

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pixantron (Pixuvri[®])

CTI Life Sciences Ltd.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 20.11.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

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

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACVBP	Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison, Methotrexat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B-Zell-NHL	Non-Hodgkin B-Zell-Lymphom
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CEOP	Cyclophosphamid, Etoposid, Oncovin (Vincristin), Prednison
CHASE	Cyclophosphamid, hochdosiertes Cytarabin, Dexamethason, Etoposid
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Oncovin (Vincristin), Prednison
CNOP	Cyclophosphamid, Novantron (Mitoxantron), Oncovin (Vincristin), Prednison
CpA	synonym für TpG, Thymin-phosphatidyl-Guanosin-Dinukleotid
CpG	Cytosin-phosphatidyl-Guanosin-Dinukleotid
CR/CRu	vollständiges Tumoransprechen/unbestätigtes vollständiges Tumoransprechen (complete response /unconfirmed complete response)
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon
CYP	Cytochrom-P450
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
Dr.	Doktor
EG	Europäische Gemeinschaft
EPOCH	Etoposid, Prednison, Oncovin (Vincristin), Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin)
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
EUR	Euro
FL	Follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
i.v.	intravenös
IMVP	Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid+Mesna
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVAD	Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin, Dexamethason + Mesna
KI	Konfidenzintervall
Ltd.	Limited
LVEF	links-ventikuläre Auswurffraktion (left ventricular ejection fraction)
MACOP-B	Methotrexat, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Bleomycin, Folinsäure
m-BACOD	Methotrexat, Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Dexamethason, Folinsäure
MEIR	Mitoxantron, Etoposid, Ifosfamid, Rituximab
MINE	Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
o.g.	oben genannt
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
p	Signifikanz
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
ProMACE CytaBOM	Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, Bleomycin, Vincristin, Methotrexat, Folinsäure
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
R-CHOP	Rituximab + Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon
R-FCM	Rituximab + Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
RR	Relatives Risiko
SGB V	Sozialgesetzbuch V
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
vs.	versus

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	CTI Life Sciences Ltd.
Anschrift:	Broadwater Road, Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3AX United Kingdom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

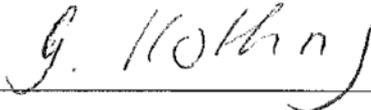
Name:	Dr. Gabriele Kothny
Position:	CTI, Country Manager Germany
Adresse:	Backenkamp 42, 48161 Münster Deutschland
Telefon:	+49 251 7987708
Fax:	+49 40 609400409
E-Mail:	gkothny@cti-lifesciences.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	CTI Life Sciences Ltd.
Anschrift:	Broadwater Road, Welwyn Garden City Hertfordshire AL7 3AX United Kingdom

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pixantron
Markenname:	Pixuvri®
ATC-Code:	L01DB11

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

Pixuvri® ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidiertem oder therapierefraktärem aggressivem Non-Hodgkin B-Zell-Lymphom (B-Zell-NHL). Pixantron, ein zytotoxisches Aza-Anthracendion, greift in den Wachstumszyklus von Zellen ein, die sich in einer aktiven Replikationsphase befinden. Die Substanz bildet nach extrinsischer Aktivierung über Formaldehyd stabile DNS-Addukte. Die Alkylierung der DNS erfolgt vorwiegend an CpG und CpA Nukleotiden. Die CpG-Inseln sind assoziiert mit regulatorischen Promotorregionen der DNS und Krebs-spezifische Methylierungen an CpG Inseln betreffen häufig Tumorsuppressorgene, DNS-Reparaturgene sowie Gene, welche die Angiogenese, Invasion oder Metastasierung unterdrücken.

Es gibt in Deutschland keine zugelassenen Wirkstoffe mit identischer o.g. Indikation wie Pixuvri®, weshalb Pixuvri® bis 2010 ein „Orphan drug“-Status zuerkannt wurde. Es gibt einige Wirkstoffe mit älterer, unspezifischerer Zulassung für die Behandlung von Non-Hodgkin Lymphomen (NHL), darunter Doxorubicin und Mitoxantron aus derselben pharmakotherapeutischen Gruppe wie Pixantron.

Im Gegensatz zu Anthrazyklinen wie Doxorubicin und Anthracendionen wie Mitoxantron bietet Pixantron bei verbessertem Wirksamkeitsnachweis hoher Evidenzstufe gegenüber allen anderen im Dossier betrachteten Substanzen im Anwendungsgebiet ein angemessenes Sicherheitsprofil. Pixantron fehlen die Keton-Gruppen bei Vorhandensein eines Stickstoff-Heteroatoms in der Ringstruktur, weshalb die Substanz weniger zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies neigt. Resultierend fehlt Pixantron die Eisenbindung sowie eine Bildung von Alkoholmetaboliten, die ebenfalls im Verdacht stehen, für die kardiotoxische Wirkung der Anthrazykline verantwortlich zu sein. Auch ist Pixantron nur ein schwacher Inhibitor der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Topoisomerase II. Diese Art der DNS-Schädigung korreliert nicht direkt mit der Zytotoxizität, wird aber mit der kardiotoxischen Wirkung von Doxorubicin und mit der kumulativen Toxizität des Etoposids in Bezug auf sekundärer Leukämien in ursächlichen Zusammenhang gebracht.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären, aggressiven B-Zell-NHL. Der Nutzen der Pixantron-Behandlung ist nicht erwiesen bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren.	10.05.2012	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie erwachsener Patienten mit mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL.	Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist laut G-BA-Empfehlung 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“.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Entsprechend der gesetzlichen Grundlagen des §35a SGB V wird zur Durchführung der Nutzenbewertung für Pixantron in erster Linie eine medikamentöse Therapie auf Basis der arzneimittelrechtlichen Zulassung als geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen eine Strahlentherapie sowie eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation (SZT) theoretisch in Betracht. Tatsächlich hatte ein Teil der Patienten vorher bereits eine SZT bekommen oder war nicht für diese Therapieoption geeignet. Trotzdem besteht ein grundsätzlicher Anspruch der Patienten auf diese Therapieoption.

Es gibt in Deutschland außer Pixuvri[®] keine anderen zugelassenen Wirkstoffe zur spezifischen Behandlung von erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären, aggressiven B-Zell-NHL.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe, die über die allgemeine Indikationsformulierung „NHL“ für die Behandlung der entsprechenden Patienten in Frage kommen, liegt keine Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit in der dritten oder vierten Behandlungslinie des aggressiven B-Zell-NHL vor. Aus klinischen Leitlinien oder systematischen Reviews lässt sich auch keine Empfehlung für eine Standardtherapie dieser Patienten ableiten. Aus Mangel an zugelassenen Therapieoptionen auf Basis wissenschaftlicher Evidenz werden in der Praxis verschiedene antineoplastische Wirkstoffe eingesetzt, ohne Beachtung des Zulassungsstatus. In internationalen Leitlinien wird für diese besondere Therapiesituation die Teilnahme an einer klinischen Studie, palliative Pflege oder, wie auch vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) empfohlen, eine patientenindividuelle Versorgung nach Maßgabe des behandelnden Arztes empfohlen. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) stimmt daher dem G-BA insoweit zu, als dass eine Therapie nach individueller Entscheidung des behandelnden Arztes („Physician’s Choice“) am ehesten als Vergleichsmedikation geeignet ist.

Für Pixantron liegen Daten in der zugelassenen Indikation zur Wirksamkeit gegenüber den in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen Mitoxantron, Etoposid, Ifosfamid und Rituximab (MEIR) durch die Studie PIX301 vor. Zusätzlich werden die in Deutschland auch eingesetzten aber nicht zugelassenen Wirkstoffe Gemcitabin, Oxaliplatin und Vinorelbin in der Studie PIX301 verglichen. Als Basis der in Modul 4 vorgelegten Wirksamkeitsdaten gelten daher Daten im Vergleich zu Arzneimittelregimen, die die vom G-BA aufgelisteten Substanzen enthalten (unabhängig von der Verwendung als Mono- oder Kombinationstherapie) sowie die ursprünglichen Studiendaten der Zulassungspopulation.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Zulassungsstudie für Pixantron, PIX301, belegt die Wirksamkeit im Anwendungsgebiet der Behandlung erwachsener Patienten mit mehrfach rezidiviertem oder therapierefraktärem aggressivem B-Zell-NHL gegenüber „Physicians Choice“. Die Ergebnissicherheit der Studie wird sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch bewertet. Die Studie beinhaltet eine auswertbare Teilpopulation innerhalb der Zulassung (MEIR), für die ein Zusatznutzen gegenüber den vom G-BA aufgelisteten Substanzen nachgewiesen werden soll.

Der primäre Endpunkt der PIX301 Studie war das „vollständiges Tumoranprechen“ (complete response/unconfirmed complete response, CR/CRu). Zum Ende der Studie 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 ($p=0,002$). Es erreichten neun Patienten unter Pixantron und keiner im Vergleichsarm eine CR ($p=0,003$). Die im Modul 4 vorgestellte Surrogatanalyse bestätigt, 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 Endpunkt ist.

Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zeigt aufgrund der geringen Patientenzahl einen statistisch nicht 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 patientenrelevant 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 ($p=0,002$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Rate der unerwünschten Ereignisse (UE), schwerwiegender UE, die Anzahl der Todesfälle sowie die Zahl der UE, die zum Abbruch der Studienteilnahme führten, waren in beiden Behandlungsarmen 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.

In der Zulassungspopulation traten unter Pixantron etwas mehr UE Grad ≥ 3 als im Vergleichsarm auf (77,6% vs. 57,4%; $p=0,049$; RR 1,35; 95% KI 1,01; 1,80), mit mehr Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (61,2% vs. 38,3%; $p=0,041$; RR 1,60; 95% KI 1,04; 2,45). Dem Studienprotokoll zufolge wurden alle Pixantron-Patienten wöchentlichen Blutuntersuchungen unterzogen, im Vergleichsarm fand diese Untersuchung bei 31% der Patienten nur einmal pro Zyklus statt, weshalb ein Reporting Bias zulasten von Pixantron ursächlich möglich scheint.

Die unerwünschten kardialen Effekte waren in den Behandlungsgruppen der Studie PIX301 vergleichbar. Die Auswertung der kardialen UEs aus der Phase II-Studie PIX203 zeigte, dass bei Substitution des Doxorubicins im R-CHOP-Regime durch Pixantron die Kardiotoxizität substanziell reduziert wird.

Bei Analyse der Fachinformationen der Therapieoptionen gemäß G-BA lässt sich für Pixantron ein deutlicher Sicherheitsvorteil nicht nur aufgrund des geringeren kardialen Risikopotenzials erkennen. 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.

Die Einbeziehung eines indirekten oder historischen Vergleichs zur Nutzenbewertung war vom G-BA vorgeschlagen und erschien angebracht, jedoch aufgrund fehlender publizierter Daten guter Evidenzstufe nicht durchführbar.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie mit Pixantron für erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Pixantron ist der einzige zugelassene Wirkstoff für erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären, aggressiven B-Zell-NHL.

Die Evidenzsuche im Rahmen der Nutzenbewertung zeigte, dass sowohl für die vorhandenen Therapieoptionen gemäß G-BA als auch für die in der Praxis Off-Label eingesetzten Therapien für die dritte und vierte Therapielinie der entsprechenden Patienten keine Daten der höchsten Evidenzstufe zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen.

In diesem Krankheitsbild ist bei einer (leitliniengerechten) Behandlung im Anwendungsgebiet in Deutschland für Patienten anzunehmen, dass sie bereits eine Anthrazyklin-haltige Therapie annähernd der maximalen kumulativen Dosis erhalten haben. Die Auswahl weiterer Therapieoptionen ist dadurch deutlich eingeschränkt.

Pixantron ist aufgrund seiner geringen Kardiotoxizität auch für kardial vorgeschädigte Patienten zugelassen und die Beachtung einer „kumulativen Dosis“ ist nicht erforderlich. Somit kann Pixantron auch unabhängig von der kumulativen Anthrazyklin-Dosis eingesetzt werden und steht für mehrere aufeinanderfolgende Therapiezyklen nahezu uneingeschränkt zur Verfügung.

Im Gegensatz zu eingesetzten Kombinationstherapien bietet die Monotherapie mit Pixantron eine neue Therapieoption mit erstmaliger Evidenz für die Wirksamkeit bei geringerer Substanzbelastung und besser kalkulierbarem Schadensrisiko.

Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit

Bei der vorgelegten Studie PIX301 ist aufgrund des konsequent umgesetzten Studiendesigns und der umfassenden und transparenten Auswertung und Berichterstattung das Verzerrungspotential auf Studienebene als „niedrig“ zu bewerten. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde zudem ebenfalls mit „niedrig“ beurteilt. Die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen der Studie PIX301 ist zusammenfassend als „sehr hoch“ anzusehen. Daher sind die Anforderungen an einen „Hinweis“ auf einen Zusatznutzen für die in der Studie betrachteten Endpunkte erfüllt.

In der Nutzenbewertung wurde CR/CRu als Surrogatparameter für das OS betrachtet. Insgesamt werden die Daten zur Validierung aufgrund der Methodik der Studie und der Tatsache, dass nur eine publizierte Validierungsstudie vorliegt, als Validierungsdaten mit mäßiger Aussagesicherheit eingestuft. Die Nachweise und deren Aussagekraft legitimieren die Beanspruchung eines *Anhaltspunktes* für CR/CRu als Surrogatendpunkt für OS für Pixantron im Anwendungsgebiet gemäß Kriterien des IQWiG Rapid Reports „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“.

Kategorisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Im Anwendungsgebiet mit hohem therapeutischem Bedarf zeigte sich ein Vorteil zugunsten von Pixantron beim Endpunkt OS, der jedoch statistisch nicht signifikant war. Der mediane Überlebensvorteil für Patienten unter Pixantron in der Zulassungspopulation betrug 6,1 Monate ($p=0,275$). Die Surrogatanalyse zeigte, dass CR/CRu als valider Surrogatparameter für OS angesehen werden kann. In der Validierungsstudie ging eine Verbesserung um 10% bei der CR mit einer $6,5\% \pm 2,1\%$ igen Verbesserung des 3-Jahres-OS einher. Die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten von diesem Zusatznutzen profitieren, ist aufgrund des Nachweises durch den Surrogatparameter mäßig (*Anhaltspunkt*). Das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt OS ist aufgrund der Datenlage als *nicht quantifizierbar* anzusehen.

CR ist in der fortgeschrittenen Therapiesituation des mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven NHL ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt „an sich“. Die signifikante Differenz für CR/CRu gegenüber dem Vergleichsarm belegt eine bisher nicht nachgewiesene Verbesserung des patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzens. Die Analyse zeigte CR/CRu-Raten von 28,0% bei Patienten unter Pixantron verglichen mit 4,1% in der Vergleichsgruppe ($p=0,002$). Neun Patienten unter Pixantron und keiner im Vergleichsarm erreichten CR ($p=0,003$). Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß der signifikanten Verbesserung sind nicht unmittelbar als Effekt auf die Morbidität quantifizierbar, so dass für den Endpunkt CR/CRu aufgrund der Datenlage ein *Anhaltspunkt* für einen *nicht quantifizierbaren* Zusatznutzen anzunehmen ist.

Auch die signifikante Differenz für PFS gegenüber dem Vergleichsarm belegt eine Verbesserung des patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzens. Unter Pixantron war eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

signifikante Verbesserung von PFS im Median von drei Monaten verglichen mit der Vergleichsgruppe ($p=0,002$) gegeben. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß der signifikanten PFS Verbesserung sind naheliegend, im Sinne der IQWiG Methodik jedoch als Effekt auf die Morbidität nicht darstellbar, so dass für den Endpunkt PFS aufgrund der Datenlage ein *Anhaltspunkt* für einen *nicht quantifizierbaren* Zusatznutzen anzunehmen ist.

Die in der Studie PIX301 gewonnenen Sicherheitsdaten zeigen, dass in der Zulassungspopulation insgesamt die Rate der UEs, schwerwiegender UEs sowie die Zahl der UEs, die zum Abbruch der Studienteilnahme führten, in beiden Behandlungsarmen vergleichbar waren. Die Neutropenie und Leukopenie sind die einzigen UE Grad ≥ 3 , die unter Pixantron signifikant häufiger auftreten als im Vergleichsarm (Cave: Möglichkeit des reporting bias). Aus dieser Datenlage ist *weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen* gegenüber den Therapieoptionen gemäß VerfO des G-BA ableitbar. Die Wahrscheinlichkeit dafür ist hoch (*Hinweis*).

Die Gegenüberstellung der Fachinformationen der einzelnen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet gemäß G-BA sowie die Betrachtung der Sicherheitsdaten aus der Studie PIX203 geben einen Anhaltspunkt für einen *nicht quantifizierbaren* Zusatznutzen von Pixantron in Bezug auf das günstigere kardiologische Sicherheitsprofil. Die Wahrscheinlichkeit dafür ist aufgrund der Gegenüberstellung der Fachinformationen bzw. aufgrund der partiellen Studienauswertung für PIX203 als mäßig (*Anhaltspunkt*) zu bewerten.

Zusammenfassende Bewertung

Zusammenfassend lassen sich für Pixantron im Vergleich zu „Physician’s Choice“ vor dem Hintergrund der verbesserten Wirksamkeit hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte CR/CRu und PFS sowie der OS (bei direkter Betrachtung der Studienergebnisse und des Surrogatendpunktes CR/CRu für OS) und unter Berücksichtigung des günstigen Sicherheitsprofils von Pixantron nicht nur in Bezug auf kardiale Risiken ein Zusatznutzen im Vergleich zur Vergleichstherapie bei hoher Ergebnissicherheit ableiten. Der *Anhaltspunkt* für einen Zusatznutzen ist aufgrund der bisherigen Datenlage als *nicht quantifizierbar* einzustufen. Die Einbeziehung eines indirekten oder historischen Vergleichs zur Nutzenbewertung war empfohlen und angebracht, jedoch aufgrund fehlender publizierten Daten nicht auf der geforderten Evidenzstufe durchführbar.

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

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

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

Pixantron ist indiziert zur Monotherapie erwachsener Patienten mit mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären, aggressiven B-Zell-NHL, die für eine Dritt- oder Viertlinientherapie geeignet sind.

Non-Hodgkin Lymphome (NHL) sind maligne Erkrankungen des Lymphsystems. Je nachdem, von welchem lymphatischen Zelltyp der Tumor ausgeht, erfolgt eine Einteilung in B-Zell- oder T-Zell-Lymphome, wobei 80-85% aller NHL aus B-Zellen hervorgehen. Eine Untergruppe der B-Zell-Lymphome bilden die diffusen, großzelligen B-Zell-Lymphome (DLBCL), die zu den aggressiven NHL zählen und unbehandelt innerhalb von Monaten zum Tod führen können.

Mehrere Wechsel im Klassifikationssystem für NHL erschweren die Bestimmung genauerer Zahlen für alle Patienten im Anwendungsgebiet von Pixantron. Aggressive B-Zell-NHL umfassen neben DLBCL auch die aggressiven follikulären Lymphome (FL), von denen der seltene Grad 3B per se als aggressiv eingestuft wird (ca.10% der FL), sowie den Anteil der Lymphome, die sich nach Transformation von einem indolenten Typ zu einem aggressiven Lymphom verändert haben. Nach Angabe von ESMO treten in mehr als 30% aller DLBCL-Fälle Rezidive auf. Angaben und Daten über darauffolgende Rückfälle oder Therapieversagen liegen nicht vor. Daher wird angenommen, dass die Zweitlinientherapie bei ca. 20% der Patienten zu einer Heilung führt und somit maximal 80% der Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten haben, eine Behandlung in dritter Linie beginnen, was 1095 Patienten pro Jahr entspricht. Es wird betont, dass die hier angegebene Anzahl von Patienten eine geschätzte Obergrenze darstellt (vgl. Modul 3.2).

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Prognose für aggressive B-Zell-NHL hängt von vielen Faktoren ab: Ein Faktor ist, ob die Erkrankung bei der ersten Therapie in Remission gebracht werden kann. Obwohl die Mehrzahl der Rezidive früh auftritt, kann dies auch nach fünf Jahren Remission geschehen. Besonders die Rezidive, die in einem Zeitraum bis zu zwölf Monaten nach Diagnose und nach einer Rituximab-enthaltenden Ersttherapie auftreten, haben eine schlechtere Prognose. Nach Behandlung eines Rezidivs mit konventioneller Salvage-Chemotherapie überleben nur ca. 10% der Patienten die folgenden 4-6 Monate.

Als Ergebnis der Leitlinienbetrachtung ließ sich kein anerkannter Standard für die Dritt- oder Viertlinientherapie dieser Patienten herleiten. Grundsätzlich kommen auf Basis ihrer Zulassung die Therapieoptionen gemäß der G-BA-Liste in Betracht: Die Evidenzsuche im Rahmen der Dossiererstellung zeigt, dass für die vorgeschlagenen Therapieoptionen gemäß G-BA keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit identifiziert werden können und in der Praxis bevorzugt andere antineoplastische Wirkstoffe - unabhängig vom nicht gegebenen Zulassungsstatus - für die Behandlung von aggressivem NHL off-Label eingesetzt werden.

Zudem ist bei einer leitliniengerechten Erst- und Zweitlinien-Vorbehandlung anzunehmen, dass die Patienten im Anwendungsgebiet bereits eine Anthrazyklin-haltige Therapie annähernd der maximalen kumulativen Dosis erhalten haben, wodurch die Auswahl nachfolgender Therapieoptionen deutlich eingeschränkt wird.

Pixantron ist der einzige zugelassene Wirkstoff für die Behandlung des mehrfach rezidierten oder therapierefraktären, aggressiven B-Zell-NHL mit wissenschaftlicher Evidenz für eine gute Wirksamkeit, eine angemessene Verträglichkeit und ein gut beherrschbares Nebenwirkungsprofil, der unabhängig von der kumulativen Anthrazyklin-Dosis eingesetzt werden kann. Somit kann dieser neuartige Arzneistoff einen dringenden therapeutischen Bedarf decken helfen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie mit Pixantron für erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL.	974*
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. *Diese Zahl zeigt nur eine theoretische obere Schätzung der Patientenanzahl.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Ein Zusatznutzen besteht bei allen Patienten im Anwendungsgebiet „mehrfach rezidiertes oder therapierefraktäres aggressives B-Zell-NHL“. Das Ausmaß wird als *nicht quantifizierbar* eingestuft.

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Monotherapie mit Pixantron für erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL.	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL.	Nicht quantifizierbar.	974*
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. *Diese Zahl zeigt nur eine theoretische obere Schätzung der Patientenanzahl.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Pixantron	36.187,62 EUR	35.246.741 EUR

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
35.246.741 EUR

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Pixantron	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL.	36.187,62 EUR	35.246.741 EUR
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
35.246.741 EUR

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Monotherapie erwachsener Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapieresistenten aggressiven B-Zell-NHL.	Pixantron	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapieresistenten aggressiven B-Zell-NHL.	36.187,62 EUR	35.246.741 EUR
A		Ifosfamid*		1.870,15 EUR	1.821.529 EUR
A		Etoposid i.v.*		1.889,75 EUR	1.840.614 EUR
A		Etoposid oral*		2.476,96 EUR	2.412.560 EUR
A		Mitoxantron*		1.346,88 EUR	1.311.859 EUR
A		Rituximab		10.478,46 EUR	10.206.024 EUR
A		Trofosfamid		928,49 EUR	904.350 EUR
A		Vinblastin		1.516,14 EUR	1.476.721 EUR
A		Vincristin		787,17 EUR	766.704 EUR
A		ACVBP (Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison+ Methotrexat)		4.265,78 EUR	4.154.865 EUR
A		CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison)		754,46 EUR	734.844 EUR
A		CHASE (Cyclophosphamid, hochdosiertes Cytarabin, Dexamethason, Etoposid)		4.097,94 EUR	3.991.396 EUR
A		CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)		2.535,11 EUR	2.469.193 EUR

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

A	Monotherapie erwachsener Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapie-refraktären aggressiven B-Zell-NHL.	CNOP (Cyclophosphamid, Mitoxantron, Vincristin, Prednison)	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapie-refraktären aggressiven B-Zell-NHL.	3.154,77 EUR	3.072.747 EUR
A		CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon)		1.011,36 EUR	985.062 EUR
A		EPOCH (Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin)		4.762,49 EUR	4.638.664 EUR
A		R-FCM: Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron		13.060,92 EUR	12.721.334 EUR
A		IMVP (Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid+ Mesna)		3.927,43 EUR	3.825.317 EUR
A		IVAD (Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin, Dexamethason, Mesna)		5.498,38 EUR	5.355.426 EUR
A		MACOP-B (Methotrexat, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Bleomycin, Leucovorin (Folinsäure))		3.589,24 EUR	3.495.921 EUR
A		m-BACOD: (Methotrexat, Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Dexamethason, Leucovorin)		9.633,64 EUR	9.383.170 EUR
A		MINE: (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid)		5.613,90 EUR	5.467.935 EUR
A		Mitoxantron + Cytarabin		12.812,01 EUR	12.478.899 EUR
A		ProMACE CytaBOM (Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, Bleomycin, Vincristin, Methotrexat, Leucovorin (Folinsäure))		4.418,56 EUR	4.303.674 EUR
A		R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)		23.730,98 EUR	23.113.970 EUR

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und weitere mögliche zweckmäßige Vergleichstherapien laut Zulassungsstatus					
Anwendungsgebiet	Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Anwendungsgebiet	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
A	Monotherapie erwachsener Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapie-refraktären aggressiven B-Zell-NHL.	Autologe Stammzellentransplantation	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapie-refraktären aggressiven B-Zell-NHL.	25.817,40 EUR	25.146.148 EUR
A		Allogene Stammzellentransplantation		60.518,06 EUR bis 94.963,67 EUR	58.944.590 EUR bis 92.494.615 EUR
A		Strahlentherapie		762,78 EUR bis 1.035,42 EUR	742.948 EUR bis 1.008.499 EUR
A		Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®)**		16.081,81 EUR	15.663.683 EUR
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>*Nicht als Monotherapie zugelassen. Vergleichstherapie aus der klinischen Studie PIX301.</p> <p>**Es werden nur die Jahrestherapiekosten für das Medikament dargestellt, Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nicht aufgeführt.</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Pixantron muss von Ärzten gegeben werden, die mit der Anwendung von Antineoplastika vertraut sind und die Möglichkeit zur regelmäßigen Überwachung der klinischen, hämatologischen und biochemischen Parameter während und nach der Behandlung haben.

Auf der Grundlage des Nadirs der hämatologischen Werte bzw. der stärksten toxischen Wirkungen des vorhergehenden Therapiezyklus ist für Pixuvri® eine Dosisanpassung erforderlich.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierKurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Vor jeder Erstbehandlung mit Pixantron sollten Ausgangswerte folgender Parameter bestimmt werden: Blutbild, Serumspiegel von Gesamtbilirubin und Gesamtkreatinin sowie linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) als Parameter der Herzfunktion.

Weitere Überwachungsmaßnahmen sind zu beachten für:

- Myelosuppression
- Kardiotoxizität
- Sekundäre Malignome
- Infektionen
- Tumorlyse-Syndrom
- Immunisierung
- Extravasation
- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
- Patienten in schlechtem Allgemeinzustand
- Prävention von Fotosensibilitätsreaktionen
- Patienten unter natriumarmer Diät

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Beim Menschen wurden keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beschrieben; Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen beim Menschen wurden nicht durchgeführt.

In-vitro-Studien mit den häufigsten menschlichen Cytochrom-P450-Isoformen zeigten, dass es zu einer gemischten Hemmung von CYP1A2 und CYP2C8 (CYP = Cytochrom-P450) kommen kann, die von klinischer Relevanz sein könnte.

Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Risk-Management-Plan begegnet den identifizierten und möglichen Risiken, denen der Patient bei Anwendung von Pixantron ausgesetzt ist, in erster Linie mit routinemäßiger Pharmakovigilanz. Für die angemessene Signaldetektion in Bezug auf die identifizierten Risiken Herzinsuffizienz, Myelotoxizität, schwere Infektionen und Tumorlyse-Syndrom sind ausschließlich routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten erforderlich. Den möglichen Risiken sekundärer Malignome und Fotosensibilität wird mittels regelmäßiger Literaturrecherchen zur Identifizierung von entsprechenden Berichten bzw. mittels einer weiteren *in vivo*-Studie an Nagetieren begegnet, neben der Routine-Pharmakovigilanz, die für alle möglichen Risiken obligat ist.

Weitere Daten werden noch zur Anwendung bei Kindern, Sicherheit bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion, Sicherheit bei Patienten mit schweren Herzerkrankungen, Sicherheit bei Patienten mit schlechter Knochenmarkreserve, Off-Label

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendung, Sicherheit bei älteren Patienten >75 Jahre, Sicherheit bei nicht-kaukasischen Patienten, Sicherheit bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand und Sicherheit bei Patienten mit vorangegangener Radiotherapie erhoben.