinsamen Bundesausschuss. Wir haben es heute mit einer frühen Nutzenbewertung von Pixantron zu tun.

Ausgangspunkt für die heutige mündliche Anhörung und für das schriftliche Stellungnahmeverfahren ist eine Nutzenbewertung des IQWiG vom 27.02.2013. Im Wesentlichen kommt das IQWiG in dieser Nutzenbewertung zu dem Ergebnis, dass es für Pixantron keinen Beleg für einen Zusatznutzen zu der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie gebe, weil, so das IQWiG, für die Nutzenbewertung keine relevanten Daten zum Vergleich von Pixantron mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt worden seien. Daneben gibt es noch eine Reihe von Fragen, über die wir sprechen müssen, die die Patientengruppen und die Therapiekosten betreffen.

Der pharmazeutische Unternehmer und andere Stellungnehmer treten der Stellungnahme des IQWiG vom 27.02.2013 entgegen und sagen, dass in der Bewertung, die das IQWiG vorgenommen hat, die Besonderheiten der bedingten Zulassung nicht berücksichtigt worden seien. Weiter wird vorgetragen – das ist aus meiner Sicht ein sehr gravierender Vortrag –, dass der Therapieansatz der zweckmäßigen Vergleichstherapie, den der Gemeinsame Bundesausschuss festgelegt hat, nicht zweckmäßig sei und teilweise zu nicht leitliniengerechten Einschränkungen der Therapien führe. Dann wird weiter vorgetragen, dass verschiedene Off-Label-Anwendungen leitlinienkonform seien und dass diese Leitlinienkonformität letztlich auch in Form von Erstattungsfähigkeit durch die GKV akzeptiert worden sei. Das sind wichtige inhaltliche, wichtige fachliche Fragen, die heute hier im mündlichen Stellungnahmeverfahren, in der mündlichen Anhörung vertieft werden sollen und vertieft werden müssen.

Wir führen heute wie üblich Wortprotokoll in der Anhörung, sodass ich Sie bitten möchte, wenn Sie sich nachher zu Wort melden, jeweils den Namen und die Institution bzw. die Firma oder das Unternehmen zu nennen, für das Sie sprechen.

Ich kann heute hier bei uns in der Anhörung begrüßen: Herrn Dr. Bianco, Herrn Professor Singer, Frau Dr. Kothny und Herrn Dr. Volmer von CTi Life Sciences, Herrn Dr. Erdmann und Herrn Dr. Johannes von medac Pharma, Herrn Professor Schmitz von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Dintsios vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Herrn Dr. Heß von der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz sowie Frau Drösser und Herrn Bentürk als Dolmetscher, damit wir die heutige Anhörung fließend und ohne Zwischenübersetzungen abwickeln können.

Stellungnahmen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens, die allesamt fristgerecht eingegangen sind, haben abgegeben zum einen Herr Privatdozent Dr. Heß, den ich eben hier schon begrüßt hatte, dann Herr Professor Schmitz, Herr Professor Hübel, dann die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, dann der pharmazeutische Unternehmer CTi Life Sciences, der vfa und Herr Professor Rummel vom Uniklinikum Gießen und Marburg.

Mein Anliegen wäre, dass wir in der heutigen Anhörung nicht den gesamten Inhalt der umfangreichen schriftlichen Stellungnahmen vortragen, sondern uns auf die wesentlichen Punkte beschränken; denn es ist weder zielführend noch ergötzlich, wenn wir uns gegenseitig hier die Stellungnahmen vorlesen. Vielmehr sollten wir die Punkte diskutieren, die fachlich interessant sind: Was ist das Wesen einer bedingten Zulassung? Welche Evidenz ist im Nachgang zu einer bedingten Zulassung zu fordern? Ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine zielführende Option, oder ist sie keine Alternative? In einem zweiten Durchgang sollten wir die Fragen der Patientengruppen und Therapiekosten noch einmal kurz beleuchten, wobei für mich die inhaltlichen Fragen heute im Vordergrund stehen sollten.

Ich würde vorschlagen, dass wir mit CTi Life Sciences beginnen. – Bitte schön, Herr Bianco, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Bianco (CTi Life Sciences) (Konsekutivübersetzung durch Herrn Bentürk):

Meine Damen und Herren! Mein Name ist James Bianco. Ich bin Arzt, Onkologe, und Geschäftsführender Vorsitzender der Cell Therapeutics, Inc., CTi. Mir ist bewusst, dass die offizielle Sprache in dieser Anhörung Deutsch ist, und ich möchte mich dafür entschuldigen, deutsch nicht gut genug zu sprechen, um dem Prozedere direkt folgen zu können. Bevor ich jetzt das Wort an meine Kollegen weitergebe, die in Deutsch fortfahren werden, möchte ich meine persönliche Dankbarkeit ausdrücken für die Möglichkeit, hier die Vorzüge von Pixantron zu diskutieren. Es handelt sich um den ersten anerkannten Wirkstoff für die dritte oder vierte Therapielinie für Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin B-Zell-Lymphom. Die EMA hat Pixantron eine bedingte Marktzulassung gewährt, und zwar aufgrund der bedeutenden klinischen Vorzüge, die in der einzigen randomisierten klinischen Studie für diese Patientenpopulation demonstriert worden sind, und auch aufgrund der deutlich bestehenden medizinischen Unterversorgung hinsichtlich effektiver Wirkstoffe für Patienten, die nach einer Zweitlinientherapie einen Rückfall erleiden.

Vor der Zulassung von Pixantron durch die EMA gab es keinen Behandlungsstandard für entsprechende Patienten in Deutschland oder Europa. Die Ärzte haben entweder toxische Behandlungsregime mit verschiedenartigen und vielfältigen Wirkstoffen verwendet, die es häufig erforderlich machten, die Patienten zu hospitalisieren, oder es wurden teure Wirkstoffe, die nicht für diese Indikation zugelassen waren, verwendet. Sie werden von Experten in der Lymphomtherapie wahrscheinlich hören, dass Pixantron bei diesen Patienten eine Ansprache hinsichtlich der Tumorreaktionen zeigt und auch eine Kontrolle des Krankheitsfortschrittes ermöglicht, die mit den vorher erhältlichen Wirkstoffen nicht möglich war.

Lassen Sie mich meinen Kollegen zu meiner Linken vorstellen: Professor Jack Singer ist unser Global Head of Medical Affairs and Translational Medicine. Dr. Singer und ich waren Teil des Teams von Professor E. Donnall Thomas für die Knochenmarktransplantation. Hier wurden Pionierleistungen im Bereich der Stammzellentransplantation erbracht, für die Professor Thomas im Jahr 1990 den Nobelpreis erhielt. Bei uns sind außerdem Frau Dr. Gabriele Kothny, unsere Landesmanagerin für Deutschland, und Dr. Tim Volmer, der uns bei der Vorbereitung für dieses Treffen heute geholfen hat. Einer von beiden wird jetzt in Deutsch fortfahren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Bitte schön.

Frau Dr. Kothny (CTi Life Sciences): Ich bin Geschäftsführerin Deutschland/Österreich für CTi. Ich würde das gerne noch einmal aus unserer Sicht zusammenfassen. Mit Pixuvri® haben wir die einzige Phase III für diese stark vorbehandelte Patientengruppe. Es gibt bisher keine andere Phase III weltweit für diese Patienten.

In dieser Studie zeigen wir eine für eine Monosubstanz noch nie dagewesene Ansprechrate: Komplett-Response-Rate von 28 Prozent vs. 4,1 Prozent in der Kontrollgruppe; das entspricht den Daten, die man bis jetzt nach den Ergebnissen von fast zwei Studien lesen kann. Wichtiger noch, diese Komplett-Response-Raten sind langanhaltend. Im Durchschnitt hatten wir eine Dauer von 9,6 Monaten vs. 4 Monaten im Vergleichsarm oder von Patienten, die nicht in eine komplette Remission gekommen sind. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass wir hier von Patienten reden, die eine durchschnittliche Überlebenserwartung von 3 Monaten hatten. Zwei Jahre nach Ende der Studie lebten noch 63 Prozent der Patienten, die eine komplette Remission durch Pixantron erreicht hatten. Auch dieses Ergebnis hat es bis jetzt, glaube ich, noch nicht gegeben. In Bezug auf das Gesamtüberleben wurde in dieser Studie eine 21-prozentige Reduzierung des Sterblichkeitsrisikos gezeigt. Diese Daten sind nicht statistisch signifikant. Die Studie war auch nicht dafür gepowert.

Zusammenfassend glaube ich, aus dieser Studie, die die einzige Studie mit wirklich sehr schwer vorbehandelten Patienten ist, ableiten zu können, dass das einen klaren Nutzen für die Patienten darstellt. Das wurde auch von der EMA im Conditional Approval beschrieben. Dieser sagt aus, dass hier ein klarer Nutzen vor dem Risiko für Patienten vorliegt und dass damit eine Lücke in der Versorgung von Patienten geschlossen wird, für die es bisher noch keine Behandlung gibt, und man deshalb die Substanz für die Patienten so schnell wie möglich zugänglich machen wollte. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Gibt es weiteren Wunsch nach Vortrag, oder sollen wir die erste Fragerunde eröffnen? – Okay, dann meine Frage an die Bänke, an das IQWiG: Gibt es Fragen zu dem, was wir gehört haben? – Herr Lack, bitte schön.

Herr Lack: Ich habe Fragen zu der Studie PIX301. Für diese waren ja deutlich mehr Patienten vorgesehen, wie man lesen konnte. Sie haben sie dann aber nach einer langwierigen Einschreibe- bzw. Rekrutierungsphase mit 140 Patienten durchgeführt. Sie stellen nun dar, dass das neue Medikament, das Pixantron, einen sehr großen Vorteil hat. Die Daten sind für mich jetzt nicht so deutlich. Die Rationale für den Vergleichsarm erschließt sich mir nicht auf Anhieb. Warum haben Sie sieben Substanzen im Protokoll vorgegeben und diese sieben Substanzen vom Prüfarzt als Monotherapie im Vergleich zum Pixantron einsetzen lassen? Aus meiner heutigen Sicht war das ja auch damals wahrscheinlich schon nicht zwingend die Therapie der Wahl für Patienten in dieser Indikation.

Herr Dr. Volmer (CTi Life Sciences): Es ist so, dass weltweit 160 Studienzentren initiiert wurden. 2004 gab es übrigens wie heute keine Evidenz, dass eine Mehrfachtherapie, also ein Kombinationsschema, in dieser Indikation eine bessere Wirksamkeit hat. Das war 2004, als das mit der FDA diskutiert wurde – so ist es in den amerikanischen Leitlinien immer noch vorgesehen – und man sich aufgrund der Reduktion der Toxizität für eine Monotherapie entschieden hat.

Sie sprachen von sieben; mit Rituximab kam eine achte hinzu. Erst im Verlauf der Studien wurde es durch ein Amendement in das Studienprotokoll aufgenommen. – Jack, vielleicht willst du dazu noch ergänzend etwas sagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Mister Singer, bitte.

Herr Prof. Dr. Singer (CTi Life Sciences) (Konsektivübersetzung durch Herrn Dr. Volmer): Zu dem Zeitpunkt, als die Patienten behandelt werden sollten, haben sie schon in vorherigen Multi-Drug-Regiments, also in Kombinationstherapien, im Wesentlichen die Wirkstoffe bekommen, die jetzt noch für eine Kombinationstherapie zur Verfügung stehen würden. Weil sie darauf entweder nicht reagiert haben oder einen Rückfall gezeigt haben, galten sie zu dem Zeitpunkt als nicht therapierbar; auch eine Stammzelltransplantation war nicht möglich, weil sie keinen Response hatten. Es gab zu dem Zeitpunkt zu jeder dieser Monotherapien, die ausgesucht worden waren, eine Studie, in der zumindest aus dem Nichtvergleichsarm eine gewisse Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte, und die Experten und die FDA haben dann diese Liste in Abstimmung erzeugt, die als Arztauswahl abhängig von der patientenindividuellen Vorbehandlung dem Arzt in der Studie zur Verfügung gestellt werden konnte, damit zumindest ein Therapieversuch unternommen werden konnte.

Kurz zusammengefasst: Wir haben noch einmal eine patientenindividuelle Analyse vorgelegt, und es war klar, dass die Therapieregime aus der Arzneimittelklasse oder mit dem Arzneimittel selbst schon bei dem entsprechenden Patienten versagt haben. Insofern wäre es medizinisch nicht richtig gewesen, die gleichen Regime noch einmal in einem Multi-Drug-Regiment zur Verfügung zu stellen. Das war die Meinung der Zulassungsbehörden zu dem Zeitpunkt.

Keine Studie, auch als Kombinationstherapie, hat bisher diese Complete-Response-Raten gezeigt, die jetzt dargestellt wurden, und keine Studie konnte darstellen, dass die gleiche Wirksamkeit in dieser Patientenpopulation erreicht werden konnte – immer dritte, vierte Linie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Lack, beantwortet das Ihre Frage, oder haben Sie noch eine Nachfrage?

Herr Lack: Eine kurze Nachfrage. Warum gab es die Einschränkung auf diese sieben Monosubstanzen? In der Praxis wird doch offensichtlich etwas anderes getan. Wenn ich es richtig gelesen habe, ist es doch so, dass Sie die Studien nur mit 140 Patienten durchführen konnten, weil Sie nicht genug Patienten gefunden hatten, deren Prüfarzt bereit war, ihnen lediglich eine Monotherapie anzubieten. Das wurde ja offensichtlich gegenüber der FDA bestätigt, wenn das IQWiG an dieser Stelle richtig zitiert hat. Wieso hat man das dann überhaupt auf sieben Monosubstanzen eingeschränkt und nicht die Wahl der Vergleichstherapie dem Prüfarzt komplett freigegeben, indem man Best Standard of Care oder Ähnliches festgelegt hätte, also es gegenüber dem geprüft, was der Arzt im konkreten Fall als bestmögliche Therapie angesehen hätte? Warum wurde denn diese aus meiner Sicht unnötige Einschränkung auf eine Monotherapie aus sieben definierten Substanzen vorgenommen?

Frau Dr. Kothny (CTi Life Sciences): Das ist ein bisschen vielschichtiger, denke ich. Erstens gibt es ja keinen Standard of Care für diese Patienten; das ist vorhin auch schon gesagt worden. Es gibt keine Daten dafür. Was gemacht wird, ist einfach ärztliche Praxis.

Man hat natürlich versucht, zu schauen, zu welchen Substanzen es überhaupt Daten gibt. Und da hat man eben diese sieben Substanzen gefunden. Man möchte ja schon Patienten mit einer so schweren Erkrankung mit wirksamen Substanzen behandeln. Man hat sich aufgrund der Datenlage, die Phase II ist, darauf geeinigt, dass eben diese sieben Substanzen die Substanzen sind, die das Spektrum abdecken und bei denen man zumindest eine gewisse Aktivität hat, die man den Patienten im Kontrollarm anbieten kann. Ich glaube, die Antwort auf die Frage, warum man keine Kombination gemacht hat, ist ganz klar: Es gibt auch hier keine Effizienzdaten, dass Kombination besser ist als Mono. Kombination bedeutet immer mehr Toxizität für die Patienten, und die FDA wollte einen Vergleich Monotherapie gegen Monotherapie, um die Effektivität zu sehen.

Zur Frage, warum schlecht rekrutiert wurde, will ich nachher gerne noch einmal an Professor Schmitz das Wort geben, um darzustellen, wie die Erfahrung in Deutschland mit Rekrutierung für Studien ist. Ich glaube, das ist immer ein Problem, vor allem in den späten Linien. Und genau, wie Sie gesagt haben, ist es hier auch eine Mindset-Änderung: Man hat einer Monosubstanz, von der man aktuell sieht, dass sie genauso schlecht ist wie die Kombination, nämlich ein verhältnismäßig schlechtes Ansprechen hat, einfach nicht zugetraut, dass man dann wirklich solche Daten hat. Und ich glaube, das ist die Rationale, warum viele gezögert haben, ganz zu schweigen davon, dass wir eben schon in einem sehr späten Stadium sind, wo die Patienten auch sehr verteilt und gar nicht mehr für klinische Studien zugänglich sind. Ich weiß nicht, ob Professor Schmitz vielleicht aus seiner Erfahrung aus der deutschen Lymphom-Gruppe noch etwas dazu sagen kann, wie Studien so rekrutieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie an der Stelle, Herr Schmitz, oder später? – Bitte.

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Die Studie, die diskutiert wird, ist ja eine randomisierte Phase-III-Studie, wie korrekt zitiert wurde. Es gab bisher keine Studie in diesem Segment, also bei Patienten mit weit fortgeschrittenen Lymphomen. Es wird, je weiter fortgeschritten so eine Erkrankung ist, immer schwieriger, Patienten in Studien zu behandeln. Das ist so, weil natürlich die persönliche Historie der Patienten dann auch sehr variiert. Das veranlasst dann eben auch die Kollegen, eine spezielle Meinung zu entwickeln, was für ihre Patienten in dieser speziellen Situation die richtige Therapie ist. Und das kann eben sehr verschieden sein.

Zu der Frage, warum jetzt diese Vergleichstherapie gewählt wurde, muss man sagen: International prallen da zwei Philosophien aufeinander. Die eine Philosophie ist: Sie müssen definieren, was die beste Therapie ist. Und gegen diese beste Therapie, die Sie vorher definiert haben, prüfen Sie die neue Substanz. – Das ist hier sehr schwierig, weil es eben keine definierte beste Therapie gibt. Deswegen – das ist für diese Substanz nicht singulär, sondern das gibt es zunehmend – stellt man denjenigen Ärzten, die an Studien teilnehmen, halt frei, für ihre Patienten – dass Patienten an den Studien teilnehmen, ist ja das Wichtigste – die Therapie zu nehmen, die sie in ihrem Zentrum für die korrekte, für die beste Therapie halten. Und dann gibt es halt verschiedene Therapien – in diesem Fall waren es eben sieben oder acht –, womit man dann die Zentren, die an den Studien teilgenommen haben, abdecken konnte, und dann vergleicht man gegen diese Substanz. Wie gesagt, das ist eine

andere Philosophie. Die kann man genauso kritisieren wie die vorherige. Ich glaube aber, in dieser Situation war fast nichts anderes möglich, weil man sich wohl nicht auf eine korrekte Vergleichstherapie hätte einigen können. Ich bin sehr skeptisch, ob es möglich gewesen wäre, zwischen den vielen Ländern, aus denen ja Zentren an dieser Studie teilgenommen haben, einen Konsens herzustellen. Deswegen ist, glaube ich, der Ansatz in diesem Bereich schon vernünftig gewählt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr LangHeinrich direkt dazu, dann Frau Wieseler vom IQWiG.

Herr Dr. LangHeinrich: Werden die Patienten in den Zentren, in denen sie behandelt werden – jetzt unabhängig von der Studie –, primär mit einer Monotherapie oder mit einer Kombinationstherapie behandelt? Was ist bei uns das vorherrschende Regime?

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Die korrekte Antwort lautet: Wir wissen es nicht. Die First-Line- und die Second-Line-Therapie sind zwar noch in irgendeiner Form reguliert; da gibt es natürlich auch entsprechende Gremien, wie die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie oder die europäischen Gremien, wo das dann sozusagen auch als Richtlinie publiziert wird. Für die Situation, in der diese Studie durchgeführt worden ist, gibt es nichts oder sehr, sehr wenig. Die Antwort auf die Frage, ob Sie dann eine Therapie aus mehreren Substanzen oder nur einer Substanz wählen, fällt, glaube ich, sehr individuell aus und hängt von folgenden Faktoren ab: Wie alt ist der Patient? In welcher Situation ist er? Behandeln Sie den Patienten im Wesentlichen in einer palliativen Situation? Wollen Sie, weil der Patient jung ist, ihn zum Beispiel unbedingt noch zu einer Transplantation bringen? – Ich würde, um es vorsichtig zu formulieren, sagen: Zumindest gibt es Patienten, bei denen eine Monotherapie medizinisch nicht falsch ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das bedeutet aber im Umkehrschluss, dass eine Beschränkung auf sieben verschiedene Monotherapien im Einzelfall sicherlich richtig sein kann, aber auch nicht unbedingt das Mittel der Wahl ist. Oder wie muss ich das als Jurist – ich bin kein Mediziner – verstehen?

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Man würde in Deutschland – die Studie wurde ja, wie gesagt, in vielen Ländern, nicht nur in Deutschland, durchgeführt – möglicherweise auch andere Substanzen, andere Kombinationen wählen. Aber wir reden ja hier auch über Evidenzen. Niemand kann sagen, dass für die Substanz X, die zusätzlich gegeben worden wäre, oder für die Kombination XYZ die Ergebnisse besser gewesen wären. Das kann man vermuten, aber man kann es nicht wissen, weil es diese Studie nicht gibt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist klar. – Sie wollten noch ergänzen?

Herr Dr. Volmer (CTi Life Sciences): Ja, ich würde es gerne noch ergänzen. Die Frage, die ja auch im Dossier dargestellt wurde, dass 90 Prozent der Behandlungen in Deutschland tatsächlich anders stattfinden, wirft ja die neue Frage auf: Sind denn diese anderen Therapien eigentlich zulassungskonform? Wir wissen, dass eines der aktivsten Regime, nämlich das DHAP-Regime, auch nicht zulassungskonform ist. Insofern wären wir, selbst wenn sie jetzt ein Kombinationsschema angeboten hätten, noch in der gleichen Situation und würden diskutieren, ob denn ein nichtzulassungskonformes Regime Vergleichstherapie sein könnte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Zunächst einmal ist uns allen hier klar, dass es eine sehr schwierige Fragestellung ist, was bei der Behandlung der Patienten in dieser Situation die geeignete Therapie ist. Nichtsdestotrotz müssen wir, glaube ich, aber die Fragen, die wir hier diskutieren, in zwei Teilfragestellungen aufteilen.

Das eine ist die Frage: Haben die Patienten in dieser Studie individuell tatsächlich die sinnvollste Therapie erhalten, oder war es durch die Einschränkung des Studienprotokolls nicht für alle Patienten möglich, die sinnvollste Therapie zu erhalten? Ist es deshalb auch in dieser Studie zu einer Einschränkung auf ein ganz bestimmtes Patientenklientel gekommen?

Die zweite Frage, die aus meiner Sicht aber getrennt zu betrachten wäre, ist: Sind die Ergebnisse aus einer Studie – wenn es sie denn gibt –, in der Patienten individuell mit der nach unserem Erkenntnisstand besten Therapie behandelt worden sind, dann auf die Fragestellung der Nutzenbewertung zu übertragen? Wir haben das in unserer Bewertung ja folgendermaßen bezeichnet: Wäre eine gegebenenfalls außerhalb der Zulassung durchgeführte Behandlung anwendbar auf die Situation innerhalb der Zulassung, die hier die Fragestellung des G-BA darstellt?

Vielleicht noch einmal zu der ersten Frage. Daran, ob die Patienten, wenn sie studienprotokollkonform behandelt sind, die individuell beste Therapie erhalten, scheint es ja Zweifel zu geben. Oder, ich drücke es einmal anders aus: Wäre für alle Patienten in dieser Situation eine Therapie gemäß Studienprotokoll möglich gewesen? Da scheint es ja Einschränkungen zu geben aufgrund der Tatsache, dass das Studienprotokoll die mögliche Therapie auf die Monotherapie eingeschränkt hat. Sie haben auf der einen Seite eine Komponente von Arztauswahl in dem Protokoll – patientenindividuelle Auswahl der Therapie durch den Arzt –, aber gleichzeitig schränken Sie diese Auswahl ein, indem Sie sie auf eine Monotherapie beschränken. Die zweckmäßige Vergleichstherapie, die der G-BA festgelegt hat, wäre eine durch den Arzt patientenindividuell ausgewählte Therapie als Mono- oder Kombitherapie gewesen. Unzweifelhaft ist ja, dass für diese Patientengruppen auch Kombitherapien mögliche Therapieoptionen darstellen.

Dass die Monotherapie an sich als zu starke Einschränkung empfunden wurde, sehen wir an drei Punkten. Ein erster Punkt – dieser ist schon von Herrn Lack angesprochen worden – ist: In der Diskussion mit der FDA um die schwache Rekrutierung der Studie haben Sie ja selbst angegeben, dass die Zentren die Rückmeldung gegeben haben, dass sie einen Teil ihrer Patienten nicht auf eine Monotherapie randomisieren wollen. Ein zweiter Punkt, der grundsätzlich gegen die Eignung der Monotherapie spricht, ist, dass die Patienten, die die Studie beim Durchlaufen abgebrochen haben, in einem hohen Maße nach der Studie mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden. Und ein dritter Punkt ist sicherlich, dass Ihre Befragung von deutschen Ärzten für diese Patientenpopulation ergeben hat – darauf haben Sie ja selbst schon hingewiesen –, dass die Ärzte primär oder auch mit einer Kombinationstherapie behandeln würden.

Ich glaube, wir haben hier nach wie vor das Problem, dass die Einschränkung auf eine Monotherapie, die Sie vorgenommen haben, ein Problem darstellt hinsichtlich nicht ausreichender Evidenz für den Vergleich Ihres Präparates mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Eine Antwort auf die zweite Frage: „Inwieweit ist diese Evidenz, wenn sie außerhalb des Zulassungsstatus gewonnen wurde, dann auf die Situation in der Zulassung anwendbar?“, ist dadurch nur noch eingeschränkt möglich, weil Sie in Ihrer Studie nur einen Teil der möglichen Evidenz überhaupt generiert haben.

Herr Dr. Volmer (CTi Life Sciences): Ich versuche zu antworten – zur Rekrutierung sagt sicher gleich der Kollege Jack Singer noch etwas –: Dass es nicht so einfach ist, in dieser Therapiesituation die beste Therapie festzulegen, auch in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden, darauf haben wir, wie ich glaube, auch aufmerksam gemacht. Ganz wichtig ist – das möchte ich auch noch einmal betonen –: Eine konditionale Zulassung ist nicht irgendwie eine schlechte Zulassung. Eine konditionale Zulassung ist etwas, wo man sagen muss: Die EMA hat es trotzdem zugelassen, obwohl sie erkannt hatte, dass noch Daten fehlen. Und die Frage ist ja dann eigentlich, warum sie es trotzdem zugelassen hat, obwohl sie ja schon gesehen hat, dass Daten fehlen. Daten fehlen, und das ist die Auflage, aus einer Kombinationsstudie. Da hat man das genommen, was nach Auffassung der EMA die beste Therapie ist, nämlich Rituximab/Gemcitabin. Aber auch das wäre eine Therapie, die sich der G-BA nicht anschauen würde. Mit den Zulassungsbehörden die beste Therapie abzustimmen, war also nicht einfach. Darauf hat Professor Schmitz ja auch aufmerksam gemacht.

Ich glaube, es gibt keine Evidenz. Auch gibt es – in dem Beratungsgespräch haben wir schon darauf aufmerksam gemacht – keine anderen Studien, womit man indirekte Vergleiche hätte erzeugen können. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse ist also ein wichtiger Punkt, aber es ist mit den Studiendaten aus anderen Studien einfach nicht abbildbar. Insofern ist diese Studie die beste Studie, die in dieser Patientenpopulation existiert.

Vielleicht können Sie, Jack Singer, noch etwas zur Frage der Patientenrekrutierung sagen.

Herr Prof. Dr. Singer (CTi Life Sciences) (Konsekutivübersetzung durch Herrn Bentürk): Lassen Sie mich bitte zu dem, was Herr Dr. Volmer gesagt hat, hinzufügen, dass die Patienten in unserer Studie im Durchschnitt schon drei vorherige Behandlungen mit Kombinationstherapien hatten und diese bei ihnen fehlgeschlagen sind. Die meisten sind nach der letzten Kombinationstherapie in einen rezidivierenden Status zurückgefallen. Wenn sie denn auf eine Kombinationstherapie mit mehreren Wirkstoffen angesprochen hätten, hätten sie dann nicht vielleicht auch auf eine dieser drei vorab durchlaufenden Therapien angesprochen? Die Tatsache, dass die Patienten so ausgewählt worden sind, liegt eben zum Teil auch daran, dass über diese schon angewendeten Kombinationstherapien hinaus kein Therapiestandard in der Form für diese Patientengruppe besteht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte weitermachen? – Sie hatten sich gemeldet, Herr Schmitz.

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Völlig unabhängig von der Diskussion über diese Substanz muss man natürlich sagen: Wenn man jetzt der Argumentation folgt, dann würde man Kombinationstherapie gegen Pixantron testen. Das wirft natürlich wieder Fragen auf. Denn keine dieser Substanzen in der Kombinationstherapie wäre als einzelne mit großer Wahrscheinlichkeit so wirksam wie die Kombination. Das Problem, was zum Beispiel nach dem, was ich weiß, die FDA sieht, wenn sie solche Studien vorschlägt oder nicht vorschlägt, ist: Wenn Sie die Substanz Pixantron in diesem Falle kombinieren mit X oder Z, dann haben Sie natürlich am Ende das Problem, dass Sie wieder nicht wissen, wie viel der Remission in

diesem Fall anteilig auf die Substanz Pixantron oder auf eine andere Substanz zurückzuführen ist. Also, das ist, glaube ich, auch ein methodisches Problem, das einfach zeigt, dass die Diskussion nicht so einfach ist.

Auf einen zweiten Punkt, der noch nicht diskutiert worden ist, würde ich noch eingehen: Anthrazykline – die Substanz Pixantron ist ja ein Anthrazyklinderivat – sind ja Substanzen, die eine Kardiotoxizität haben. Normalerweise würde man erwarten, dass man bei diesen vorbehandelten Patienten wegen dieser Herztoxizitäten ein Anthrazyklin nicht mehr benutzen kann. Nun ist diese Substanz doch eben benutzt worden. Es gab, wenn Sie sich die Studiendaten genau ansehen, sehr, sehr wenige Evidenzen für weitere Kardiotoxizität. So ist meine Interpretation unter anderem, dass Sie mit dieser Substanz, einer wirksamen Substanz, die eben ohne weitere oder sehr wenig weiterer Kardiotoxizität einhergeht, die Patienten weiterbehandeln können. Ich glaube, das ist auch ein wichtiger Punkt, dass Sie halt eine Substanz aus einer Klasse von Substanzen haben, die in der First-Line-Therapie wirksam ist, die aber in der Dritt-, Viert- und Fünftlinientherapie normalerweise nicht mehr eingesetzt werden kann, weil die Patienten schon so viele dieser Medikamente bekommen haben, dass die Nebenwirkungen so schwerwiegend sind, dass man nicht mehr wagt, diese Substanz einzusetzen. Da ist hier eben auch ein gewisser Paradigmenwechsel durch diese Substanz entstanden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Wieseler direkt dazu.

Frau Dr. Wieseler: Herr Schmitz, wenn ich Sie richtig verstehe, sagen Sie: Eigentlich müsste man die Substanz Pixantron in der Monotherapie gegen eine Kombitherapie testen, weil das der zumindest angewendete Therapiestandard zu sein scheint. – Ich würde sogar noch weiter gehen. Ich würde sagen, es wäre dem Arzt vollkommen freizugeben, ob er im Vergleichsarm, abhängig von der individuellen Situation des Patienten, eine Kombitherapie oder eine Monotherapie einsetzen möchte. Das wäre dann der im Moment angewendete Therapiestandard, Kombi- oder Monotherapie gegen das neue Präparat in Monotherapie.

Überlegungen, die die FDA haben mag, ob ich dann sagen kann, welches dieser Präparate aus der Kombination welchen Anteil an der Response hat, sind, glaube ich, für unsere Fragestellung hier nicht relevant. Unsere Fragestellung ist vielmehr, ob der neue Wirkstoff Pixantron, der nun gemäß Zulassung in der Monotherapie gegeben wird, im Vergleich zu dem ansonsten angewendeten Therapiestandard einen Zusatznutzen hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Schmitz.

(Herr Dr. Volmer (CTi Life Sciences): Wenn ich da noch einmal reinspringen darf!)

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Ich würde sagen, einem Teil der Argumentation kann ich folgen, einem anderen Teil nicht. Die Daten für die Monotherapie mit Pixantron, wenn Sie nur diesen Therapiearm sehen, waren für mich, als ich die Ergebnisse das erste Mal gesehen haben, wirklich überraschend gut. Ich hätte nicht gedacht, dass in dieser Situation – weit fortgeschrittenes Lymphom – solche Ergebnisse zu erreichen sind.

Bezüglich der Frage, welche Permutationen von Therapien denn verglichen werden sollen, kann man unterschiedliche Philosophien, unterschiedliche Meinungen haben. Eins ist, glaube ich, klar: Wenn Sie die reine Lehre vertreten, dann müssen Sie halt – in diesem Fall, Sie können aber auch jede andere Substanz nehmen – Pixantron gegen andere wirksame

Substanzen vergleichen. Die Frage ist, wie ich meine – das trifft wieder nicht nur für diese Diskussion zu –: Warum benutzen wir Kombinationstherapien? Wir benutzen Kombinationstherapien, weil wir davon mehr Effektivität und begrenzte Toxizität erwarten. Dann müssen Sie natürlich der Substanz – meines Wissens läuft das ja auch – auch eine Chance geben in Kombination mit weiteren wirksamen Substanzen, den Effekt zu zeigen. Ich glaube, es ist nicht fair, zu sagen: Diese Substanz muss alleine so gut sein wie vier Medikamente, die in der Krebstherapie eingesetzt werden. – Da ist mir die Erwartung zu hoch.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Das ist jetzt nicht eine Anforderung, die ich stelle.

Herr Hecken (Vorsitzender): Zulassung!

Frau Dr. Wieseler: Das ist eine Behauptung, die aus der Zulassung kommt. Hier sagt der Hersteller, dass sein Präparat besser ist als der Therapiestandard. Insofern wäre das für mich dann auch der geeignete Vergleich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Heß und Herr Lack.

Herr Dr. Heß (Johannes Gutenberg-Universität Mainz): Ich möchte mich nur dem Wort Therapiestandard ein bisschen aus Patientensicht nähern. Wir betrachten ja die Patienten mit mehrfach rezidiviertem Lymphom hier als eine homogene Gruppe; das verhält sich aber nicht so. Wir Ärzte nähern uns diesen Patienten ja immer mit dem gleichen Ansatz. Wir haben in der ersten Linie einen kurativen Ansatz, versuchen den auch in der zweiten Linie umzusetzen. Selbst wenn wir dann scheitern, aber sehen, dass der Patient in einem guten Zustand ist – das wirkt sich auch auf diese Studie aus –, würden wir immer an die Kombinationstherapie glauben. Aber irgendwann verlassen wir den Ansatz einer kurativen Therapie und bewegen uns hin zur palliativen Situation.

In der palliativen Situation ist ja das Nil-nocere-Prinzip noch wesentlich relevanter als unter kurativen Aspekten, wo ich auch Nebenwirkungen in Kauf nehmen kann. Das heißt, bei diesen Patienten, denen ich mich nähere, habe ich es mit einer Patientenpopulation zu tun, für die ich vor allen Dingen Linderung erreichen will. Und hier ist es tatsächlich im Alltag üblich, wann immer es geht, eine Monotherapie einzusetzen. Es werden hier ganz verschiedene Substanzen eingesetzt, für die es auch wenig Evidenz gibt. Sie wissen, dass es nur kleine Phase-II-Studien gibt: Gemcitabin, Bendamustin, was immer Sie nehmen, die Effektivität ist relativ gering. Deshalb gibt es eine Population von Patienten, bei der sehr wohl eine Monotherapie einen adäquaten Standard darstellt. Wenn Sie fragen, welche Monotherapie wiederum Standard ist, kommen Sie in das Problem, dass eigentlich nichts prospektiv geprüft ist. Hier setzen wir eine Mischung aus tradierten und vorhandenen Substanzen ein, die hier gar nicht schlecht repräsentiert ist. Das sind wahrscheinlich die Substanzen, die im Alltag am meisten eingesetzt werden. Deshalb ist, wie ich glaube, für diesen Teil der Patienten mit rezidivierten aggressiven Lymphomen eine Monotherapie in Ordnung. Sie dürfen das nicht vergleichen mit Patienten in der zweiten Linie, wo ich natürlich ein DHAP einsetzen würde, um autolog zu transplantieren. Diese Patienten würden Sie aber auch in diese Studie gar nicht einbringen. Das wäre ja gar nicht ethisch, den Patienten hier abzubilden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Lack, Herr Volmer.

Herr Lack: Wir haben jetzt immer wieder davon gehört, dass die Ergebnisse der Studie so gut sind. Herr Schmitz, Sie sagten, dass Sie die Ergebnisse sehr beeindruckt hätten. Ich frage mich, ob denn diese Complete Response als primärer Endpunkt in der Studie PIX301 wirklich so toll ist, wie Sie das darstellen. Als primärer Endpunkt ist es natürlich statistisch signifikant. Die EMA sagt aber selbst, dass das ein nicht akzeptabler primärer Endpunkt ist für eine einzige Phase-III-Studie. Dieser Endpunkt war zunächst, als er von einem unabhängigen Prüfungsgremium untersucht wurde, statistisch signifikant. Im Nachgang wurden die Ergebnisse noch einmal überprüft; da hat man festgestellt, dass im Vergleichsarm drei Fälle einer Complete Response übersehen wurden. Wenn man die hinzuziehen würde, gibt es auch für diesen Endpunkt keine statistische Signifikanz mehr. Das ist das eine.

Wir haben überhaupt noch nicht die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die deutsche Versorgungssituation diskutiert; auch die DGHO sagt ja, dass sie da unsicher ist, weil in der Studie nur 55 Prozent der Patienten mit Rituximab vorbehandelt waren, was aber heutzutage im deutschen oder europäischen Versorgungskontext zu 100 Prozent der Fall sein wird. Es gibt ja auch im EPAR eine Subgruppenanalyse für die Patienten, die mit Rituximab vorbehandelt sind. Dann bleibt auch beim sekundären Endpunkt PFS nichts mehr übrig: 0,8 Monate und auch keine statistische Signifikanz mehr. Overall Survival war von Anfang an nicht statistisch signifikant.

Ich frage mich jetzt: Was sind das für dramatisch gute Ergebnisse, Herr Schmitz? Die DGHO sagt ja selbst, dass es fraglich ist, ob man die Ergebnisse auf die deutsche Versorgungsstruktur übertragen kann.

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Ich bin an der Stellungnahme der DGHO nicht beteiligt gewesen, aber ich stimme dem voll zu. Also, wenn Sie mich fragen, was 2013 in dieser Situation in Deutschland passiert, dann kann ich nur sagen – das habe ich schon gesagt, und da ist auch nichts zurückzunehmen –, dass es nach wie vor Patienten gibt, bei denen man eine Monotherapie in der Form, wie sie in der Studie durchgeführt wurde, durchaus akzeptieren würde. Es gibt andere Patienten, die vor allen Dingen Antikörper, wie zum Beispiel Rituximab, bekommen würden. Soweit ich weiß, ist die Studie einfach zu einer Zeit durchgeführt worden, zu der in einem Teil der Länder, die Patienten für diese Studie beigebracht haben, Rituximab nicht Standard war. Wie das ansonsten aussehen würde, ist alles ein bisschen Spekulation, an der ich mich aus wissenschaftlichen Gründen nicht so richtig beteiligen kann, weil wir da nicht weiterkommen.

Wir wissen, um das vielleicht noch zu sagen, aus unseren Daten, die wir völlig unabhängig von dieser Pixantron-Studie erhoben haben, dass der Effekt von Rituximab, einer ja hoch wirksamen Substanz, bei aggressiven Lymphomen umso stärker abnimmt, je mehr Rezidive die Patienten erleiden mussten. Wir haben zum Beispiel in einer großen Studie nachgesehen, was mit Patienten passiert, die, wenn sie rezidivieren, erneut Rituximab bekommen. Diese Studie ist noch nicht publiziert. Es gibt aber das Manuskript, und ich kann Ihnen die Daten auch zur Verfügung stellen. Da kommt heraus, dass von diesen Patienten, die mit Rituximab vorbehandelt sind und dann erneut mit Rituximab behandelt werden, eben auch nur 10, 15 Prozent längerfristig, also nicht lang, sondern vielleicht über ein, zwei Jahre, überleben. Also, den sehr guten Effekt von Rituximab, den man in der First-Line ja oft in

Kombination mit Chemotherapie sieht, sieht man in der Dritt- und Viertlinientherapie nicht mehr.

Man kann vermuten – da gebe ich Ihnen recht –, dass in der heutigen Situation in Deutschland nahezu 100 Prozent der Patienten Rituximab bekommen haben. Die Frage, wie sich das auf die Relevanz dieser Studie für die Therapie 2013 auswirkt, ist so einfach nicht zu beantworten. Man kann sie, glaube ich, nicht so beantworten, dass dann alles ganz anders aussähe. Wir wissen das leider nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Aber noch einmal ganz konkret nachgefragt. Die Zweifel, die die DGHO an der Übertragbarkeit formuliert hat, teilen Sie in dieser Form nicht. Oder teilen Sie sie doch?

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Die Zweifel teile ich insgesamt. Aber die Frage ist, wenn man die Übertragbarkeit in Teilen anzweifelt – wir haben ja eben diskutiert, es geht um die Frage Monotherapie, ja oder nein – –

Herr Hecken (Vorsitzender): Hier geht es konkret darum, dass in der Bundesrepublik Deutschland im Prinzip eine Vorbehandlung erfolgt mit einer Substanz, die bei der Studienkohorte nur bei 50 Prozent der Patientinnen und Patienten zugrunde gelegt wurde.

(Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Korrekt!)

Deshalb sagt die DGHO: Es ist fraglich, ob das, was hier vom Gesamtkollektiv an Ergebnissen generiert worden ist, auf die Bundesrepublik Deutschland übertragbar ist, weil bei uns und im gesamteuropäischen Kontext regelhaft eben eine andere Vorbehandlung erfolgt. Deshalb wird gesagt: Wir haben Zweifel an der Übertragbarkeit. – Die Frage, die ich jetzt stelle, ist, ob diese Zweifel von Ihnen für berechtigt gehalten werden oder nicht.

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Die Zweifel kann man teilen. In Deutschland nahezu 100 Prozent. Das, was die DGHO, wenn ich das Statement richtig gelesen habe, nicht gesagt hat, ist – das kann man auch nicht sagen –, dass damit die Ergebnisse irgendwie generell in der Situation, nur in der Situation, über die wir hier reden, ganz andere wären. Die korrekte Antwort muss sein: Wir wissen es nicht. Damit ist klar, dass wir eine andere Situation haben. Ob sie schlechter oder besser oder gleich wäre, das kann man, würde ich behaupten, wissenschaftlich nicht beantworten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Teupen, Herr Volmer.

Frau Teupen: Eine Frage zur Lebensqualität. Aus den Daten, die mir vorliegen, ersehe ich, dass Sie keine Daten zur Lebensqualität erhoben haben. Können Sie kurz sagen, was die Beweggründe dafür waren?

Herr Dr. Volmer (CTi Life Sciences): Es gab zwei Beweggründe. Zu dem Zeitpunkt, als die Studie geplant wurde, 2004, gab es und selbst heute gibt es noch kein validiertes Instrument für diese Situation. Der Endpunkt „Complete Response“ umfasst aber das Fehlen von radiologischen Befunden oder auch von Symptomatik. Wir sprechen hier also über eine Schwarz-Weiß-Situation – für den Patienten nicht ganz schwarz-weiß. Ein Complete-Response-Rating bekommt man als Patient nur, wenn keine Symptomatik mehr vorhanden

ist. Insofern ist das sozusagen ein inhärentes Maß; aber es stimmt, es wurde kein Lebensqualitätsfragebogen extra eingesetzt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Teupen? - Dann habe ich Frau Kothny und Frau Wieseler. Bitte.

Frau Dr. Kothny (CTi Life Sciences): Wir sind ein bisschen gesprungen. Dass hier nicht die Lebensqualität – sie ist, wie wir wissen, ein wichtiger Parameter – gemessen wurde, liegt daran, weil wir beim aggressiven Lymphom von einer sehr schweren Erkrankung reden und Patienten mit einer Lebenserwartung von noch drei Monaten in die Studie eingeschlossen worden sind. Das ist natürlich eine sehr schwere Lebenssituation, um Lebensqualität zu messen. Es gibt, wie gesagt, keinen validierten Bogen dafür. 2004 gab es nichts Validiertes, heute gibt es auch noch nichts Validiertes dafür. Ich glaube, dass die Patienten im Schnitt noch einmal 9 Monate tumorfrei gelebt haben, ist ein Benefit, der sehr stark ist.

Aber ich wollte noch einmal auf die Ritux-Vorbehandlung eingehen. Es stimmt, was gesagt wurde: Die Studie ist 2004 gestartet worden, Rituximab/CHOP wurde erst 2007 zum Standard. Nichtsdestotrotz gab es hier eine Subpopulation – ich muss vorsichtig sein, weil das nur eine kleine Studie ist – an Patienten, die mit Rituximab vorbehandelt worden sind, First- and Second-Line, die noch einmal analysiert wurden. Also, die Patienten in Drittlinie und Viertlinie im Arm, die mit Pix-Monotherapie behandelt worden sind und Ritux vorbehandelt waren, hatten auch einen signifikanten Vorteil.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Wieseler und dann Frau Holtkamp. Bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich würde gern noch einmal auf Herrn Schmitz zurückkommen und auch auf Ihr letztes Statement, Frau Kothny, weil es mich in Bezug auf Informationen aus dem EPAR verwirrt.

Herr Schmitz, Sie hatten ja diskutiert, ob die Ergebnisse unter der Therapie, die heute verfügbar wäre, gegebenenfalls besser oder schlechter wären als die Effekte, die wir in der Studie sehen, und sagten, dazu könne man eigentlich gar keine Aussage machen. Im EPAR wird ja auch dargestellt, dass bei den mit Rituximab vorbehandelten Patienten die Effekte eigentlich kleiner sind oder gar nicht vorhanden sind. Das würde jetzt Ihrem Statement, Frau Kothny, widersprechen. Da weiß ich jetzt nicht, wo das Missverständnis vorliegt. Jedenfalls haben ja diese Daten einen Teil der Zulassungsbehörden, unter anderem auch das BfArM und das PEI, dazu gebracht, der Zulassung zu widersprechen. Vielleicht könnten Sie das noch einmal kommentieren.

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Sie kommen da aus meiner Sicht in eine Subgruppenanalyse. Ein Problem der Studie – das haben, glaube ich, auch viele von Ihnen gesehen – ist, dass es relativ wenige Patienten sind, die in dieser prospektiv randomisierten Studie sind. Wenn man dann weiß, dass nur die Hälfte der Patienten Rituximab bekommen hat und die Konfidenzintervalle so groß sind – diese sind ja publiziert –, dann wird es wirklich sehr, sehr schwer, diese Daten zu interpretieren. Also auch ich kann schon sehen, dass die CR- und PR-Raten unterschiedlich sind, je nachdem, ob die Patienten Rituximab bekommen haben oder nicht. Die Interpretation der Daten, also eine nicht geplante retrospektive Analyse einer prospektiven Studie, ist immer schwierig. Ich kann Ihnen auch ein paar Beispiele nennen, bei

denen diese Analysen nicht weitergeführt haben. Ich wäre also mit der Interpretation sehr vorsichtig.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schmitz. – Frau Holtkamp, dann noch einmal Herr Lack. Herr Volmer hatte sich auch noch gemeldet.

Frau Holtkamp: Ich vertrete die Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe und möchte noch einen Kommentar machen zu einer Anmerkung im IQWiG-Bericht. Dort steht, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung „keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen“ eingingen. Wir hatten sehr wohl die Möglichkeit gehabt; wir waren eingebunden und wir hatten zurückgemeldet, dass wir auf eine ausführliche Stellungnahme verzichten. Wir hatten es vorgezogen, unsere Meinung hier in diesem Verfahren zu diesem Wirkstoff im G-BA einzubringen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann nehmen wir das zur Kenntnis. Möchten Sie denn jetzt inhaltlich etwas ausführen?

Frau Holtkamp: Nein. Es war nur wichtig für uns, diese Aussage zu korrigieren, weil sie vielleicht missverständlich war. Ich habe auch keine Frage.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, danke, an dieser Stelle möchten Sie keine Frage stellen. – Herr Lack, bitte.

Herr Lack: Noch ein paar Nachfragen zu dem Endpunkt PFS: Ich habe jetzt von Ihnen etwas von 9 Monaten PFS bei der PIX301 gehört. Ich kann das an keiner Stelle aus dem EPAR herauslesen. In den absoluten Ergebnissen steht hier: im Median 5,3 Monate, im Vergleichsarm 2,6 Monate. Also, von 9 Monaten sehe ich hier jetzt nirgends etwas. Und wenn ich nur die Rituximab-Vorbehandelten betrachte, dann verhält es sich im Ergebnis so, dass Overall Survival 3,3 Monate für Pixantron und in der Vergleichsgruppe 2,5 Monate ist, also absolut 0,8 Monate Unterschied, nicht statistisch signifikant. In der Drittlinientherapie ist es statistisch signifikant – das stimmt –, aber in der Viertlinientherapie dann wieder nicht. Über die gesamte Indikation, für die das Medikament zugelassen ist, ist es eben 0,8 Monate Vorteil für die Situation, die wir aktuell in Deutschland haben mit Rituximab-Vorbehandlung, und damit nicht statistisch signifikant. Diese 9 Monate – ich weiß nicht, ob ich Sie falsch verstanden habe – kann ich zumindest nirgends aus dem EPAR herauslesen.

Frau Dr. Kothny (CTi Life Sciences): Die 9,6 Monate haben nichts mit der progressionsfreien – –

Herr Hecken (Vorsitzender): Es spricht jetzt Frau Kothny, und danach ist Herr Volmer dran, der eigentlich dran gewesen wäre.

Frau Dr. Kothny (CTi Life Sciences): Danke für die Korrektur. – Die 9,6 Monate, von denen ich gesprochen habe, entsprechen der Dauer der kompletten Response bei Patienten, die in die komplette Response gekommen sind. Ich habe noch nie über progressionsfreie Zeit hier geredet. Das wollte ich einfach nur klarstellen, bevor hier jetzt irgendwelche Daten verglichen werden, die nicht da waren.

Die zweite Frage war, warum sich die Ritux-Daten im EPAR von denen unterscheiden, die ich genannt habe. Sie sind deswegen unterschiedlich, weil Sie Daten sehen, die über alle

Linien zusammengefasst sind. Ich habe über Drittlinie und Viertlinie gesprochen, bei denen ja auch die EMA einen Nutzen festgelegt hat. In weiteren Linien hört der Nutzen auf, ist nicht belegt. Schauen Sie alle Linien an, sieht man keinen Vorteil. Schauen Sie die Patienten an, die in Drittlinie und Viertlinie mit Pix nach Ritux behandelt worden sind, habe ich einen statistischen Vorteil.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Volmer, bitte.

Herr Dr. Volmer (CTi Life Sciences): Wir haben einfach eine schwierige Situation hier, indem wir anerkennen müssen, dass die Mehrzahl der Patienten mit der existierenden Therapie nicht behandelt werden kann. Wir haben das für die Patienten nachgewiesen, die in die PIX301-Studie gekommen sind: Ungefähr 95 Prozent können nicht mit den Therapien, die in Deutschland zugelassen sind, behandelt werden. Ich glaube, das wird auch klar, wenn man sich das Studienprogramm des Kompetenznetzwerkes Non-Hodgkin-Lymphom anschaut. Auch da wird ja versucht, eine andere Therapie zu nehmen. Man kann jetzt darüber spekulieren, ob das gut ist oder nicht.

Ich halte fest: Es gibt einen Unterschied. 12 Patienten von 50, also fast 25 Prozent der Patienten, haben eine Antwort gezeigt und im Median zumindest eine Chance bekommen, eine Stammzelltransplantation zu erhalten, und dann im Durchschnitt 9 Monate länger gelebt.

Jetzt kann man darüber spekulieren, ob die Subgruppenanalyse noch statistisch signifikant ist: 55 Prozent der Patienten haben eine Vortherapie mit Rituximab bekommen, und prinzipiell gehen die Subgruppenergebnisse in die gleiche Richtung. Es stimmt, die sind dann nicht mehr signifikant; aber dann wird die Subgruppe so klein – das ist das, was Professor Schmitz sagte –, dass man das mit Sachverstand gar nicht mehr auswerten kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Volmer. – Herr Lack, bitte.

Herr Lack: Sie sagen jetzt auch, sie hätten im Durchschnitt 9 Monate länger gelebt. Das ist genau der Punkt, den ich vorhin gemeint habe. Sie sagen aber nicht, was „9 Monate länger gelebt“ aus Ihrer Perspektive bedeutet, wenn Sie sagen, PFS hätten Sie nie erwähnt.

Herr Dr. Volmer (CTi Life Sciences): Entschuldigung, ich habe mich versprochen. Sie haben 9 Monate länger eine Progressionsfreiheit gehabt. Wenn man die Zulassungspopulation anschaut, beträgt das durchschnittliche längere Überleben im Median 6 Monate. Das ist die Zahl; diese 6 Monate sind ja auch im Dossier niedergeschrieben. Das kann man auch nachlesen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Lack.

Herr Lack: Jetzt noch mal. Sie haben sich korrigiert und sagen nun: 9 Monate länger progressionsfrei gelebt. – Ich kriege das nicht so richtig auseinander. Ich verstehe das nicht richtig. Was sind „9 Monate“?

Herr Dr. Volmer (CTi Life Sciences): Die Response-Freiheit ist im Median 9 Monate gewesen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben wir es.

Herr Prof. Dr. Singer (CTi Life Sciences) (Konsekutivübersetzung durch Frau Drösner):

Wir haben hier ja unterschiedlichste Zahlen. Wenn wir jetzt noch einmal zurück zu den ersten Studienergebnissen gehen, dann können wir sagen, dass hier die PFS-Werte im Durchschnitt bei 3 Monaten lagen; die Hazard Ratio war in dem Fall 0,6; p-Wert war 0,005. Wenn wir den Überlebensvorteil mit ungefähr 3 Monaten beziffern, dann ist das in der Tat nicht statistisch signifikant; wir haben da eine Hazard Ratio von 0,79. Bei 21 Prozent haben wir aber eine Verringerung der Wahrscheinlichkeit des Versterbens gesehen, und wir haben auch gesehen, dass die europäischen Behörden in diesem Zusammenhang die gleichen Fragen gestellt haben. In Third- oder Fourth-Line-Behandlung ist es unabhängig von der Rituximab-Vorbehandlung eigentlich immer ein klarer Vorteil gewesen, wenn die Patienten mit der Substanz behandelt wurden. Wenn Sie über Fourth-Line hinausgehen, dann sehen Sie bei Patienten, die vielleicht schon zur Hälfte mit Rituximab behandelt wurden, keinen Vorteil mehr. Aber Vorteile sehen Sie bei Patienten in Fifth-Line sowieso eher selten. Wir haben daraus also die Schlussfolgerung gezogen: Auch bei Patienten, die nicht unbedingt schwer mit Rituximab vorbehandelt wurden, haben wir mit Pixantron den gleichen Vorteil gesehen wie bei den Patienten, die mit Rituximab vorbehandelt wurden. Das heißt also, dass wir bei diesen Patienten – wir haben jetzt ja nicht die Second-Line-Patienten betrachtet – diesen Vorteil gesehen haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich habe eine Frage zur Randomisierung. Wenn ich es richtig gelesen habe, war die Blockgröße der Strata 2. Das impliziert doch bei einer offenen Studie, dass ich eigentlich jeden zweiten Randomisierungsvorgang vorhersagen kann. Wie haben Sie ausgeschlossen, dass es einen sogenannten Selektions-Bias gegeben hat, weil die Prüfarzte und Patienten wussten, welche Therapie als nächste kam? Sie haben recht: Sie haben eine stratifizierte Randomisierung mit drei Stratifikationsfaktoren gemacht. Das heißt, Sie haben mehrere Randomlisten. Nichtsdestotrotz muss man sehr sorgfältig gewährleisten, dass diese Information nicht durch die Studiengemeinschaft hindurch fluktuiert. Wie haben Sie das gewährleistet?

Die zweite Frage bezieht sich auf eine Unklarheit bei den Zahlen bezüglich der Stratifikation: Sie haben 3 Strata, also drei Stratifikationsfaktoren, einen mit drei Schichten und zwei mit zwei Schichten. Das ergibt für mich 12 Strata. In der Primärpublikation und auch im Dossier ist aber von 18 Strata zu lesen. Diese Diskrepanz erklärt sich für mich nicht.

Meine dritte Frage zu dem Komplex: Sie berichten nicht alle Daten zu den Stratifizierungsfaktoren. Das ist ungewöhnlich. Wenn eine Stratifizierung vorgenommen wird, erwartet man eigentlich, dass das entweder als Effektmodifikatoren oder zumindest als Faktoren angenommen wird, die relevante Subgruppen identifizieren. Dann ist man eigentlich auch dazu verpflichtet, diese Daten hinterher zu präsentieren. Für den Stratifikationsfaktor „Westeuropa“ habe ich die Daten nur im EPAR gefunden, in der Publikation und auch im Dossier gab es dazu nichts. Auch für vorherige Stammzelltransplantation sehe ich nur im EPAR Daten. Einzig über den Prognoseindex ist dann tatsächlich in der Publikation berichtet worden. Ich bitte Sie um Stellungnahme, warum das nicht durchgängig berichtet worden ist.

Herr Prof. Dr. Singer (CTi Life Sciences) (Konsekutivübersetzung durch Frau Drösner):

Das ist in der Tat eine komplexe Frage. Wir haben die Studie von zwei Regulierungsgruppen prüfen lassen. Es gab nie eine Beanstandung in Bezug auf diese Frage; das wurde nie als

Problem gesehen. Bei der demografischen Analyse der Patienten wurde festgestellt, dass die Patientenverteilung sehr ausgeglichen war. Darüber hinaus haben wir auch eine Verblindung in Bezug auf die Stratifizierung und in Bezug auf die Zuweisung und Zuordnung in der Studie vorgenommen. Die verschiedenen teilnehmenden Institute hatten keine Möglichkeiten, vorherzusagen, in welche Schicht die Patienten jeweils eingeordnet werden würden. Wir haben die Stratifizierung durch geografische Regionen vorgenommen; das heißt, die Geografie hat im Prinzip die verschiedenen Schichten bestimmt. Keine der Regulierungsbehörden hat hier von einem Bias bei der Durchführung unserer Studie gesprochen.

Was die Analyse der Stratifizierungsfaktoren angeht, so war sie im Artikel aus Platzgründen nicht angeführt worden. Wir haben mit Ausnahme der Transplantation die Analyse der Stratifizierungsfaktoren vorgenommen. Das ist dann wiederum auch konsistent zu den anderen Veröffentlichungen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, reicht das, oder haben Sie noch eine Nachfrage? – Bitte schön, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Bezüglich der Stratifikationsfaktoren: Die Vorhersagbarkeit besteht nicht darin, ob der nächste Patient hier oder dort auftaucht, sondern darin, ob in meinem Stratum der nächste Patient diese oder jene Behandlung bekommt. Das vorherzusagen ist bei einer Zwei-Block-Randomisierung möglich, wenn alle Leute wissen, wer in dem Stratum als Letztes randomisiert worden ist. Weil die Rekrutierung der Studie so langsam lief, gab es bei zwei Randomisierungsschritten natürlich prinzipiell die Möglichkeit, dass alle Prüfzentren vorher wussten, welche Patienten in welches Stratum eingeschlossen worden sind und wie der nächste Patient aussehen müsste. Dahin ging eigentlich die Frage.

Die Antwort auf die zweite Frage hat mich ein bisschen überrascht und auch irritiert. Also, die Grundlage für das Minderheitenvotum der EMA war die geografische Stratifizierung, dass wir in Westeuropa und in Nordamerika eben nicht so überzeugende Ergebnisse gesehen haben wie im Rest der Welt. Insofern überrascht mich jetzt, dass die Stratifizierung eigentlich keinen Unterschied gezeigt haben soll. Das müssten Sie noch einmal erklären.

Herr Prof. Dr. Singer (CTi Life Sciences) (Konsekutivübersetzung durch Herrn Bentürk): Die meisten Patienten, die Teil dieser Studie waren, waren tatsächlich außerhalb von Westeuropa und den USA zu finden. Die meisten allerdings, die in Westeuropa und den USA teilgenommen haben – es war, wie gesagt, nur eine geringe Anzahl; in den USA nur acht –, haben im Durchschnitt fünf Vorbehandlungen gehabt, und bei diesen waren die Erwartungen hinsichtlich möglicher Therapieerfolge ohnehin schon sehr gering. Das ist die einzige Stratifizierung, die tatsächlich nicht in vollem Umfang berücksichtigt worden ist. Das muss ich wohl einräumen. Bei den übrigen Patienten mit einer geringeren Zahl an Vorbehandlungen waren die Ergebnisse entsprechend vergleichbar.

Herr Hecken (Vorsitzender): Noch eine Nachfrage von Herrn Eyding. Dann Frau Wieseler. Danach würde ich einen Cut machen.

Herr Dr. Eyding: Es wäre natürlich sehr interessant, diese Daten zu sehen. Diese haben wir aber, wenn ich es richtig sehe, nicht. Von den Patienten aus dem westlichen Bereich mit den drei Vorbehandlungen, von denen ja 90 Prozent mit Rituximab vorbehandelt waren, wurde

jetzt gesagt, dass sie „just fine“ abgeschlossen hätten. Ist es richtig, dass wir diese Daten nicht zur Verfügung haben, um sie zu beurteilen?

Herr Dr. Volmer (CTi Life Sciences): Das ist eine individuelle Auswertung, die auch im Rahmen der Zulassungsunterlagen nicht dargestellt wurde und deswegen noch einmal individuell angefordert werden müsste.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht könnten Sie folgenden Punkt noch einmal kommentieren. Sie sagen, dass die Patienten in der Studie, die aus den USA und aus Westeuropa kommen, in der Regel in der vierten oder fünften Therapielinie sind. Das weist aus meiner Sicht auch noch einmal auf das Problem der Vergleichstherapie in dieser Studie hin, dass die Ärzte in den USA und in Europa eben erst Patienten in dieser späten Therapielinie eine Monotherapie anbieten wollten. Ist das nicht erneut ein Zeichen dafür, dass die Monotherapie als Vergleichsoption in Ihrer Studie von den Ärzten in den USA und in Europa nicht primär akzeptiert worden ist, sondern erst für Patienten in der vierten oder fünften Therapielinie?

Herr Dr. Volmer (CTi Life Sciences): Im Prinzip betrifft die Zulassung ja auch die dritte oder vierte Linie. Bei der vierten Linie gibt es eine große Überschneidung.

Es ist auch noch einmal festzustellen: 95 Prozent der Patienten werden aktuell außerhalb des Labels behandelt, wenn man die G-BA-Liste als Basis nehmen würde. Schon diese Patienten wären also in Deutschland so nicht behandelbar. Insofern gab es offensichtlich ein großes Bedürfnis, außerhalb des Labels zu behandeln. Aber diese Daten muss man noch einmal patientenindividuell herausziehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, dann Herr Eyding.

Frau Dr. Wieseler: Wie schon am Anfang diskutiert, ergeben sich für mich zwei Fragen. Die erste Frage ist: Was ist die geeignete Vergleichsgruppe? Die zweite Frage: Wenn diese Vergleichsgruppe in dieser therapeutischen Situation ein Off-Label-Treatment wäre, dann müsste man darüber nachdenken, ob das auf die zweckmäßige Vergleichstherapie anwendbar ist, die der G-BA festgelegt hat. Das wäre ein zweiter Schritt, der dann eben vorzunehmen ist, wozu ich jetzt aber auch keine Informationen in Ihrer Stellungnahme gefunden habe.

Herr Dr. Bianco (CTi Life Sciences) (Konsektivübersetzung durch Herrn Bentürk): Es ist ein regulatorisches Problem. Wir können natürlich keine Zulassung für ein Medikament erwarten bzw. uns nicht in einen Zulassungsprozess für ein Produkt begeben, wozu es im Vergleich einen Off-Label-Use anderer Therapien gibt. Diese können innerhalb eines regulatorischen Verfahrens schlecht miteinander verglichen werden. Wir wissen allerdings aus unserer eigenen Marktforschung, dass es im Augenblick durchaus teure Off-Label-Einzeltherapien gibt, das heißt Therapien mit einzelnen Wirkstoffen. Das war auch der Grund, warum die EMA überhaupt für sich einen bestehenden medizinischen Notstand, wenn man so möchte, festgestellt hat. Ich möchte noch einmal betonen, dass es sich tatsächlich um die erste und einzige Studie dieser Art für die Behandlung dieser Patientengruppe mit einer Monotherapie handelt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. –Ich habe jetzt noch Herrn Eyding. Dann würden wir wirklich Schluss machen.

Herr Dr. Eyding: Ich hatte zwei Fragen gestellt, die bisher noch nicht beantwortet worden sind. Die erste Frage war: Welche Maßnahmen sind ergriffen worden, damit keine Informationen zwischen den Zentren bezüglich der Stratifizierung fließen?

Zweite Frage ist: In der Publikation haben wir insgesamt drei Stratifizierungsfaktoren; bei Regionen haben wir drei Schichten, beim Prognoseindex zwei, bei „vorangegangener Stammzelltransplantation“ haben wir auch zwei. Das macht für mich insgesamt 12 Schichten, es wird aber von 18 Schichten gesprochen. Wie kommt diese Diskrepanz zustande?

Herr Hecken (Vorsitzender): Zwei klare Fragen mit der Bitte um klare Antwort.

Herr Dr. Volmer (CTi Life Sciences): Die 18 kann ich jetzt nicht auflösen; da müsste ich selbst noch einmal rückfragen.

Können wir zu den Maßnahmen, wie zwischen den Zentren – ursprünglich lag die Zahl bei 160 rekrutierten Zentren – ein Informationsfluss verhindert wurde, noch etwas sagen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Bianco.

Herr Dr. Bianco (CTi Life Sciences) (Konsektivübersetzung durch Herrn Bentürk): Insgesamt waren 160 Studienzentren in 17 Ländern an dieser Studie beteiligt. Wir haben für die Anmeldung und für das Screening der verschiedenen anzumeldenden Patienten eine Drittparteianwendung verwendet – IVRS Randomisation Systems nennt sich das –, und mithilfe dieses Systems wurde vollständig randomisiert. Da wurden nur noch Codes zugeordnet, sodass dann letztendlich über diese Codes ersichtlich war, welche Patienten in welchem Zentrum behandelt würden und welche Monotherapie für sie ausgewählt würde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Das ist richtig. Sie haben ein IVRS verwendet. Üblicherweise ist es ja bei vielen Studien so, dass es einen Studiennewsletter gibt, dass der Progress der Studie unter den Zentren geteilt wird. Es ist ja nicht so, dass keine Information bezüglich der Studie zwischen den Zentren fließt. Der entscheidende Punkt ist auch nicht, ob es ein IVRS ist, sondern ob der Prüfarzt wissen könnte, welcher Behandlungsarm in seinem IVRS-Anruf als nächstes kommt. Er hätte dann die Möglichkeit, den Patienten, den er gerade vor der Nase hat, in die Studie einzuschließen, wenn es ihm passt, oder ihn aus der Studie auszuschließen, wenn es ihm nicht passt. Das ist das Problem, vor dem ich stehe, wenn ich eine Zwei-Block-Randomisierung habe; denn wenn ich eine variable Blocklänge oder eine längere Blocklänge habe, ist es sehr viel schwieriger möglich, vorherzusagen, in welchem Arm der Patient, der als nächster kommt, randomisiert wird. Das ist das Problem, vor dem wir hier stehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich würde vorschlagen, dass wir noch einen Versuch unternehmen, eine Antwort zu finden. Dann wird Schluss mit dieser Diskussion gemacht, weil das an dieser Stelle nicht weiterführt.

Herr Dr. Volmer (CTi Life Sciences): Wir können das ja ex post auch nicht mehr ändern. Es gab auf internationaler Ebene eine Vielzahl von Studienzentren. Warum das damals in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden so entschieden wurde, ist, glaube ich, ganz schwer nachvollziehbar.

Herr Hecken (Vorsitzender): Es ist, wie es ist. – Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Das ist nichtsdestotrotz Quelle von einem ganz entscheidenden Bias, eigentlich dem entscheidenden Bias für klinische Studien. Das stellt – das ist ganz oft nachgewiesen – die Randomisierung infrage. Ich will nicht sagen, dass es hier passiert ist. Ich will nur wissen, wie die Möglichkeit ausgeschlossen worden ist, dass das passiert, weil das Design der Randomisierung selber dazu beigetragen hat, dass man dieses Problem geschaffen hat. Das hätte man nicht schaffen müssen, aber es ist da. Wir müssen einfach wissen, welche Maßnahmen ergriffen worden sind, um das auszuschließen, weil die Validität der Studie unabhängig von der Zweckmäßigkeit der Vergleichstherapie insgesamt zu bewerten ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich bin nicht dazu da, um für den pharmazeutischen Unternehmer oder die Fachvertreter der Gesellschaften Antworten zu geben. Ich glaube, wir haben uns jetzt lange genug im Kreis gedreht. Es kann nicht beantwortet werden, ob und durch welche konkreten Maßnahmen das ausgeschlossen worden ist, außer dadurch, dass eben, wie hier mehrfach gesagt wurde, an vielen Standorten, an verschiedenen Orten entsprechend Patienten rekrutiert wurden. Es ist gesagt worden, dass es, aus welchen Gründen auch immer, eine Entscheidung für diese Art der Studie gegeben hat. Vor diesem Hintergrund nehmen wir das, was Sie hier feststellen und was Sie bemängeln, Herr Eyding, zur Kenntnis.

Die Frage, was der pharmazeutische Unternehmer konkret getan hat oder diejenigen, die für die Studie Verantwortung gezeichnet haben, um eben zu verhindern, dass der Arzt erkennen kann, was als Nächstes auf ihn zukommt, kann jetzt konkret nicht beantwortet werden. So habe ich die Diskussion der letzten Viertelstunde hier aufgefasst. Vor diesem Hintergrund könnten wir die beliebig fortsetzen, aber es führt aus meiner Sicht nicht weiter. – Herr Bianco, bitte.

Herr Dr. Bianco (CTi Life Sciences) (Konsekutivübersetzung durch Herrn Bentürk): Es bleibt einfach anzumerken, dass während des gesamten Untersuchungszeitraums und auch während der Review-Prozesse auch in Zusammenarbeit mit der FDA diese Frage nie aufgekommen ist und sie auch nie als möglicherweise problematisch thematisiert worden ist.

Die Endpunkte in dieser Studie – darauf wollte ich noch einmal hinweisen – sind ja response-, also reaktionsgeneriert gewesen. Sie war voll verblindet, und auch die radiografischen Befunde beispielsweise, die zur Überprüfung herangezogen worden sind, sind verblindet gewesen, sodass keine Zuordnung zu Patienten möglich gewesen wäre. Das gilt auch für die Overall-Survival-Ergebnisse. Das heißt, wir haben hier zwei völlig unabhängige Ebenen gehabt, auf denen diese Verblindung und die entsprechende Überprüfung stattgefunden haben. Wir sehen keine Möglichkeit, dass hier an irgendeiner Stelle manipulativ hätte eingegriffen werden können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen bezogen auf die Patientengruppen und auf die Therapiekosten? Gibt es dazu vonseiten der Bänke noch Vorträge? Da ist man, glaube ich, sehr nahe an das herangekommen, was auch vom IQWiG in den Raum gestellt wurde. – Ich sehe keine weiteren Fragen mehr.

Jetzt meine Frage an Sie: Haben Sie noch das Bedürfnis oder den Wunsch, etwas über das, was bis jetzt gesagt wurde, hinaus vorzutragen? Sonst würde ich die Anhörung an der Stelle gerne beenden.

Herr Dr. Bianco (CTi Life Sciences) (Konsektivübersetzung durch Herrn Bentürk): Wir sind zuversichtlich, dass, wie auch die EMA es ausgedrückt hat, Pixantron eine bislang bestehende medizinische Lücke füllt und dass der G-BA anerkennt, dass weniger als 5 Prozent der Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben, ansonsten mit den in der G-BA-Liste aufgeführten Medikamenten hätten behandelt werden können. Nur eine dieser aufgeführten medizinischen Behandlungsmöglichkeiten entspricht nicht modernem medizinischen Standard. Tatsächlich ist Pixantron das erste neue pharmazeutische Produkt, das für multiple rezidivierende aggressive Non-Hodgkin B-Zell-Lymphome in fast 25 Jahren überhaupt zugelassen wurde.

In der einzigen randomisierten Kontrollstudie für aggressive Non-Hodgkin B-Zell-Lymphom-Erkrankungen hat Pixantron bei 28 Prozent zu einer vollständigen Remission geführt. Für die Patienten bedeutet dies, dass sie keine sichtbaren Auswirkungen ihrer Erkrankungen und keine schwächenden Symptome für einen Medianzeitraum von 9,5 Monaten erlebt haben. Das ist ein Resultat, das in anderen modernen Therapien so noch nicht demonstriert worden ist.

Wichtig ist auch, dass durch das Erreichen einer vollständigen Remission erneut die Chance für kurative Behandlungen eröffnet wird. Das ist eine Option, die für diese Patientengruppe bis dahin nicht existierte.

Im Gegensatz zu toxischen Behandlungsmöglichkeiten mit Kombipräparaten, die eine Hospitalisierung erfordern, oder aber der Verwendung von teuren, manchmal in ihrer Effizienz nicht nachgewiesenen oder nicht zugelassenen Wirkstoffen stellt Pixantron eine Therapieform auch auf ambulanter Basis dar, die eine Toxizität mit sich bringt, die durchaus handhabbar ist. Wir glauben, dass es eine kosteneffiziente Therapieform in diesem Krankheitsumfeld darstellt, und zwar verglichen mit den im Augenblick verwendeten Therapieformen. Wir hoffen, dass der G-BA zustimmt, dass Pixantron zusätzlichen, zu diesem Zeitpunkt allerdings noch nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für diese Patienten mit sich bringt. Das sind letztendlich Patienten in einer medizinischen Notlage, die bislang noch nicht effektiv behandelt werden konnten. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für dieses abschließende Statement, für die sehr intensive Diskussion in den vergangenen eineinhalb Stunden. Wir haben sicherlich eine Reihe von wichtigen Erkenntnissen gewinnen können.

Wir bedanken uns für Ihr Kommen, für die Bereitschaft, sich den Fragen zu stellen. Wir werden jetzt im Lichte der mündlichen Anhörung und des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens die Entscheidung zu treffen haben.

Danke schön. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag in Berlin und einen guten Heimweg!

Schluss der Anhörung: 14.45 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Abteilung Fachberatung Medizin



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: B-044 (Pixantron)

Auftrag von: Abteilung Arzneimittel

bearbeitet von: Fachberatung Medizin

Datum: 06.09.2012

Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Inhalt

Indikation für die Recherche:	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	2
Systematische Recherche:	2
Literatur:	28

Indikation für die Recherche:

Behandlung des mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphom (B-Zell-NHL) bei erwachsenen Patienten.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien.

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Non-Hodgkin-Lymphome“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2007-2012 eingeschränkt und die Recherche am 30.08.2012 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP und DAHTA. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 264 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden.

Ergänzend wurde 1 Dokument des NHSC zu möglichen Komparatoren von NHL identifiziert und eingeschlossen (NHSC 2009: Pixantrone dimaleate for relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma). Durch eine Handrecherche wurde zusätzlich ein systematischer Review identifiziert und mit in der Übersicht aufgeführt (Wake et al. 2002).

Insgesamt ergab dies **21** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

- **Cochrane Reviews**

<p>Schaaf et al. 2012: High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immuno-chemotherapy for follicular lymphoma in adults (Stand 2012)</p>	<p><u>Population:</u> Patienten mit follikulärem Lymphom</p> <p><u>Vergleich:</u> hochdosierte Therapie mit autologer Stammzellentransplantation (HDT+ASCT) gegenüber einer Chemotherapie oder Immunotherapie</p> <p><u>Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben (PFS), 'treatment-related mortality', Nebenwirkungen, sekundäre Malignitäten</p> <p><u>Ergebnisse</u> (basierend auf 5 Studien, jedoch nur eine Studie mit Patienten die rückfällig waren; Ergebniswiedergabe wurde auf diese Patientengruppe beschränkt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basierend auf einer Studie mit 70 rezidivierenden Patienten, zeigten sich stat. signifikante Vorteile unter einer HDT+ASCT Therapie hinsichtlich der Endpunkte PFS (HR: 0.30; 95%KI: 0.15-0.61) und dem Gesamtüberleben (HR: 0,40; 95%KI: 0.18-0.89). • Es wurden keine Ergebnisse zu den restlichen Endpunkten berichtet. <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenige Studien • Offene Studien • Verschiedene Chemotherapie Regimen in den Studien • Alle Stadien des follikulären Lymphoms
---	---

- **Systematische Reviews**

**Wake et al. (Hand-
suche):** Rituximab as
third-line treatment for
refractory or recurrent
Stage III or IV follicular
non-Hodkin's
lymphoma: a
systematic review and
economic evaluation
(Stand: 2002)

Anfangs genannte Therapieoptionen:

- Second-line therapy: *'Following first relapse/recurrence or failure to respond to first-line therapy, combination intravenous chemotherapy containing alkylating agents (e.g. cyclophosphamide) in combination with anthracyclines (e.g. doxorubicin) and other cytotoxic drugs, such as cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (CHOP) and cyclophosphamide, vincristine and prednisolone (CVP), is usually given until a 'best response' is obtained. After further relapse the patient may be retreated using the same therapy. Fludarabine, although unlicensed for this indication, may be given as an alternative and, indeed, is now being increasingly used as a first-line therapy. This agent may also be used before or after combination chemotherapy, alone or in combination.'*
- Third-line therapy: *'At a point when the cancer has relapsed following all usually applied first- and second-line therapies, or when it has proved chemoresistant/refractory to these therapies, newer therapies may then be used, including rituximab, cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), interferon- α or high-dose therapy with stem cell support.'*

(relevante) Population: Patienten mit einem follikulärem Lymphom Stadium III oder IV, die Chemotherapie-resistent sind oder nach Zweit- bzw. weiterer Chemotherapie rückfällig wurden.

Vergleich: Jegliche Therapieform, inklusive einer Nicht-Behandlung

Endpunkte: Keine Einschränkungen hinsichtlich der Endpunkte, jedoch wurden die Endpunkte: Überleben, Lebensqualität und Nebenwirkungen a priori definiert und als Endpunkte von größtem Interesse bewertet.

Ergebnisse: (basierend auf 4 prospektiven Fallserien; keine RCTs identifiziert)

- Gesamtansprechraten: Drei Fallserien machten Angaben zu der Gesamtansprechraten, diese lagen bei 39%, 46% und 48%. Für die relevante Population lagen die Ergebnisse bei 55%, 36% und 52%.
- Komplettes Ansprechen: Komplette Ansprechraten trugen zu den Gesamtansprechraten bei und waren allgemein niedrig (Basierend auf 3 Studien: 3%- 6%). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der relevanten Population (basierend auf 2 Studien) mit 5% bzw. 3%.
- Partielles Ansprechen: Als Folge der niedrigen vollständigen Ansprechraten, machten partielle Ansprechraten den größten Teil des Gesamtansprechens aus. Für die gesamte Kohorte, lagen die partiellen Ansprechraten für die drei Fallserien bei 35%, 43% und 42%.

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Dauer des Ansprechens</u>: Es zeigte sich eine mediane Dauer von 5.9 Monaten (2.8 - > 12.1 Monaten), 11 Monaten und 11.2 Monaten (95% KI:34 9–16.5; basierend auf drei Fallserien). Es waren keine Angaben vorhanden, für die relevante Population. • <u>Zeit bis zur Progression</u>: Zwei Fallserien zeigten eine mediane Zeit bis zur Progression von 8.1 Monaten (4.5 bis > 18.6 Monate) und 13 Monaten (nur Responder; nicht gesamte Kohorte). Keine Angaben, für die Population von Interesse. • <u>Gesamtüberleben</u>: Keine Ergebnisse in den Fallserien zu diesem Endpunkt. • <u>Lebensqualität</u>: Es konnten keine Ergebnisse zu direkten Messungen hinsichtlich der Lebensqualität identifiziert werden. Es gibt lediglich Hinweise bezüglich der Symptomatik. In einer Fallserie zeigte sich, dass anfängliche körperlich bedingte oder krankheitsbedingte Symptome (fast) vollständig behoben wurden (92%-100%; je nach Symptom). Dies betraf die Gruppe der Responder, bei Non-Responder Patienten konnte eine Beseitigung der Symptome von 50% bis 100% (je nach Symptom) erreicht werden. • <u>Nebenwirkungen und Toxizität</u>: Allgemein hohes Auftreten an Nebenwirkungen. Keine stat. Gesamtanalyse, daher Aussagekraft eingeschränkt. <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlen von vergleichenden Studien. • Keine vollständig übereinstimmenden Daten zu der relevanten Population. • Fehlende Daten zu patientenrelevanten Endpunkten wie: Gesamtüberleben und Lebensqualität. • Aussagekraft eingeschränkt, vor allem hinsichtlich der Evaluation von Nebenwirkungen.
<p>Boland et al. 2009: Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma</p>	<p><u>Design</u>: Single technology appraisal (STA).</p> <p><u>Ziel</u>: Wirksamkeit von 'Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's Lymphoma'</p> <p><u>Vergleich</u>: Chemotherapie +/- Rituximab nach ersten oder zweiten Rezidiv bzw. Rituximab Erhaltungstherapie gegenüber Beobachtung der Patienten.</p> <p>Endpunkte: Gesamtansprechrates, Nebenwirkungen</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf der EORTC und GLSG-FCM Studie → Hinweis: Angabe der Ergebnisse für rezidivierende Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Allgemein</u>: Beide Studien hatten zwei Randomisierungszeitpunkte (465 bzw. 147 Patienten), einmal zum Zeitpunkt der Induktionsphase und einmal zum Zeitpunkt der Erhaltungsphase (395 bzw. 176 Patienten, die auf die erste Therapie ange-

	<p>sprochen hatten).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrates: Beide Studien zeigten, dass bei Patienten mit einem Rezidiv die zusätzliche Gabe von Rituximab, das Gesamtansprechen erhöhte (72.3% unter CHOP vs. 85.1% unter R-CHOP in der EORTC Studie / 70% unter FCM vs. 94% unter R-FCM in der GLSG-FCM Studie). • Nebenwirkungen (nur für eine Studie berichtet): Auch wenn die Mehrheit an Patienten Nebenwirkungen berichtete, war die Rate an Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Studie führte, gering (3%). <p>-----</p> <p><u>CHOP</u>= Cyclophosphamid+Doxorubicin+Vincristin+Prednisolon <u>FCM</u>= Fludarabin+Cyclophosphamid+Mitoxantron</p>
<p>Kyle & Hill (2010): NHL (diffuse large B-cell lymphoma)</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2010.</p> <p>Frage: <i>‘What are the effects of treatments for relapsed aggressive NHL (diffuse large B-cell lymphoma)?</i></p> <p>Option: Conventional-dose salvage chemotherapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ We found no clinically important results from RCTs about different conventional-dose salvage chemotherapy regimens [Prednisolone, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide, bleomycin, vincristine, and methotrexate (PACBOM), etoposide, cisplatin, cytarabine, and methylprednisone (ESHAP), Rituximab, ifosfamide, cytarabine, and etoposide (RICE), Ifosfamide, etoposide, and cytarabine (IVAC)] in people with relapsed aggressive non-Hodgkin’s lymphoma (NHL). The consensus is that people with relapsed disease should be treated with salvage chemotherapy. All regimens reported similar response rates and no single superior regimen could be identified. The effect of rituximab in this setting is likely to be beneficial in rituximab-naive people, but requires further information in rituximab-experienced/refractory people. <i>(basierend auf 3 systematischen Reviews, die keine RCTs beinhalteten).</i> ○ The systematic reviews gave no information on adverse effects. <p>→ Kommentar: <i>One of the systematic reviews identified another RCT examining the addition of rituximab to remission induction chemotherapy (DHAP–VIM–DHAP versus R-DHAP–VIM–R-DHAP), in people with relapsed or progressive disease (225 people, 8 with any prior rituximab treatment). We will address this comparison in full at a future update of the review; however, we have briefly summarized the main finding here. The RCT found a significant increase in response rate after the second chemotherapy cycle with added rituximab compared with no added rituximab. People in complete or partial remission after the second chemotherapy cycle were eligible for autologous stem-cell transplantation, and after the third chemotherapy cycle received high-</i></p>

dose chemotherapy. The RCT found a significant improvement in progression-free survival and failure-free survival (FFS; time to no response after second chemotherapy cycle, progression, relapse, or death) at 2 years in people who had initially had rituximab added to the salvage chemotherapy regimen, but no difference between groups in overall survival.

Option: High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell support

Mortality: Compared with conventional chemotherapy, high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell support may be more effective than conventional chemotherapy at increasing overall survival rates in people with a chemotherapy sensitive relapse of aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL) (**very low-quality evidence**).

Disease progression/recurrence: Compared with conventional chemotherapy High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell support may be more effective than conventional chemotherapy at increasing 5-year event-free survival rates in people with a chemotherapy-sensitive relapse of aggressive NHL (**very low-quality evidence**).

Response rates: Compared with conventional chemotherapy High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell support may be more effective than conventional chemotherapy at increasing response rates in people with a chemotherapy-sensitive relapse of aggressive NHL (**very low-quality evidence**).

→ **Kommentar:**

- *Bei Patienten mit Chemotherapie-sensitiver Erkrankung basieren die Schlussfolgerungen auf 2 systematischen Reviews (die ein RCT beinhalteten. Bei Patienten mit Chemotherapie-resistenter Erkrankung gab es keine RCTs.*
- *The RCT identified by the review excluded 90 people who failed to respond to treatment with DHAP before randomisation. An additional 16 responders were also excluded from randomisation for unspecified protocol violations. Of the 55 people randomised to autologous transplant (and analysed with this group), 6 people were not treated according to the trial protocol. This was because of early-disease progression in 4 cases, the development of new cardiac problems in one case, and failure to harvest adequate stem cells from bone marrow in the final case. A total of 22/55 people (40%) in the autologous transplant group received radiotherapy compared with only 12/54 people (22%) in the conventional chemotherapy group (significance not reported). Overall, 18/45 people (40%) in the conventional chemotherapy group who had further relapses were subsequently treated with high-dose chemotherapy plus autologous bone-marrow transplantation. Since publication of this RCT, the standard procedure for high-dose chemotherapy has changed from transplantation of stem cells harvested from bone marrow to peripheral blood stem-cell transplantation. This change is based on European Bone Marrow Transplant registry data, retrospective studies, and clinical experience, including experience in all subtypes of NHL. Although*

	<p>there have been no direct comparisons of peripheral blood stem-cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in aggressive NHLs, peripheral blood stem-cell transplantation seems more effective than transplantation of autologous bone-marrow stem cells in several other diseases. One of the systematic reviews also identified 7 retrospective studies involving 460 people treated for chemo-sensitive relapse of aggressive NHL with high-dose chemotherapy plus stem-cell support. No comparisons were made with conventional-dose salvage chemotherapy in these studies.</p> <p>Option: High-dose chemotherapy plus allogeneic stem-cell Support.</p> <ul style="list-style-type: none"> We found no direct information from RCTs about allogeneic stem-cell support in the treatment of people with non-Hodgkin's lymphoma (NHL; diffuse large B-cell lymphoma). <p>→ Kommentar: We found RCTs assessing the use of allogeneic transplantation. Two large retrospective studies compared allogeneic transplantation versus control groups who received autologous transplants; groups were not matched for several important disease characteristics. Allogeneic transplantation carries a higher mortality than autologous transplantation, associated with graft-versus host disease and prolonged immunosuppression. In the first study there was no significant difference in overall survival or relapse rate (overall survival: RR 0.92, 95% CI 0.5 to 1.68 with autologous unpurged [P = 0.79] v RR 1.3, 95% CI 0.73 to 2.31 with allogenic T-cell replete [P = 0.37]; relapse rate: RR 1.68, 95% CI 0.78 to 3.61 with autologous unpurged [P = 0.19] v RR 0.99, 95% CI 0.46 to 2.12 with allogenic T-cell replete [P = 0.98]) between autologous and allogeneic transplant for high-grade lymphoma. The second study used a matched analysis (matching was over 90% exact but was impaired significantly by missing data on bone-marrow involvement and presence of a mass at time of transplant). The study found that, for people with high-grade lymphoma, the survival rate and relapse rate were similar at 5 years for autologous and allogeneic transplantation (survival rate: 168/765 [22%] with autologous procedures v 53/255 [21%] with allogeneic transplant; relapse rate: 148/765 [19%] with autologous procedure v 49/255 [19%] with allogeneic transplant).</p>
<p>Gao et al. 2010: A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma.</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit neu diagnostiziertem oder rezidiviertem B-Zell-NHL</p> <p><u>Vergleich:</u> R-Chemotherapie vs. Chemotherapie alleine</p> <p><u>Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Gesamtansprechrate, Krankheitskontrolle, Nebenwirkungen</p> <p><u>Ergebnisse [basierend auf 12 Studien mit N(total): 4.996 Patienten]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Gesamtüberleben:</u> Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer zusätzlichen Gabe von Rituximab (RR: 1.09; 95%KI: 1.06–1.12, p= < 0.00001) gegenüber einer Chemotherapie

	<p>alleine.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechrate: Stat. signifikanter Vorteil unter der zusätzlichen Gabe von Rituximab gegenüber einer Chemotherapie alleine hinsichtlich der Gesamtansprechrate (RR: 1.17; 95%KI: 1.10–1.25, $p < 0.00001$), des kompletten Ansprechens (RR: 1.52; 95%KI, 1.27–1.82, $p < 0.00001$), und der Krankheitskontrolle (RR: 1.36; 95%KI: 1.26–1.46, $p < 0.00001$). • Eine Verbesserung unter der Chemotherapie mit Rituximab gegenüber einer Chemotherapie allein war hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der Gesamtansprechrate sowie der Krankheitskontrolle bei Patienten mit einem diffus großzelligem B-Zellen Lymphom zu verzeichnen (OS: RR: 1.11, 95%KI: 1.06–1.16, $p < 0.0001$; RR: 1.09, 95%KI: 1.01–1.19, $P < 0.03$ und RR: 2.00, 95%KI: 1.59–2.53, $p < 0.00001$, respektive) und bei Patienten mit folliculären Lymphomen (RR: 1.08, 95%KI: 1.04–1.12, $p < 0.0001$; RR: 1.19, 95%KI: 1.07–1.33, $p < 0.001$ und RR: 2.58, 95%KI: 1.61–4.12, $p < 0.0001$, respektive). • Eine Chemotherapie mit Rituximab gegenüber einer Chemotherapie alleine, zeigte bei Patienten mit einem Mantelzell-Lymphom lediglich Vorteile hinsichtlich der Gesamtansprechrate (RR: 1.22, 95%KI: 1.07–1.40, $p < 0.004$). <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nur zwei Studien, die rezidivierende Patienten untersucht haben → keine separate Darstellung/Unterscheidung zwischen neu diagnostizierten und Rezidiv-Patienten. • Nicht immer klare Beschreibung des ‘allocation concealments’ • Studien sehr heterogen hinsichtlich der Studienpopulation, den Subgruppen der B-Zell Lymphome, Behandlungsregimen und Behandlungsdauer. • Keine Aussagen möglich, welche Chemotherapieregimen am besten mit Rituximab zu kombinieren sind. • Keine individuellen Patientendaten → basierend auf aggregierten Daten. • Keine Verblindung in den Studien.
<p>Siddhartha & Vijay. 2009: R-CHOP versus R-CVP in the treatment of follicular lymphoma: a meta-analysis and critical appraisal of current literature</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Conclusion: <i>No data were located for comparing R-CHOP (Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Predniso(lo)n) vs. R-CVP (Rituximab, cyclophosphamid, vincristin, prednisonlon) for relapsed patients with follicular lymphoma, and no data for previously treated and relapsed patients on R-CVP.</i>
<p>CADTH 2009: Radioimmunotherapies for Non-Hodgkin Lymphoma: Systemat-</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2009.</p> <p><u>Fragestellung:</u> <i>‘What is the clinical effectiveness of using radioim-</i></p>

ic Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness and Guidelines (HTA).

munotherapies in the treatment of Non-Hodgkin lymphoma? ‘

Ergebnisse:

- I-tositumomab (basierend auf einem systematischen Review; einer Metaanalyse, einem RCT, einer Kosten-Nutzen Analyse und einer Evidenz-basierten Leitlinie):
 - System. Review: Keine Einschränkungen hinsichtlich: Art des Lymphoms, Stadium, Allgemeinzustand, Therapieregimen (Monotherapie, Kombinationstherapie), Vergleich (aktive Substanz, Placebo). Die Endpunkte waren: Überleben, Lebensqualität, Zeit bis zur Progression, Ansprechdauer, Ansprechrate, Nebenwirkungen, Tumor Dosimetrie.
Es wurden insgesamt 18 Studien eingeschlossen; eine Studie untersuchte dabei die Wirksamkeit bei Patienten die schon vorab behandelt wurden.
Ergebnisse: Bei vorab behandelten Patienten, wurden Ansprechraten zwischen 18% - 100%, eine komplette Ansprechrate zwischen 20% - 84% gezeigt. Die mediane Zeit bis zur Progression lag zwischen 6.3 und 12 Monaten, und das mediane Überleben zwischen 21 und 41 Monaten.
Methodische Aspekte: Keine formale Qualitätsbeurteilung vorgenommen, die meisten Studien (N= 17) waren einarmige Studien; keine systematische Beurteilung der internen und externen Validität; die unterschiedlichen Arten der Lymphome schränkt eine Übertragbarkeit ein.
 - Metaanalyse: Basierend auf 5 Studien (N= 250 Patienten), Es wurden sowohl Patienten mit einem niedriggradigen NHL, als auch Patienten mit einem transformierten niedriggradigen NHL eingeschlossen. Es zeigten sich Ansprechraten von 47% - 68%; komplette Ansprechraten zwischen 20% - 38%. 31% hatten ein dauerhaftes Ansprechen (def. als: Zeit bis zur Progression länger als ein Jahr).
 - Fazit der Autoren: *‘the use of I-tositumomab produced high response rates in patients with relapsed or refractory low-grade, and transformed low-grade NHL, with a sizable group of patients achieving long-term durable responses.’*
Methodische Aspekte: Unklar, ob die Studien mit einer system. Literaturrecherche identifiziert wurden; Übertragbarkeit ist fragwürdig.
- Y-ibritumomab tiuxetan (basierend auf einem system. Review; einer Metaanalyse, zwei RCTs und einer Evidenz-basierten Leitlinie):
 - System. Review: Zu Patienten mit indolentem Non-Hodgkin Lymphom (nicht die Population von Interesse).
 - Metaanalyse: Metaanalyse basierend auf vier Studien (N= 211 Patienten/ 30 Zentren in den USA). In allen Studien, erhielten die Patienten zwei Dosierungen mit Rituximab. Es zeigte sich bei 37% der Patienten ein Langzeit-Ansprechen. Bei diesen Patienten hatten 65% ein bestätigtes oder nicht bestätigtes vollständiges Ansprechen. Die mediane Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zur Progression betragen

	<p>28.1 Monate und 29.3 Monate.</p> <p><u>Fazit der Autoren:</u> <i>'one dose of Y-ibritumomab tiuxetan can produce durable responses and can prolong survival in a substantial proportion of patients for whom previous therapies have failed.'</i></p> <p><u>Methodische Aspekte:</u> Übertragbarkeit fragwürdig aufgrund fehlender Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien, sowie aufgrund der verschiedenen Subtypen an NHL, die adressiert wurden. Angaben, ob die Studien systematisch recherchiert wurden, fehlen. Möglichkeit hinsichtlich einer Verzerrung zugunsten von Y-ibritumomab tiuxetan, wenn nur vorteilhafte Studien diesbezüglich eingeschlossen wurden. Es fehlen Angaben bei 50 von 211 Patienten zu dem Endpunkt „Dauer des Ansprechens“.</p>
--	--

• Leitlinien

<p>DKG-GPOH: Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. (2009)</p> <p><u>Hinweis: Entwicklungsstufe: S1 + IDA</u></p> <p><i>S1= Eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Fachgesellschaft(en) erarbeitet im informellen Konsens eine Empfehlung, die vom Vorstand der Fachgesellschaft(en) verabschiedet wird.</i></p> <p><i>IDA= Interdisziplinäre Entwicklung)</i></p>	<p><u>Hinweis:</u> Keine Angaben zu der speziellen Therapie bei mehrfach rezidiviertem oder therapieresistentem NHL & Keine Angaben des Evidenzlevels.</p> <p>Chemotherapie: ...Chemotherapie ist die etablierte Therapieform. International hat sich eine Gruppierung in 3 strategische Gruppen durchgesetzt:</p> <p><u>Lymphoblastische Lymphome</u> Für Patienten mit lymphoblastischen Lymphomen ist die ALL Therapiestrategie, bestehend aus Induktion, Re-Intensivierung, Extrakompartimenttherapie und Dauertherapie, eine erfolgreiche Behandlungsstrategie. Die Stratifizierung der Therapieintensität erfolgt nach dem Ausbreitungsstadium. Nur Patienten mit Stadium III und Stadium IV erhalten eine Re-Intensivierung. Die Therapie der ALL ist im Kapitel ALL beschrieben.</p> <p><u>B-Zell-Lymphome</u> Eine Therapiestrategie, bestehend aus wiederholten sehr kurzen Therapiekursen, hat sich in mehreren großen multizentrischen Studien als hoch effizient erwiesen. Die eingesetzten Medikamente sind Glukocorticosteroide, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Methotrexat, Cytosin-Arabinosid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid. Die Therapiekurse dauern 5 bis 7 Tage und werden in kurzen Abständen wiederholt, sobald sich die Knochenmarkfunktion erholt hat. Die Intensität der Kurse ist hoch. Es wird angestrebt, mit jedem Therapiekurs ein Maximum an Tumorzytolyse zu erzielen. Durch kurze Abstände zwischen den Kursen wird die Chance für ein Wiederauwachen der Lymphomzellen mit der Gefahr von Resistenzentwicklung auf ein Minimum reduziert. Eine beträchtliche postchemotherapeutische Knochenmarksuppression mit Absinken der Leukozyten unter 500/µL wird dabei in Kauf genommen. Von besonderer Bedeutung ist eine effiziente ZNS-wirksame Therapie zur Prophylaxe von ZNS-Rezidiven. Kriterien zur Stratifizierung der Therapieintensität sind: das Ausbreitungsstadium, die Resektabilität und die Tumormasse. Für Patienten mit vollständig resezierten lokal begrenzten</p>
--	---

Lymphomen sind 2 Therapiekurse eine ausreichende Behandlung. Patienten mit nicht resezierten lokalisierten Lymphomen (Stadium I und II) und solche mit fortgeschrittenem Krankheitsstadien (Stadium III, IV und B-ALL) erhalten 4 bis 6 Therapiekurse. Eine längere Therapie ist nicht sinnvoll.

Großzellig anaplastische Lymphome

Die Therapiestrategie für B-Zell-Lymphome erwies sich auch in der Behandlung der Patienten mit großzellig anaplastischen Lymphomen als erfolgreich. Klinische Kriterien zur Stratifizierung der Therapieintensität sind Befall von Haut, Mediastinum, Lunge, Leber, Milz und ZNS, die mit einem erhöhten Rückfallrisiko assoziiert sind. Der prognostisch wichtigste Parameter ist die Anzahl an zirkulierenden Tumorzellen im KM und Blut gemessen mittels quantitativer PCR für NPM-ALK-Fusionstranskripte.

Chirurgische Therapie

Primäre Operation

Eine primär vollständige Resektion kleiner lokalisierter Lymphome kann bei nicht-lymphoblastischen Lymphomen vorteilhaft sein. Diese Patienten haben mit einer sehr kurzen Chemotherapie eine ausgezeichnete Überlebenschance. Die Resektabilität ist aber abhängig vom Krankheitsstadium, und das Stadium ist die übergeordnete prognostische Variable. Ist eine vollständige Resektion nicht risikolos und nicht ohne funktionellen Verlust möglich, soll die OP auf einen diagnostischen Eingriff beschränkt werden. Teilresektionen sind ohne therapeutischen Wert. Resektionen um den Preis signifikanter funktioneller Verluste sind nicht gerechtfertigt.

Second-Look-Operation

Ein therapeutischer Wert der Second-Look-Operation bei unvollständiger Tumorrückbildung unter Chemotherapie ist nicht belegbar. Bei Patienten mit B-Zell-Lymphomen kann die Second-Look-Operation aber zur Entscheidungsfindung über eine Intensivierung der Chemotherapie beitragen, in dem sie die histologische Unterscheidung von nekrotischen und vitalen Resttumoren ermöglicht.

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist eine wirksame Therapiemaßnahme. Bei effektiver Chemotherapie bewirkte eine zusätzliche involved field Bestrahlung in kontrollierten prospektiven Therapiestudien jedoch keine Verbesserung der krankheitsfreien Überlebensraten im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie, wohl aber eine Erhöhung der Therapietoxizität. Die Lokalbestrahlung ist deshalb in den meisten modernen Therapieprotokollen kein obligater Therapiebestandteil. In Sonderfällen eines Lymphomprogresses unter Chemotherapie oder bei nicht ausreichender Tumorrückbildung eines lymphoblastischen Lymphoms kann die Strahlentherapie eine lokale Therapieoption darstellen. Eine nicht vollständige Rückbildung lokaler Lymphommanifestationen ist jedoch nicht selten und nicht in jedem Fall von ungünstiger prognostischer Bedeutung. Die meisten Therapieprotokolle enthalten Definitionen einer ausreichenden und einer nicht ausreichenden Tumorrückbildung unter Chemotherapie. Auch in der Rezidivsituation kann die Strahlentherapie, z.B. als Palliativmaßnahme, in Erwägung gezogen werden. Die Ermittlung des prädiktiven

	<p>Wertes der Positronenemissionstomographie (PET) zur Indikationsstellung lokaler Therapiemaßnahmen bedarf der prospektiven Evaluierung in klinischen Studien.</p> <p>Therapie des Zentralnervensystems</p> <p><u>Lymphoblastische Lymphome</u> <i>Patienten ohne manifesten ZNS-Befall</i> Mit systemischer Hochdosis MTX-Therapie und intrathekaler Chemotherapie wird eine ausreichende ZNS-Protektion erzielt. Eine Schädelbestrahlung ist nicht erforderlich. Patienten mit Stadium III und IV sollten eine auf 15 Dosen intensivierte intrathekale MTX Therapie erhalten.</p> <p><i>Patienten mit ZNS-Befall:</i> Systemische Hochdosis-MTX-Therapie, intensivierte intrathekale Chemotherapie und Schädelbestrahlung sind hocheffektiv und stellen den derzeitigen Therapiestandard (Salzburg et al., 2007). Die Standarddosis der therapeutischen Schädelbestrahlung ist 24 Gy für Kinder > 2 Jahre (im 2. Lebensjahr 18 Gy). Im ersten Lebensjahr wird keine Schädelbestrahlung durchgeführt.</p> <p>Knochenmarktransplantation Die allogene Knochenmarktransplantation ist eine Option für: Patienten mit lymphoblastischem Lymphom und ungenügendem Ansprechen auf die konventionelle Chemotherapie Rezidivpatienten mit lymphoblastischem Lymphom in 2. Remission. Rezidivpatienten mit B-Zell-Lymphom in 2. vollständiger oder partieller Remission Rezidivpatienten mit großzellig anaplastischem Lymphom: Der Stellenwert der allogenen und autologen Blutstammzelltransplantation wird derzeit in prospektiven kontrollierten Therapiestudien geprüft. Autologe Knochenmarktransplantation bzw. Hochdosischemotherapie mit peripherem Blutstammzell Rescue: Bei Patienten mit nicht-lymphoblastischen Lymphomen und unvollständigem Therapieansprechen, Krankheitsprogress oder Rezidiv wird derzeit der Stellenwert in Therapiestudien evaluiert.</p>
<p>NCCN Guideline: Non-Hodgkin's Lymphomas (Version 3.2012)</p> <p><i>Siehe auch: Zelenetz et al.: Non-Hodgkin's Lymphomas (JNCCN, 2011)</i></p>	<p>Recommendations for Relapsed or Refractory Disease</p> <p><u>Diffuse Large B-Cell Lymphoma (LoE: 2A):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • High dose therapy/ autologous stem cell rescue (HDT/ASCR) is the treatment of choice for patients with relapsed or refractory disease that is chemo-sensitive at relapse. • Patients with relapsed or refractory diffuse large cell lymphoma (DLBCL) who are candidates for HDT/ASCR should be treated with second-line chemotherapy, with or without rituximab (depending on whether the patient is deemed to be refractory to prior rituximab regimens). • Suggested regimens (with or without rituximab) include following: <ul style="list-style-type: none"> ○ DHAP (dexamethasone, cisplatin, cytarabine) ○ ESHAP (methylprednisolone, etoposide, cytarabine, cisplatin) ○ GDP (gemcitabine and oxaliplatin) ○ ICE (ifosfamide, carboplatin and etoposide)

	<ul style="list-style-type: none"> ○ MINE (mitoxantrone, ifosfamide, mesna, etoposide) ● Patients with CR or PR to second-line chemotherapy regimen should be considered for further consolidation with HDT/ASCR (<i>category 1 for CR; category 2A for all others</i>) with or without radiation therapy (RT). ● Involved field radiation therapy (IFRT) before HDT/ASCR has been shown to result in good local disease control and improved outcome. ● Additional RT can be given before or after stem cell rescue to sites with prior positive disease. Pertinent clinical trials, including the option of allogeneic stem cell transplantation, may also be considered. ● Patients who are not eligible for HDT/ASCR should be treated in the context of a clinical trial. Alternatively, in the absence of suitable clinical trials, patients can also be treated with single-agent rituximab, bendamustine with or without rituximab, lendalidomide (in patients with non-germinal center DLBCL) with or without rituximab or multiagent chemotherapy regimens (with or without rituximab) such as dose-adjusted EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin), CEPP (cyclophosphamide, etoposide, prednisone and procarbazine), GDP (gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin/carboplatin) or GemOx (gemticipabine and oxaliplatin). <p><i>Hinweis auf Subgruppe: Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma (PMBL):</i> In the absence of randomized trials, there is no established optimal treatment for patients with PMBL.</p> <p><u>Burkitt Lymphoma (LoE: 2A):</u></p> <p><u>In general:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Participation in clinical trials is recommended for all patients. ● The NCCN Guidelines panel recommends the following regimens as initial therapy, which should also include adequate CNS prophylaxis with systemic and/or intrathecal chemotherapy with methotrexate and/or cytarabine: <ul style="list-style-type: none"> ○ CALGB 10002 regimen (cyclophosphamide and prednisone followed by cycles containing either ifosfamide or cyclophosphamide; high dose methotrexate, leicovorin, vincristine, dexamethasone, and either doxorubicin or etoposide or cytarabine; or intrathecal triple therapy including methotrexate, cytarabine and hydrocortisone) ○ CODOX M/IVAC (original or modified) with or without rituximab (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, with intrathecal methotrexate and cytarabine followed by high-dose systemi methotrexate) with (for high-risk) or without (for low-risk) alternating IVAC (ifosfamide, cytarabine, etoposide, and intrathecal methotrexate +/- rituximab). ○ Dose-adjusted EPOCH with rituximab (DA-EPOCH-R) ○ Hyper-CVAD with rituximab (R-hyper-CVAD; cyclophosh-
--	--

amide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone)

- Disease relapse after 2 years is rare following CR to induction therapy, and follow up should be individualized according to patient's characteristics.
- Patients with less than CR to initial therapy and those with relapsed or refractory disease should be treated in context of a clinical trial.
- Second-line chemotherapy with rituximab-containing regimens followed by high-dose therapy and autologous stem cell rescue can be considered in selected patients. In the absence of suitable clinical trials or for patients unlikely to benefit from additional intensive multiagent chemotherapy regimens, best supportive care or palliative RT may be considered appropriate.

Mantle Cell Lymphoma (LoE: 2A):

- The optimal approach to relapsed or refractory disease remains to be defined. Patients with relapsed disease following CR to induction therapy or those who obtain only a PR to induction therapy or those with progressive disease are appropriate candidates for clinical trials involving HDT/ASCR or allogeneic HSCT (Hematopoietic stem cell transplantation), immunotherapy with non-myeloablative stem cell rescue or treatment with new agents.
- Alternatively, in the absence of an appropriate clinical trial, these patients can be treated with second-line chemotherapy regimens (with or without rituximab) recommended for patients with DLBCL or any of the following regimens:
 - Bendamustine +/- rituximab
 - Bortezomib +/- rituximab
 - Cladribine +/- rituximab
 - FC (fludarabine, cyclophosphamide) +/- rituximab
 - FCM-R (fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone, rituximab)
 - FMR (fludarabine, mitoxantrone, rituximab)
 - Lenalodomidide +/- rituximab
 - PCR (pentostatin, cyclophosphamide, rituximab)
 - PEPC (prednisone, etoposide, procarbazine, cyclophosphamide) +/- rituximab
- Allogeneic transplantation (with myeloablative or reduced intensity conditioning) is an appropriate option for patients with relapsed or refractory disease that is in remission following second-line therapy.

Follicular Lymphoma:

Recommendations for treatment of Stage II (bulky disease) and Stage III-IV disease

- For patients requiring second-line therapy or treatment for disease unresponsive to first-line treatment, BVR (bendamustine, bortezomib, rituximab), fludarabine combined with rituximab,

Hinweis: Für die
Behandlung des

<p>CD20-positiven folliculären B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms siehe: DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Radioimmuntherapie des CD20-positiven folliculären B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms (Stand: 12/2011)</p>	<p>FCM-R regimen (<i>category 1</i>) or radioimmunotherapy (RIT) (<i>category 1</i>) or any of the second-line regimens used for patients with DLBCL.</p> <p><u>Lymphoblastic Lymphoma (LoE: 2A):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients with biopsy-proven PR are considered treatment failures and should be treated in clinical trials. Maintenance chemotherapy (up to 2 years) based on the treatment protocol is recommended. It is important that patients be treated with a given treatment protocol in its entirety (from induction, consolidation/reinduction, to maintenance), and not be treated with different components taken from different treatment protocols. In addition, CNS prophylaxis and maintenance should be included with all treatment regimens. • For patients with relapsed disease, the NCCN Guidelines recommend reinduction with combination chemotherapy or allogeneic SCT. Enrollment in clinical trials is especially encouraged to refine these approaches; the most appropriate therapy should be chosen in consultation with an expert in lymphoma management. <p>-----</p> <p><u>Definition:</u> <i>CR: Disappearance of all evidence of disease</i> <i>PR: Regression of measurable disease and no new sites</i> <i>SD: Failure to attain CR/PR or PD</i> <i>PD: Appearance of any new lesions</i> <i>Relapsed disease or PD: Any new lesion or increase by ≥ 50% of previously involved sites from nadir</i></p>
<p>Imrie et al.: Stem Cell Transplantation in Adults; Cancer care Ontario (CCO,2009)</p>	<p>Recommendations: <u>Indications:</u> <i>The following recommendations address the role of stem cell transplantation for the following indications:</i></p> <p>Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Including Lymphoblastic lymphoma) <u>First complete remission:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Allogeneic stem cell transplantation is an option for patients with ALL with poor prognostic features such as Philadelphia chromosome or t(4;11) positivity or delayed time to first complete remission. ○ Autologous stem cell transplantation is not recommended for patients with ALL in first complete remission. • <u>Beyond first complete remission:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Allogeneic transplantation is the recommended treatment option for eligible patients with ALL who achieve a second remission. ○ There is insufficient evidence to support or refute the use of autologous stem cell transplantation beyond first remission for patients with ALL.

	<p><u>Qualifying Statement:</u> The role of BCR-ABL inhibitors (e.g., imatinib, dasatinib) in the management of Philadelphia chromosome positive ALL is currently being explored as therapy prior to or following allogeneic transplantation.</p> <p><u>The Non-Hodgkin's Lymphomas</u></p> <p>Aggressive Histology NHL Including Diffuse Large B Cell Lymphoma and Aggressive T Cell Lymphomas (AH-NHL) Autologous stem cell transplantation is the recommended option for eligible chemo-sensitive patients with AH-NHL refractory to or relapsed after primary therapy. Allogeneic stem cell transplantation is an option for eligible chemo-sensitive patients with refractory or relapsed AH-NHL who are not candidates for autologous stem cell transplantation or who have a syngeneic (identical twin) donor. Stem cell transplantation is not recommended for patients with AH-NHL as part of primary therapy.</p> <p>Follicular Lymphoma (FL) Autologous or allogeneic transplantation are options for selected patients with poor prognosis FL that progresses after second-line therapy.</p> <p>Burkitt's Lymphoma Autologous and allogeneic transplantation are options for selected patients with Burkitt's lymphoma beyond first remission. Stem cell transplantation is not recommended for patients with Burkitt's lymphoma in first complete remission.</p> <p>Mantle Cell Lymphoma (MCL) Autologous stem cell transplantation is an option for eligible patients with MCL in first remission. Autologous or allogeneic are options for selected patients with MCL in second remission.</p>
<p>British Committee for Standards in Haematology (BCSH): Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma (2011)</p>	<p>Management of relapsed follicular lymphoma: <u>Recommendations:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients who are being reassessed with features of relapsed FL should undergo a biopsy procedure, wherever practicable (1B). • The combination of chemotherapy with rituximab should become the standard for those patients who require treatment at the point of relapse and are rituximab naïve as the combination improves all clinically meaningful outcomes, including overall survival, compared to chemotherapy alone (1A). • Chemotherapy and rituximab should also be the standard for relapsed FL patients who have received prior rituximab if the patient had previously responded to rituximab (1C). • The choice of chemotherapy will depend on characteristics of the patient. Both anthracycline and nucleoside analogue based therapies are active in patients with relapsed and refractory disease (1A)

- Rituximab maintenance prolongs PFS substantially in patients with relapsed/refractory FL who are rituximab-naïve and respond (partial or complete response) to re-induction therapy with single agent rituximab, chemotherapy or chemotherapy and rituximab (1A)
- 90Y-Ibritumomab tiuxetan is an active treatment approach in patients with relapsed FL and should be considered in older patients and those that are refractory or intolerant to chemotherapy and rituximab (2B).
- The benefits of high dose therapy with ASCT in relapsed FL need to be balanced against the long term risks of the procedure and considered in the setting of emerging therapies (1B).
- Patients with localised, symptomatic disease should be considered for palliative radiotherapy, delivering doses of 4 Gy to 24 Gy (1B; see section 5.1.1 → *Recommendation: Involved field radiotherapy delivering a dose of 24 Gy in 12 daily fractions is the standard of care (1A).*)

Management of patients with transformed FL (TFL):

Note: Histological transformation (HT) into an aggressive lymphoma is a frequent event in the natural history and clinical course of patients with FL.

Recommendations:

Rituximab-naïve patients with HT of FL should receive rituximab-chemotherapy as treatment of the HT (1B).

FL patients with HT who have previously been exposed to rituximab should receive rituximab chemotherapy as treatment of the HT (1C).

Anthracycline-naïve patients should receive a doxorubicin-containing regimen; otherwise, a second-line therapy of the type used for DLBCL is recommended (1B).

HDT with autologous stem cell rescue should be considered in younger and fit patients responding to salvage therapy for HT (2B).

Chemotherapy-naïve patients at the time of HT and those with localised/limited stage disease may have better outcomes and may not require intensification with HDT (2B).

The role of autologous and allogeneic transplant in FL:

Recommendations:

Autologous stem cell transplantation has no role in first line therapy for follicular lymphoma outside the setting of a clinical trial (1B).

The benefits of HDT with ASCT in relapsed FL need to be balanced against the long term risks of the procedure and considered in the setting of emerging therapies (1B).

The patients suitable for transplantation with shorter durations of response following first line therapy should be considered for early referral (2C).

RIC-allogeneic transplants should be considered for younger FL patients with early relapse (1B).

<p>Jost (2007): Relapsed large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up</p> <p><i>siehe auch: Tilly & Dreyling (2010): Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> → Hinweis: kursiver Text, ergänzend aus Tilly & Dreyling 2010</p>	<p>Note: Phase II studies combining rituximab (R) with salvage or high-dose chemotherapy clearly suggest superior response and disease-free survival over chemotherapy alone [II, A]. However, impact upon long-term survival still requires confirmation from randomized trials. The following recommendations apply to patients with adequate, anthracycline-containing first-line therapy.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment with curative intent: In suitable patients with adequate performance status (no major organ dysfunction, age below 65 (<65-70) years) conventionally dosed salvage chemotherapy followed by high-dose treatment with stem-cell support in responsive patients is recommended [II, A]. Any of the published salvage regimens such as (R-) DHAP, (R-) ESHAP, (R-) EPOCH, (R-) ICE, etc. may be adequate since comparative trials are lacking. However, the addition of rituximab is not recommended in cases refractory to a previous rituximab-containing chemotherapy regimen. Also, the choice of the high-dose regimen depends on local experience [<i>BEAM (carmustine, etoposide, cytosine–arabinoside and melphalan) is the more frequently used</i>]. Additional involved-field radiation or iceberg radiation may be used especially in the few cases with limited stage disease, but has been never evaluated in controlled trials. • Treatment in patients not suitable for high-dose therapy: The same or other conventionally dosed salvage regimens [e.g. (R)-IMVP16, (R)-GEMOX, etc.] may be used and may be combined with involved-field radiotherapy. Individualized palliative care may be needed in elderly, comorbid, or HIV-positive patients. <p>-----</p> <p>Note for LoE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Levels of evidence [I–V] and grades of recommendation [A–D] as used by the American Society of Clinical Oncology are given in square brackets. Statements without grading were considered justified standard clinical practice by the experts and the ESMO faculty.</i>
<p>Dreyling et al. (2011): Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</p>	<p>Relapsed disease:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A repeated biopsy is strongly recommended to rule out a secondary transformation into aggressive lymphoma. • Selection of salvage treatment depends on efficacy of prior regimens. In early relapses (<12 months), a non-crossresistant scheme should be preferred (e.g. Bendamustine after CHOP or vice versa). Rituximab should be added if the previous antibody-containing scheme achieved >6–12 months duration of remission [IV,C]. • Radioimmunotherapy represents an effective therapeutic approach especially in elderly patients with co-morbidities not appropriate for chemotherapy. Otherwise, it should be applied preferably as consolidation. • Rituximab maintenance for up to 2 years has a favorable side effect profile and, based on a systematic meta-analysis, substan-

	<p>tially prolongs PFS and OS in relapsed disease even after antibody-containing induction in patients who have not received antibody as first-line therapy [I, A].</p> <ul style="list-style-type: none"> • High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation prolongs PFS and OS and should be especially considered in patients with short-lived first remissions after R-containing regimens, but its role has to be redefined in the rituximab era [I, B]. • In selected younger patients with high-risk profile, potentially curative allogeneic stem cell transplantation (preferably with dose-reduced conditioning) may be discussed in relapsed disease. <p>-----</p> <p><u>Note for LoE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Levels of Evidence [I–V] and Grades of Recommendation [A–D] as used by the American Society of Clinical Oncology are given in square brackets. Statements without grading were considered justified standard clinical practice by the expert authors and the ESMO faculty.</i>
<p>Gomez et al. 2010: SEOM clinical guidelines for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma</p>	<p><u>Rescue treatment:</u> Although disease relapse is usually associated with an unfavorable prognosis, rescue treatment is recommended in almost every case. Second responses are attainable and attempts at curative therapy may be appropriate. Patients should be given rescue QT with second-line combinations (ESHAP, DHAP, GPD, ICE, etc.); those presenting with chemo-sensitivity should then be given intensive QT unless it is contraindicated by the patient’s age or comorbidity. Rituximab should also be used in delayed relapse cases after an interval exceeding months. Patients who do not respond to rescue treatment have a very poor prognosis and intensive QT should not be considered.</p> <p><i>General regimen</i></p> <p><u>Patients suitable for intensive QT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. Remission induction QT: 2–4 cycles Regimen: E-SHAP (Etoposide, Methylprednisolone, Cisplatin, Ara-C), DHAP (Cisplatin, cytarabine, dexamethasone), MINE (mitoxantrone, mesna/ifosfamide and etoposide), ICE (Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide, Mesna) etc. (± rituximab) • 2. Conditioning chemotherapy (QT) [BCNU, Etoposide, Ara-C, Melfalan (BEAM) or cyclophosphamide, etoposide, carmustine (CVB) regimen] Followed by hematopoietic rescue treatment <p><u>Patients unsuitable for intensive QT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rescue QT: 4–6 cycles • Regimen: E-SHAP, DHAP, MINE, ICE
<p>Lopez-Guillermo et al. 2010: Clinical practice guidelines for first-line/after-relapse treatment of patients with</p>	<p><u>Salvage treatment after relapse:</u></p> <p><u>Factors affecting treatment selection</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • The most important factors influencing the choice of treatment after relapse are: (i) histology at relapse (particularly, rule out

<p>follicular lymphoma</p> <p><i>Hinweis: Keine Angabe des LoE</i></p>	<p>histologic transformation); (ii) first response duration; (iii) clinical factors at relapse (age, general status, general symptoms and other comorbidities and clinical stage); (iv) FLIPI (Follicular Lymphoma-specific International Prognostic Index at relapse).</p> <p><u>Treatment objectives</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • The goals of rescue treatment after relapse are the efficacy evaluated by response (CR, PR, PD) and survival rates (OS, DFS, PFS, etc.), as well as the safety profile of the therapeutic regimen. The objective of the treatment – i.e. eradication or palliation – is very important when deciding the therapeutic option and, in essence, will depend on the age and condition of the patient and the severity of the disease. <p>Recommendation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therefore, the recommendation in case of relapse would be to always repeat biopsy, especially in any of the following situations: (i) change in clinical behavior; (ii) rapid growth of adenopathies; (iii) voluminous mass; (iv) appearance of “B” symptoms; (v) high serum lactate dehydrogenase (LDH) levels. (Grade of recommendation D). <p><u>Post-induction treatment in relapse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • After relapse, immunochemotherapy followed by maintenance treatment with rituximab (375 mg/m² every 3 months for 2 years) has proven superior to observation with respect to PFS and EFS. Both the EORTC study (updated in 2010; <i>p</i> < 0.07) and meta-analyses (subgroup of relapsed patients) confirm that OS is also increased with maintenance versus observation. (Grade of recommendation A) • Patients with FL in relapse, aged < 65 years and high-risk: (i) immunochemotherapy (generally, change first-line chemotherapy regimen used); (ii) after induction, assess maintenance with rituximab (375 mg/m² every 3 months for 2 years) and/or intensification by HSCT (in experienced centers); (iii) these patients are ideal candidates for clinical trials. (Grade of recommendation: Expert opinion) • Patients with FL, aged < 65 years and low-risk: (i) immunotherapy (rituximab) or immunochemotherapy with any of the first-line regimens cited; in localized relapses, radiotherapy may be a reasonable option; (ii) after induction, assess maintenance with rituximab (375 mg/m² every 3 months for 2 years). (Grade of recommendation: Expert opinion) • Patients with FL in relapse, aged < 65 years and high-risk: (i) immunotherapy, immunochemotherapy, radioimmunotherapy or symptomatic palliative treatment, depending on patient’s clinical situation and comorbidities; (ii) after induction (if active treatment was performed) assess maintenance with rituximab (375 mg/m² every 3 months for 2 years); (iii) these patients are ideal candi-
--	---

	<p>dates for clinical trials. (Grade of recommendation: Expert opinion)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients with FL in relapse, aged \geq 65 years and low-risk: (i) therapeutic abstention in asymptomatic patients (GELF criteria); radiotherapy in localized forms, immunotherapy (rituximab alone) or immunochemotherapy; (ii) after induction (if active treatment was performed) assess maintenance with rituximab (375 mg/m² every 3 months for 2 years). (Grade of recommendation: Expert opinion) <p><u>Assessment and follow-up of post-induction treated patients:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • During the maintenance phase in relapse, it is recommended to perform a clinical assessment every 3 months (coinciding with each administration) and evaluation of imaging results (CT scan) every 6 months. Furthermore, it is also suggested to perform immunoglobulin quantification every 6 months. A PET scan is not recommended for FL follow-up. (Grade of recommendation D) • At the end of the maintenance phase, it is recommended to re-evaluate the patient, repeating all tests which gave abnormal values before the start of maintenance. From this perspective, it is recommended to monitor the patient every 4 – 6 months for 5 years and thereafter annually. At every visit, history, physical and analytical examination will be repeated. There is no agreement on the use of imaging tools (CT scan) during follow-up; it is reasonable that these scans be performed annually in the early years. The use of PET is not recommended for FL follow-up. (Grade of recommendation D) <p><i>When should the possibility of changing treatment be contemplated?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • During the maintenance phase, whatever the therapeutic regimen used, if disease progression is demonstrated, usually by clinical data or imaging tools (CT scan), or if there is severe treatment-related toxicity, therapeutic change (“ rescue treatment ”) has to be considered. (Grade of recommendation D) <p><u>Subsequent treatments:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Other monoclonal antibodies, vaccines and many drugs with different mechanisms of action are currently under investigation. Allogeneic transplant should be reserved for a very restricted group of young, high-risk patients in specialized and experienced centers. In general, the best option for patients in this situation is to be included in controlled clinical trials. (Grade of recommendation D)
<p>McNamara et al. 2012: Guidelines on the investigation and management of follicular Lymphoma.</p>	<p>Management of relapsed follicular lymphoma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients who are being reassessed with features of relapsed FL should undergo a biopsy procedure, wherever practicable (strong, moderate). • The combination of chemotherapy with rituximab should become

	<p>the standard for those patients who require treatment at the point of relapse and are rituximab-naive because the combination improves all clinically meaningful outcomes, including OS, compared to chemotherapy alone (strong, high).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapy and rituximab should also be the standard for relapsed FL patients who have received prior rituximab if the patient had previously responded to rituximab (strong, low). • The choice of chemotherapy will depend on the characteristics of the patient. Both anthracycline and nucleoside analogue-based therapies are active in patients with relapsed and refractory disease (strong, high). • Rituximab maintenance prolongs PFS substantially in patients with relapsed/refractory FL who are rituximab-naïve and respond (PR or CR) to re-induction therapy with single agent rituximab, chemotherapy or chemotherapy and rituximab (strong, high). • 90Y-Ibritumomab tiuxetan is an active treatment approach in patients with relapsed FL and should be considered in older patients and those that are refractory or intolerant to chemotherapy and rituximab (weak, moderate). • The benefits of high dose therapy with ASCT in relapsed FL need to be balanced against the long-term risks of the procedure and considered in the setting of emerging therapies (strong, moderate). • Patients with localized, symptomatic disease should be considered for palliative radiotherapy, delivering doses of 4 Gy to 24 Gy (strong, moderate).
<p>Rodriguez-Abreu et al. 2010: SEOM clinical guidelines for the treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma.</p> <p><i>Hinweis: Keine Angabe des LoE</i></p>	<p>Second-line therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Before any decisions are made in the treatment of relapsed patients, a repeat biopsy is mandatory to rule out FL transformation into large cell aggressive lymphoma. Clinical trial participation is always recommended in relapsed or refractory FL. • Standard treatment is controversial since it depends on the efficacy of prior treatment, duration of the time-to-relapse, patient's age and histological findings at relapse. • Re-treating with the same chemotherapy that was initially effective is reasonable, especially after a long remission. Nevertheless, a non-cross-resistant scheme should be preferred (bendamustine or fludarabine after CHOP). • The addition of rituximab should be considered if its use previously resulted in a durable remission. Rituximab maintenance should be continued since it has been demonstrated to significantly improve overall patient survival in comparison to rituximab treatment at the onset of disease progression, according to a new meta-analysis. • Radioimmunotherapy has been demonstrated to be an effective second-line treatment even in patients who have a FL recurrence after rituximab exposure. • High-dose chemoradiotherapy with autologous hematopoietic cell transplantation is effective in relapse FL, although its role needs to be redefined in the rituximab era.

	<ul style="list-style-type: none"> Allogeneic stem cell transplantation can provide durable long-term molecular remission; however, because of its associated high treatment-related mortality, this modality should be reserved for young, very motivated patients, using suitable donors. <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;">Second-line therapy</p> <pre> graph LR A[Relapsed or refractory follicular lymphoma] --> B["Wait and see or Chemoimmunotherapy or High dose therapy or Radioimmunotherapy or Local RT palliation or Locally symptomatic disease"] B --> C[Rituximab Maintenance] </pre> </div>
--	---

- Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren**

<p>NHSC (2009): Pixantrone dimaleate for relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma</p>	<p>Target group: Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) - relapsed or refractory aggressive, third or fourth line, monotherapy.</p> <p>Existing comparators and treatments: Treatment options for relapsed or refractory aggressive NHL include:</p> <ul style="list-style-type: none"> Single agent chemotherapy with vinorelbine, oxaliplatin, ifosfomide, etoposide, mitoxantrone, gemcitabine or rituximab. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) can be used adjunctively with chemotherapy.
--	---

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#5	Search (((((2nd[Title/Abstract] OR second[Title/Abstract] OR 3rd[Title/Abstract] OR third[Title/Abstract] OR 4th[Title/Abstract] OR fourth[Title/Abstract]	926113
#6	Search line[Title/Abstract]	379214
#7	Search (#5) AND #6	35448
#8	Search recurrence[MeSH Terms]	146522
#9	Search "neoplasm recurrence, local"[MeSH Terms]	74137
#10	Search ((((((recurren*[Title/Abstract] OR relapse*[Title/Abstract] OR refractory[Title/Abstract] OR independent[Title/Abstract] OR independence[Title/Abstract] OR resistant[Title/Abstract] OR resistance[Title/Abstract] OR recrudescence[Title/Abstract]	1518045
#11	Search (salvage therapy[MeSH Terms]) OR salvage therap*[Title/Abstract]	10586
#12	Search ((((#7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11	1626799
#13	Search (#4) AND #12	23998
#14	Search ((((((HTA[Title/Abstract] OR (technology assessment*[Title/Abstract])) OR (technology report*[Title/Abstract])) OR (systematic [Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (meta-analysis[Title/Abstract] OR (meta-analyt*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analysis[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))	85765
#15	Search (#13) AND #14	84
#16	Search (#4) AND #12 Filters: Meta-Analysis	70
#17	Search (#4) AND #12 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews	260
#18	Search (#4) AND #12 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report	260
#19	Search (#15) OR #18	275
#20	Search (#15) OR #18 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31	153

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 24.08.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "lymphoma, non hodgkin"[MeSH Terms]	77068
#2	Search ((((((non hodgkin*[Title/Abstract] OR nonhodgkin*[Title/Abstract] OR burkitt*[Title/Abstract] OR lymphoblastic[Title/Abstract] OR "mantle cell"[Title/Abstract] OR diffuse[Title/Abstract] OR aggressive[Title/Abstract]	241661
#3	Search lymphom*[Title/Abstract]	119298
#4	Search (#2) AND #3	47559
#5	Search ((nhl[Title/Abstract] OR DLBCL[Title/Abstract] OR MCL[Title/Abstract]	16314
#6	Search ((#1) OR #4) OR #5	98292
#7	Search guideline*[Title]	43193
#8	Search (#6) AND #7	92
#10	Search ((#1) OR #4) OR #5 Filters: Guideline; Practice Guideline	84
#11	Search (#8) OR #10	137
#12	Search (#8) OR #10 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31	65

#12: 51 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC, Trip und DAHTA sowie auf den Internetseiten des G-BA, IQWiG, NICE und NHSC per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen Non-Hodgkin und Lymphoma in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **264** Quellen.

Literatur:

Boland A, Bagust A, Hockenhull J, Davis H, Chu P, Dickson R. Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Health Technol Assess* 2009; 13 (Suppl 2): 41-8.

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Non-Hodgkin-Lymphome. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/013. Frankfurt am Main: GPOH, 2009 .

Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22 Suppl 6 vi59-vi63.

Fischer M, Grünwald F, Knapp WH, Trümper L, Schilling Cv, Dreyling M. Radioimmuntherapie des CD20-positiven follikulären B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms. Stand: 12/2011. Göttingen: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN), 2011 .

Gao G, Liang X, Jiang J, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q. A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2010; 49 (1): 3-12.

Gomez CJ, Sabin DP, Provencio PM, Rueda DA, Isla CD. SEOM clinical guidelines for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Transl Oncol* 2010; 12 (11): 765-9.

Imrie K, Rumble RB, Crump M, Advisory Panel on Bone Marrow and Stem Cell Transplantation, Hematology Disease Site Group. Stem cell transplantation in adults: recommendations. Toronto (ON): Cancer Care Ontario, 2009 .

Jost L. Newly diagnosed large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2007; 18 (Suppl 2): ii55-ii56.

Kyle F, Hill M. NHL (diffuse large B-cell lymphoma). *Clin Evid (Online)* 2010; pii (2401).

Lopez-Guillermo A, Caballero D, Canales M, Provencio M, Rueda A, Salar A. Clinical practice guidelines for first-line/after-relapse treatment of patients with follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011; 52 (Suppl 3): 1-14.

McNamara C, Davies J, Dyer M, Hoskin P, Illidge T, Lyttelton M, Marcus R, Montoto S, Ramsay A, Wong W, Ardesna K. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. London: British Committee for Standards in Haematology (BCSH), 2011 .

McNamara C, Davies J, Dyer M, Hoskin P, Illidge T, Lyttelton M, Marcus R, Montoto S, Ramsay A, Wong WL, Ardesna K. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2012; 156 (4): 446-67.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-Hodgkin's Lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Vers. 3.2012. Fort Washington, PA: NCCN, 2012 .

National Horizon Scanning Centre (NHSC). Pixantrone dimaleate for relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Birmingham: NHSC, 2009 .

Pohar R, Nkansah E. Radioimmunotherapies for non-hodgkin lymphoma: systematic review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2009.

Rodriguez-Abreu D, Llanos MM, Provencio PM, Rueda DA, Isla CD. SEOM clinical guidelines for the treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Transl Oncol* 2010; 12 (11): 760-4.

Schaaf M, Reiser M, Borchmann P, Engert A, Skoetz N. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immuno-chemotherapy for follicular lymphoma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (1): CD007678.pub2.

Siddhartha G, Vijay P. R-CHOP versus R-CVP in the treatment of follicular lymphoma: a meta-analysis and critical appraisal of current literature. *J Hematol Oncol* 2009; 2 14.

Tilly H, Dreyling M. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v172-v174.

Wake B, Hyde C, Bryan S, Barton P, Song F, Fry-Smith A, Davenport C. Rituximab as third-line treatment for refractory or recurrent Stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002; 6 (3): 1-85.

Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, Bartlett N, Bellam N, Byrd JC, Czuczman MS, Fayad LE, Glenn MJ, Gockerman JP, Gordon LI, Harris NL, Hoppe RT, Horwitz SM, Kelsey CR, Kim YH, LaCasce AS, Nademanee A, Porcu P, Press O, Pro B, Reddy N, Sokol L, Swinnen LJ, Tsien C, Vose JM, Wierda WG, Yahalom J, Zafar N. Non-Hodgkin's lymphomas. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9 (5): 484-560.