

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Pixantron (Pixuvri<sup>®</sup>)*

CTI Life Sciences Ltd.

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 20.11.2012

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	34
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	34
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	34
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	35
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	36
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	37

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: Wirkmechanismus von Arzneistoffen aus derselben pharmakotherapeutischen Gruppe wie Pixantron .....	12
Tabelle 2-4: Wirkmechanismus und Zulassungsstatus von Monotherapien zur Behandlung von NHL.....	19
Tabelle 2-5: Wirkmechanismus und Zulassungsstatus von Kombinationstherapeutika zur Behandlung von NHL .....	27
Tabelle 2-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	34
Tabelle 2-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	35
Tabelle 2-8: Zulassungsstatus international .....	35

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1 Zielmoleküle antineoplastischer Substanzen .....	10
Abbildung 2-2 Doxorubicin, Mitoxantron und Pixantron Molekülstrukturen.....	17

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
<sup>90</sup> Y	Yttrium-90
ADCC	Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität
AG	Aktiengesellschaft
AMP	Adenosinmonophosphat
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinien
Ara-CTP	Arabinosylcytosintriphosphat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATPase	Adenosintriphosphatasen
B-Zell-NHL	Non-Hodgkin B-Zell-Lymphom
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
Ca <sup>2+</sup>	Kalzium
CD	Unterscheidungsgruppen (Cluster of Differentiation)
CDC	Komplement-abhängige Zytotoxizität
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Oncovin (Vincristin), Prednison
CIBO-P	Vincristin, Lomustin, Ifosfamid, Bleomycin, Cisplatin
CLL	chronisch-lymphatische B-Zell-Leukämie (chronic lymphatic leukemia)
COP	Cyclophosphamid, Oncovin (Vincristin), Prednison/Prednisolon
CpA	synonym für TpG, Thymin-phosphatidyl-Guanosin-Dinukleotid
CpG	Cytosin-phosphatidyl-Guanosin-Dinukleotid
DHFR	Dihydrofolat-Reduktase
DLBCL	Diffuses großzelliges Non-Hodgkin B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma)
DNS/DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic acid)
DS	Dosierungsschema
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
Fe	Eisen (Ferrum)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

FL	Follikuläres Lymphom
G1-Phase	Präsynthesephase
G2-Phase	Postsynthesephase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
H	Wasserstoff
Hb	Hämoglobin
i.v.	intravenös
IgG	Immunglobulin G
IVAMdex	Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin, Methotrexat und Dexamethason
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
max.	maximal
mg	Milligramm
mm	Millimeter
mm <sup>3</sup>	Kubikmillimeter
mol	Mol
M-Phase	Mitosephase
MTD	maximal tolerierte Dosis
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
nM	Nanometer
NNR	Nebennierenrinde
ProMACE- CytaBOM	Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, Bleomycin, Vincristin, Methotrexat, Folinsäure
PZN	Pharmazentralnummer
R-CHOP	Rituximab+Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Onkovin (Vincristin) und Prednison
R-FCM	Rituximab+Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
RNS	Ribonukleinsäure (Ribonucleic acid)
s.	siehe
S-Phase	Synthesephase

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

u. a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Pixantron</b>
<b>Markenname:</b>	<b>Pixuvri®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01DB11</b>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
0927010	EU/1/12/764/001	29mg Pixantron (entspricht 50mg Pixantron dimaleat)	1 Durchstechflasche

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Der wirksame Bestandteil von Pixuvri® ist Pixantronbase, ein zytotoxisches Aza-Anthracendion. Als chemotherapeutische Substanz greift Pixantron in den Wachstumszyklus von Zellen ein, die sich in einer aktiven Replikationsphase befinden und dadurch empfindlich für die Therapie sind. Ruhende Zellen dagegen sind unempfindlich gegenüber Chemotherapien.

Die Interaktionen von Pixantron mit DNS, bei der Pixantron über Formaldehyd extrinsisch aktiviert werden kann, um stabile DNS-Addukte zu bilden, wurde 2007 von Evison und Kollegen beschrieben [1]. Das so aktivierte Pixantron alkyliert DNS vorwiegend an CpG und CpA Nukleotiden [2]. Die CpG Inseln sind assoziiert mit regulatorischen Promotorregionen der DNS und bei den meisten Krebsarten findet sich eine spezifische Veränderung des Methylierungsmusters. Krebs-spezifische Methylierungen an CpG Inseln betreffen häufig Tumorsuppressorgene, DNS-Reparaturgene sowie Gene, welche die Angiogenese, Invasion oder Metastasierung unterdrücken [3]. Untersuchungen in Krebszelllinien haben gezeigt, dass verschiedene genomische Methylierungsmuster der CpG Inseln signifikante Auswirkungen auf den von Pixantron induzierten Zelltod haben und als Marker für die Sensitivität auf das Arzneimittel dienen können [4]. Im Gegensatz zu zugelassenen Anthrazyklinen (z. B. Doxorubicin) und Anthracendionen (z. B. Mitoxantron) ist Pixantron nur ein schwacher Inhibitor der Topoisomerase II [5]. Diese Art der DNS-Schädigung korreliert nicht direkt mit der Zytotoxizität [6; 7; 8]. Neueste Untersuchungen legen jedoch nahe, dass die Affinität von Doxorubicin gegenüber der Topoisomerase II- $\beta$  mit der kardiotoxischen Wirkung des Anthrazyklins ursächlich in Zusammenhang steht [9]. Auch wird für Etoposid über die Hemmung der Topoisomerase II eine kumulative Toxizität über die so induzierten DNS-Doppelstrangbrüche diskutiert, wenn auch nicht in Bezug auf kardiiale Effekte sondern bzgl. sekundärer Leukämien [10].

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen*

*Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

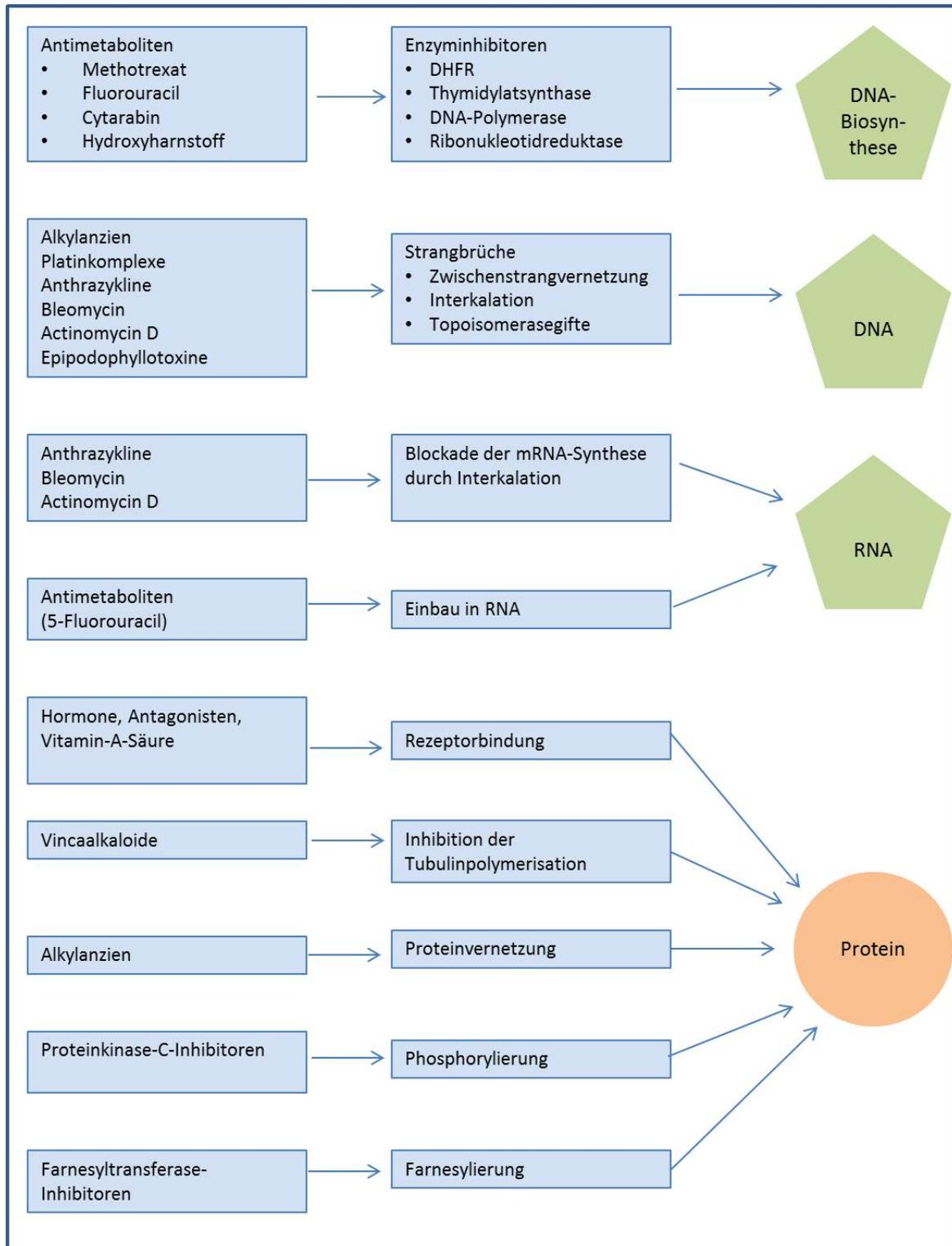
Die Monotherapie mit Pixuvri<sup>®</sup> ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin B-Zell-Lymphom (B-Zell-NHL). Es gibt in Deutschland keine spezifisch zugelassenen Wirkstoffe, die ebenfalls für die Behandlung erwachsener Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zugelassen sind. Es gibt jedoch einige Wirkstoffe mit Zulassung für die Behandlung von Non-Hodgkin Lymphomen (NHL) ohne weitere Spezifizierung, die an dieser Stelle für die Gegenüberstellung der Wirkmechanismen herangezogen werden.

Die in Deutschland zugelassenen antineoplastisch wirksamen Arzneistoffe, deren zugelassenes Anwendungsgebiet NHL beinhaltet, sind Bleomycin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Etoposid, Ibritumomab-Tiuxetan, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Rituximab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin und Vindesin sowie (auf Grundlage eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Ergänzung der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage VI – Off-Label-Use) Fludarabin. Die Zulassungsumfänge dieser Wirkstoffe sind sehr allgemein formuliert, NHL sind oft nur schlichtweg erwähnt; eine Wirksamkeit speziell bei aggressiven B-Zell-NHL und nach mehreren vorangegangenen Rezidiven oder vergeblichen Therapieversuchen lässt sich für keine der genannten Substanzen ableiten. Nichtsdestotrotz sollen diese in Deutschland zugelassenen Tumorthapeutika für die folgende Gegenüberstellung der Wirkmechanismen herangezogen werden, da sie zum Großteil durch die Festlegung als zweckmäßige Vergleichstherapie die Grundlage der Nutzenbewertung von Pixuvri<sup>®</sup> darstellen.

Die zytotoxische Wirkung der Antineoplastika wird über unterschiedliche biologische Zielmoleküle vermittelt (s. Abbildung 2-1), wonach auch die Klassifikation in die jeweilige pharmakotherapeutische Gruppe erfolgt. Einige Zytostatika greifen in definierten Phasen des Zellzyklus ein, wodurch sich Synergien oder Antagonismen bei der Kombination der Wirkstoffe ergeben können. [11]

Im Folgenden wird zum einen die mechanistische Abgrenzung von Pixantron gegenüber den anderen Vertretern der pharmakotherapeutischen Gruppe „Anthrazykline und verwandte Substanzen“, Doxorubicin, Epirubicin und Mitoxantron, unter Darlegung des zugelassenen Anwendungsgebiets, vorgenommen, im Anschluss werden die Wirkmechanismen der weiteren für die Behandlung von NHL zugelassenen Wirksubstanzen beschrieben.

Abbildung 2-1 Zielmoleküle antineoplastischer Substanzen



Quelle: [11]

Gegenüberstellung der Wirkmechanismen und Zulassungsstati der Wirkstoffe der pharmakotherapeutischen Gruppe „Anthrazykline und verwandte Substanzen“

Pixantron ist mit dem ATC-Code L01DB11 in der pharmakotherapeutischen Gruppe der „Anthrazykline und verwandten Substanzen“ zu finden. Neben Pixantron gehören Doxorubicin, Epirubicin und Mitoxantron zu dieser Wirkstoffgruppe. Daher wird hier die Abgrenzung gegenüber diesen Substanzen in Bezug auf den Wirkmechanismus aufgeführt, auch wenn sie keine oder nur eine unspezifische Zulassung zur Behandlung des Non-Hodgkin Lymphoms in Deutschland besitzen.

Tabelle 2-3 gibt eine Übersicht über die in Deutschland im Anwendungsgebiet von Pixantron zugelassenen Anthrazykline und verwandte Substanzen und deren Wirkmechanismen.

Das Anthrazyklin Epirubicin entfaltet seine antineoplastische Wirkung über Bindung an die DNS, wo es die Nukleinsäuresynthese und die Mitose hemmt [12]. Der Wirkmechanismus des Anthrazyklins Doxorubicin ist nicht vollständig aufgeklärt. Diskutiert werden a) eine DNS-Bindungs-fähigkeit und daraus folgende Interkalation zwischen Basenpaaren, was zu einer sterischen Behinderung der DNS- und RNS-Synthese führt, b) die Bildung freier Radikale, c) eine direkte Membranwirkung sowie d) die Hemmung der Topoisomerase-II-Aktivität [13]. Neueste Untersuchungen legen nahe, dass die Affinität von Doxorubicin gegenüber der Topoisomerase II- $\beta$  mit der kardiotoxischen Wirkung des Anthrazyklins ursächlich in Zusammenhang steht [9].

Das Anthracendion Mitoxantron führt neben der durch Interkalation hervorgerufenen DNS-Schädigung, die nachfolgend die Nukleinsäuresynthese hemmt, zu DNS-Proteinquervernetzungen und proteinassoziierten Einzelstrangbrüchen mit ca. einer Bruchstelle pro Quervernetzung. Als ein weiterer Wirkungsmechanismus wurde neben der Interkalation eine zusätzliche elektrostatische Bindung von Mitoxantron an die DNS beschrieben, die zu zahlreichen DNS-Brüchen führt [14].

Doxorubicin, Epirubicin und Mitoxantron sind jeweils für die Anwendung in Kombination mit anderen antineoplastischen Wirkstoffen zugelassen.

Für Epirubicin ist die Behandlung verschiedener maligner Neoplasien als Anwendungsgebiet benannt. Diese allgemeine Formulierung lässt nach Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers die Anwendung von Epirubicin in der Dritt- und Viertlinientherapie des aggressiven B-Zell-NHL nicht zu. Epirubicin wird in Leitlinien zur Behandlung der mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL nicht empfohlen [15; 16].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Wirkmechanismus von Arzneistoffen aus derselben pharmakotherapeutischen Gruppe wie Pixantron

Arzneimittel, Pharmakotherapeutische Gruppe und ATC-Code	Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus
<b>Mögliche Therapien mit Zulassung Monotherapie nach Rezidiv/refraktärem Lymphom:</b>		
<b>Pixantron</b>  Pharmakotherapeutische Gruppe:  Anthrazykline und verwandte Substanzen  ATC-Code: L01DB11	Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Behandlung mit Pixantron ist nicht erwiesen bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren. [5]	Der Wirkstoff von Pixuvri ist Pixantronbase, ein zytotoxisches Aza-Anthracendion. Im Gegensatz zu zugelassenen Anthrazyklinen (Doxorubicin und andere) und Anthracendionen (Mitoxantron) ist Pixantron nur ein schwacher Inhibitor der Topoisomerase II. Außerdem und im Gegensatz zu Anthrazyklinen oder Anthracendionen alkyliert Pixantron direkt DNS und bildet stabile DNS-Addukte und Doppelstrangbrüche. Da Pixantron ein Stickstoffatom als Heteroatom in der Ringstruktur enthält und keine Ketongruppen aufweist, hat Pixantron darüber hinaus weniger Potenzial für die Erzeugung von reaktiven Sauerstoffarten, die Eisenbindung und die Bildung von Alkoholmetaboliten, denen die Kardiotoxizität der Anthracycline zugesprochen wird. Aufgrund dieser einzigartigen Struktur erzeugte Pixantron minimale Kardiotoxizität in Tiermodellen gegenüber Doxorubicin oder Mitoxantron [5].
<b>Andere Therapien mit Zulassung Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) Kombinationstherapie allgemein ohne Rezidiv/refraktäres Lymphom:</b>		
<b>Doxorubicin</b>  Pharmakotherapeutische Gruppe:  Anthrazyklin  ATC-Code: L01DB01	hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome. [13]	Doxorubicin ist ein Fermentationsprodukt des Pilzes <i>Streptomyces peuceitius</i> und gehört zur Gruppe der Anthracyclinantibiotika mit antineoplastischen Eigenschaften. Es ist direkt wirksam und bedarf keiner metabolischen Aktivierung, um zytostatisch wirksam zu sein. Durch Spaltung der Glykosidbindung wird es inaktiviert. Der genaue Wirkmechanismus ist unklar. Diskutiert werden: – DNS-Bindungsfähigkeit und daraus folgende Interkalation zwischen Basenpaaren, was zu einer sterischen Behinderung der DNS- und RNS-Synthese führt, – Bildung freier Radikale, – eine direkte Membranwirkung sowie

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittel, Pharmakotherapeutische Gruppe und ATC-Code	Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus
		– Hemmung der Topoisomerase-II-Aktivität. [13]
<p><b>Epirubicin</b></p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe:</p> <p>Anthrazykline und verwandte Substanzen</p> <p>ATC-Code: L01DB03</p>	<p>Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt. [12]</p>	<p>Der Wirkmechanismus von Epirubicin beruht auf seiner Fähigkeit, an die DNS zu binden. Experimentelle Studien mit Zellkulturen zeigten, dass Epirubicin rasch die Zelle penetriert und im Zellkern wieder gefunden wird, wo es die Nukleinsäuresynthese und die Mitose hemmt.</p> <p>Die Wirksamkeit von Epirubicin wurde für viele experimentelle Tumore bewiesen, einschließlich L1210 und P388 Leukämien, Sarkome SA180 (solide und aszitische Formen), B16 Melanom, Mammakarzinom, Lewis-Bronchiolkarzinom und Kolonkarzinom 38. Ferner wurde ein Effekt auf menschliche Tumoren, die auf athymische Nacktmäuse transplantiert wurden (Melanom, Mamma-, Bronchial-, Prostata- und Ovarialkarzinom), gezeigt. [12]</p>
<p><b>Mitoxantron</b></p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe:</p> <p>Anthrazykline und verwandte Substanzen</p> <p>ATC-Code: L01DB07</p>	<p>Intermediäre und hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) des Erwachsenen in der Kombinationstherapie. [14]</p>	<p>Onkotrone (Mitoxantronhydrochlorid) ist ein synthetisches Anthracendion-Derivat, Zytostatikum.</p> <p>Der genaue Mechanismus des tumorzerstörenden Effektes von Mitoxantron ist noch nicht vollständig geklärt. Mitoxantron interkaliert, ähnlich den Anthracyclinen, in die DNS, woraus eine Schädigung der DNS resultiert, die letztlich zu einer Hemmung der Nukleinsäuresynthese mit nachfolgendem Zelltod führt.</p> <p>Mitoxantron hemmt die DNS- und RNS-Synthese, hat einen clusterbildenden Effekt und induziert Zellkernaberrationen mit Chromosomen-„Scattering“. Mitoxantron erzeugt darüber hinaus DNS-Proteinquervernetzungen und proteinassoziierte Einzelstrangbrüche mit ca. einer Bruchstelle pro Quervernetzung.</p> <p>Als ein weiterer Wirkungsmechanismus wurde neben der Interkalation eine zusätzliche elektrostatische Bindung von Mitoxantron an die DNS beschrieben, die zu zahlreichen DNS-Brüchen führt.</p> <p>Mitoxantron wirkt sowohl gegen proliferierende als auch nichtproliferierende Zellen. Es ist eine Zellzyklus-(Phasen-) unspezifische Substanz. Mitoxantron blockiert im Zellzyklus</p>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Arzneimittel, Pharmakotherapeutische Gruppe und ATC-Code</b>	<b>Anwendungsgebiet</b>	<b>Wirkmechanismus</b>
		<p>besonders die G2-Phase, verursacht damit einen Anstieg an zellulärer RNS und führt zur Polyploidie.</p> <p>Die Substanz hat nur eine geringe Tendenz zur Aktivierung freier Semiquinonradikale. Gleichzeitig kommt es zu einer Hemmung der Lipidperoxidation. Beide biochemische Reaktionen werden für die Entstehung der anthracyclin-spezifischen Kardiotoxizität mitverantwortlich gemacht. Mit diesen Beobachtungen wird die vergleichsweise geringe Kardiotoxizität von Mitoxantron gegenüber Anthracyclinen erklärt.</p> <p>Mitoxantron besitzt neben seiner antineoplastischen Wirksamkeit auch antivirale, antibakterielle, antiprotozoale und selektive immunmodulierende Eigenschaften [14].</p>

Der Zulassungsumfang von Doxorubicin und Mitoxantron umfasst die Behandlung von hochmalignen bzw. intermediären oder hochmalignen NHL, ohne eine spezielle Therapielinie oder eine spezielle NHL-Form zu spezifizieren. Nach Auskunft des pharmazeutischen Unternehmers des Mitoxantron-haltigen Fertigarzneimittels Onkotrone®, Baxter Deutschland GmbH, existieren neben den veröffentlichten Daten in der Fachliteratur keine Wirksamkeitsnachweise bei mehrfach rezidiertem oder therapierefraktärem aggressiven Non-Hodgkin B-Zell-Lymphom in Dritt- oder Viertlinientherapie, und es existieren auch keine laufenden klinischen Studienprogramme, die die Wirksamkeit von Mitoxantron in dieser Indikation untersuchen [17]. Mitoxantron wird nach Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers in diesem Zusammenhang die Eignung für die Dritt- und Viertlinientherapie abgesprochen.

Die genannten Anthrazykline Doxorubicin und Epirubicin sowie das Anthracendion Mitoxantron sind für ihr kritisches Sicherheitsprofil, insbesondere in Bezug auf ihre Kardiotoxizität, bekannt.

Zu unterscheiden sind bei den genannten Anthrazyklin-Derivaten eine dosisunabhängige Früh- und eine dosisabhängige Spätform. Die frühe Form tritt bei 40% der Patienten während oder unmittelbar nach der Anthrazyklin-Infusion auf und manifestiert sich in ST-Streckenveränderungen, supraventrikulären und selten auch ventrikulären Rhythmusstörungen. In der Regel lassen sich die Symptome durch Stoppen der Anthrazyklin-Infusion beenden. Die Spätform wird mit steigender Dosis zumindest auf morphologischer Ebene bei den meisten Patienten nachweisbar. Pathogenetisch liegt dieser Kardiomyopathie eine Lipidperoxidation an der Mitochondrienmembran von Kardiomyozyten zu Grunde, die zur Myokardfibrose führen kann [18]. Neueste Untersuchungen legen nahe, dass die Affinität von Doxorubicin gegenüber der Topoisomerase II- $\beta$  mit der kardiotoxischen Wirkung des Anthrazyklins ursächlich in Zusammenhang steht [9]. Neben der kumulativ verabreichten Anthrazyklin-Dosis existieren patienten- und therapiespezifische Risikofaktoren, wie z. B. zusätzliche oder vorangegangene Mediastinalbestrahlung oder die Kombination mit Alkylanzien wie Cyclophosphamid und Ifosfamid. Ab Erreichen einer kumulativen Schwellendosis steigt die Kardiomyopathierate auf über 5% an [18]. Bei einer Gesamt-Doxorubicin-Dosis von  $550\text{mg}/\text{m}^2$  liegt die kumulative Inzidenz einer kongestiven Herzinsuffizienz bei 7,5% [19; 20].

Für Doxorubicin besteht die kumulative Schwellendosis bei  $450\text{--}550\text{mg}/\text{m}^2$  Körperoberfläche (KOF) und reduziert sich bei vorangegangener Bestrahlung oder Therapie mit Alkylanzien auf  $400\text{mg}/\text{m}^2$  KOF. Das Erreichen der kumulativen Höchstdosis schließt die weitere Anwendung dieses Wirkstoffs aus [13]. Bei einer üblichen Doxorubicin-Einzeldosis pro Gabe von  $50\text{mg}/\text{m}^2$  [21; 22] im Rahmen des CHOP- oder R-CHOP-Behandlungsschemas (Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Onkovin (Vincristin) und Prednison mit oder ohne Rituximab) darf ein Patient demnach nur max. acht Einzeldosen Doxorubicin erhalten, was einer abgeschlossenen Behandlung (einer Therapielinie) mit dem CHOP- bzw. R-CHOP-Schema bestehend aus acht Therapiezyklen entspricht.

Für Epirubicin liegt die kumulative Schwellendosis bei 700-900mg/m<sup>2</sup> KOF [12; 18]. Auch für diesen Wirkstoff ist die weitere Anwendung nach Erreichen der kumulativen Gesamtdosis kontraindiziert [12]. Epirubicin ist weder für die Therapie von NHL mit Ausweisung einer entsprechenden Dosierung zugelassen, noch wird es in Leitlinien zur Behandlung der mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL empfohlen. Daher ist die Aufschlüsselung nach maximal möglichen Einzelgaben hier nicht angebracht [15; 16].

Mitoxantron weist eine kumulative Schwellendosis von 140-160mg/m<sup>2</sup> KOF auf, nach deren Erreichen die weitere Anwendung dieses Wirkstoffs nicht kontraindiziert ist, eine sorgfältige Überwachung insbesondere der Herzfunktion hat jedoch zu erfolgen. 2005 wurde von der Food and Drug Administration (FDA) ein Informationsbrief an Angehörige der Heilberufe versandt, in dem auf die Einhaltung einer maximalen Lebenszeit-Dosis für Mitoxantron von 140mg/m<sup>2</sup> KOF für Patienten mit Multipler Sklerose hingewiesen wird [23]. Die Mitoxantron-haltige Kombinationstherapie der intermediären und hochmalignen Non-Hodgkin Lymphome sieht Einzeldosen von 10-12mg/m<sup>2</sup> KOF vor [14].

Die Beurteilung des kardiotoxischen Potenzials ist insbesondere für die Auswahl geeigneter Therapieschemata von wesentlicher Bedeutung. Nicht nur vorangegangene Anthrazyklinalgaben und Mediastinalbestrahlung führen zur Einstufung der betroffenen Patienten als Risikopatienten für schwerwiegende Herzschiäden, sondern auch die Kombination mit Alkylanzien, wie z. B. Cyclophosphamid und Ifosfamid, die in entsprechender Dosis selbst ein Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz durch Perimyokarditis und Myokardnekrose bergen, erhöhen das Risiko [18]. Vor diesem Hintergrund ist zu bedenken, dass diese Substanzen in der Behandlung der B-Zell-NHL breite Anwendung finden, womit ein hohes Sicherheitsrisiko für die schwerkranken Patienten zugunsten der Wirksamkeit in Kauf genommen wird.

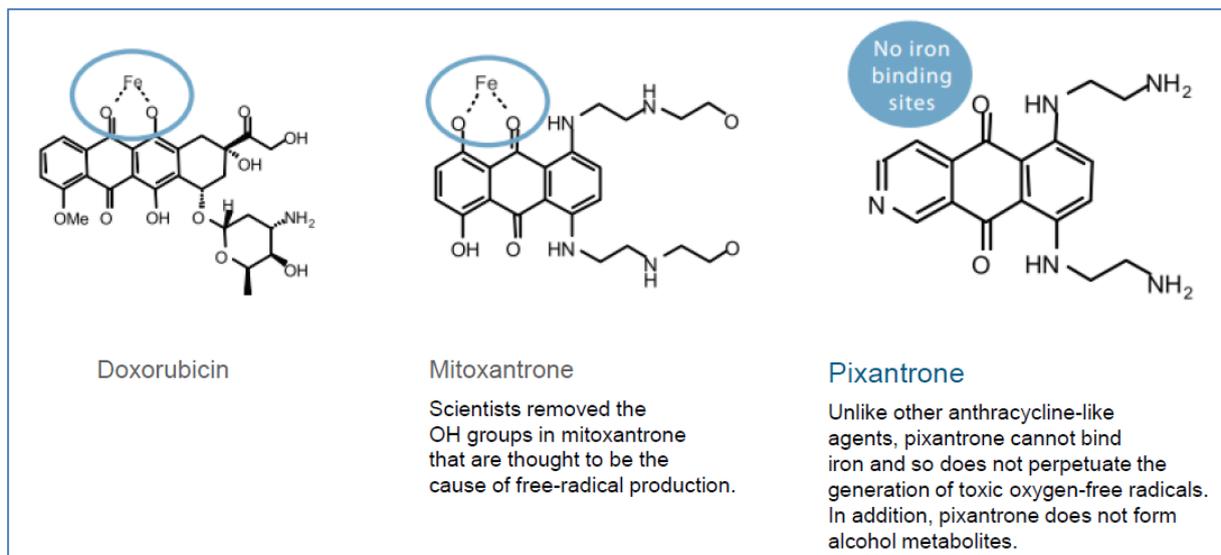
### Wirkmechanismus von Pixantron

Der Wirkmechanismus von Pixantron ist nicht identisch mit dem der anderen Vertreter der pharmakotherapeutischen Gruppe. Nach Evison und Kollegen interagiert Pixantron mit der DNS und wird dabei über Formaldehyd extrinsisch aktiviert, um stabile DNS-Addukte zu bilden [1]. Krebspezifische Methylierungen an CpG Inseln betreffen häufig Tumorsuppressorgene, DNS-Reparaturgene sowie Gene, welche die Angiogenese, Invasion oder Metastasierung unterdrücken [3]. Im Gegensatz zu zugelassenen Anthrazyklinen (z. B. Doxorubicin) und Anthracendionen (z. B. Mitoxantron) ist Pixantron nur ein schwacher Inhibitor der Topoisomerase II [5]. Diese Art der DNS-Schädigung korreliert nicht direkt mit der Zytotoxizität [6; 7; 8]. Neueste Untersuchungen legen jedoch nahe, dass die Affinität von Doxorubicin gegenüber der Topoisomerase II-β mit der kardiotoxischen Wirkung des Anthrazyklins ursächlich in Zusammenhang steht [9]. Auch wird für den Topoisomerase-II-Hemmer Etoposid eine kumulative Toxizität über die so induzierten DNS-Doppelstrangbrüche diskutiert, wenn auch nicht in Bezug auf kardiiale Effekte sondern bzgl. sekundärer Leukämien [10].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Da Pixantron ein Stickstoffatom als Heteroatom in der Ringstruktur enthält und keine Ketongruppen aufweist, hat Pixantron darüber hinaus weniger Potenzial für die Erzeugung von reaktiven Sauerstoffspezies, die Eisenbindung und die Bildung von Alkoholmetaboliten, denen aufgrund der Akkumulation im Myokardgewebe das lebenslange kardiotoxische Risiko der Anthrazykline zugesprochen wird. Aufgrund dieser neuartigen Struktur erzeugte Pixantron minimale Kardiotoxizität in Tiermodellen gegenüber Doxorubicin oder Mitoxantron. [5]

Abbildung 2-2 Doxorubicin, Mitoxantron und Pixantron Molekülstrukturen



Biochemische Untersuchungen an isolierten, menschlichen Myokardzellen zeigten grundlegende Unterschiede zwischen Mitoxantron und Pixantron auf [24]. So wurde dargestellt, dass Pixantron in klinisch relevanter Konzentration keine reaktiven Sauerstoffspezies bildete, die eine Kardiotoxizität verursachen könnten. Des Weiteren wurde anhand einer Versuchsanordnung zur Simulation von Bedingungen, wie sie bei mit Doxorubicin vortherapierten Patienten am Myokard vorliegen, demonstriert, dass Pixantron im Gegensatz zu Mitoxantron keine weitere zelluläre Oxidation oder Schädigung verursachte. Zudem wurde festgestellt, dass der N-dealkylierte Pixantron-Metabolit die Bildung von kardiotoxischem Doxorubicinol aus Doxorubicin hemmte, während das strukturverwandte Anthracendion Mitoxantron sogar synergistisch mit Doxorubicin zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies führte.

Pixantron besitzt einen großen therapeutischen Dosisbereich, wobei die Aktivität schon bei einem Drittel der maximal tolerierten Dosis (MTD) erreicht wird, jedoch keine Kardiotoxizität beobachtet wird. Im Gegensatz zu Mitoxantron bewirkt Pixantron nach wiederholter intravenöser Injektion bei Mäusen keine Schädigung am Herzmuskel. Diejenigen Mäuse, die Mitoxantron injiziert bekamen, wiesen bei histopathologischer Untersuchung dosisabhängige Läsionen am Herzmuskel auf [25]. In Mäusen, die mit Doxorubicin oder Mitoxantron vorbehandelt waren, führte eine wiederholte Exposition zu einer signifikanten Verschlechterung der bestehenden Kardiomyopathie. Im Gegensatz dazu

wurde eine bestehende Schädigung des Herzmuskels durch Pixantron nicht verschlimmert [26].

Patienten, die bereits zwei erfolglose Therapieversuche und/oder Rezidive des aggressiven B-Zell-NHL erlitten haben, erhalten mit Pixantron nun Zugang zu einer wirksamen und verträglichen Therapieoption, die weitestgehend unabhängig von der zuvor erhaltenen Chemotherapie, bisherigem Ansprechen auf nichtmedikamentöse Behandlungsformen, wie die Stammzelltransplantation, oder vorbestehende Erkrankungen eingesetzt werden kann. Die Monotherapie mit Pixantron ermöglicht eine wesentlich transparentere Kontrolle des Therapieerfolgs bei geringerer Substanzbelastung und besser kalkulierbarem Schadensrisiko für die schwerkranken Patienten.

#### Gegenüberstellung der Wirkmechanismen und Zulassungsstati anderer antineoplastisch wirksamer Arzneistoffe mit Zulassung im Anwendungsgebiet NHL

Neben den „Anthrazyklinen und verwandten Substanzen“ Doxorubicin und Mitoxantron können die antineoplastischen Arzneistoffe Bleomycin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Etoposid, Ibritumomab-Tiuxetan, Ifosfamid, Methotrexat, Rituximab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin und Vindesin sowie Fludarabin (auf Grundlage eines Beschlusses des G-BA zur Ergänzung der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage VI – Off-Label-Use) für eine Behandlung von Patienten mit NHL eingesetzt werden. Des Weiteren sind die Glucocorticoide Prednisolon und Prednison als Bestandteil von gängigen Chemotherapie-Regimes für die Behandlung von NHL zugelassen. Eine Wirksamkeit, speziell bei aggressiven B-Zell-NHL und nach mehreren vorangegangenen Rezidiven oder vergeblichen Therapieversuchen, lässt sich aus dem Zulassungsstatus für keine der genannten Substanzen ableiten.

Eine Übersicht der zugelassenen Arzneistoffe und deren Wirkmechanismen geben die Tabelle 2-4 und Tabelle 2-5. Zunächst wird die Zuordnung der genannten Substanzen zu den verschiedenen Wirkstoffklassen bzw. entsprechend der unterschiedlichen Wirkmechanismen, unterteilt nach Zulassung als Mono- und Kombinationstherapie, dargestellt.

#### Zugelassene Monotherapien zur Behandlung von NHL

Neben dem monoklonalen Antikörper Rituximab und dem Radiopharmazeutikum Ibritumomab-Tiuxetan können die Vinca-Alkaloide Vinblastin und Vincristin in Monotherapie zur Behandlung von NHL angewendet werden. Cyclophosphamid und Trofosfamid sind Alkylanzien und ebenfalls zur Monotherapie von NHL zugelassen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Wirkmechanismus und Zulassungsstatus von Monotherapien zur Behandlung von NHL

Arzneimittel, Pharmakotherapeutische Gruppe und ATC-Code	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus
<b>Wirkstoffe mit Zulassung zur Monotherapie des NHL nach Rezidiv/refraktärem Lymphom</b>		
<p><b>Rituximab</b></p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01X C02</p>	<p>MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV angezeigt. Eine MabThera Erhaltungstherapie ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben. MabThera ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III – IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben.</p> <p>MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligen Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphom (DLBCL) in Kombination mit einer CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie angezeigt. [27]</p>	<p>Rituximab bindet spezifisch an das Transmembran-Antigen CD20, ein nicht glykosyliertes Phosphoprotein, das auf Prä-B- und reifen B-Lymphozyten lokalisiert ist. Das Antigen wird auf <math>\geq 95\%</math> aller Zellen von Non-Hodgkin-Lymphomen des B-Zell-Typs exprimiert. CD20 ist sowohl auf gesunden als auch auf malignen B-Zellen zu finden, nicht jedoch auf hämatopoetischen Stammzellen, frühen Vorläuferzellen der B-Zellen, normalen Plasmazellen oder anderem normalem Gewebe. Nach der Antikörperbindung wird CD20 nicht internalisiert oder von der Zellmembran in die Umgebung abgegeben. CD20 zirkuliert nicht als freies Antigen im Plasma und konkurriert somit nicht um die Bindung des Antikörpers. Das Fab-Fragment von Rituximab bindet an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten, und das Fc-Fragment kann immunologische Reaktionen bewirken, die eine B-Zell-Lyse vermitteln. Mögliche Mechanismen dieser Effektor-vermittelten Zell-Lyse beinhalten eine Komplement-abhängige Zytotoxizität (CDC), die aus der C1q-Bindung resultiert, eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC), die durch einen oder mehrere der Fc-Rezeptoren auf der Oberfläche von Granulozyten, Makrophagen und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) vermittelt wird. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Bindung von Rituximab an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten einen durch Apoptose vermittelten Zelltod auslöst. Die Zahl der peripheren B-Zellen sank nach Verabreichung der ersten Dosis von MabThera unter den Normalwert. Bei Patienten, die wegen hämatologischer Malignome behandelt worden waren,</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittel, Pharmakotherapeutische Gruppe und ATC-Code	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus
		<p>begannen sich die B-Zellen innerhalb von 6 Monaten Behandlung zu regenerieren, wobei im Allgemeinen innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Therapie wieder Normalwerte gemessen wurden. Dies kann allerdings bei manchen Patienten auch länger dauern (bis zu einer medianen Regenerationszeit von 23 Monaten nach der Induktionstherapie). Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis wurde nach zwei Infusionen von 1.000mg MabThera im Abstand von 14 Tagen eine sofortige B-Zell-Depletion im peripheren Blut beobachtet. Die B-Zellwerte im peripheren Blut begannen ab Woche 24 anzusteigen und eine sichtbare Repopulation wurde bei der Mehrzahl der Patienten bis zur Woche 40 beobachtet, unabhängig davon, ob MabThera als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet wurde. [27]</p>
<p><b>Ibritumomab-Tiuxetan</b></p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe:</p> <p>Verschiedene therapeutische Radiopharmazeutika</p> <p>ATC-Code: V10XX02</p>	<p>Yttrium-90 [<sup>90</sup>Y]-radiomarkiertes Zevalin ist indiziert als Konsolidierungstherapie nach Remissionsinduktion bei zuvor nicht therapierten Patienten mit follikulärem Lymphom. Der Nutzen von Zevalin nach Rituximabbehandlung in Kombination mit Chemotherapie ist nicht belegt.</p> <p>[<sup>90</sup>Y]-radiomarkiertes Zevalin ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell-Typ. [28]</p>	<p>Ibritumomab-Tiuxetan ist ein rekombinanter muriner IgG<sub>1</sub>-kappa monoklonaler Antikörper, der sich gegen das B-Zell-Antigen CD20 richtet. Ibritumomab-Tiuxetan bindet an das Antigen CD20, das auf der Oberfläche von malignen und normalen B-Lymphozyten lokalisiert ist. Während der B-Zellreifung wird CD20 erstmals im Vorläuferstadium der B-Lymphoblasten (Prä-B-Zellen) exprimiert und geht erst in der letzten Phase der B-Zell-Reifung während der Ausdifferenzierung zu Plasmazellen als Oberflächenmarker verloren. CD20 wird weder von der Zelloberfläche freigesetzt noch bei der Antikörperbindung internalisiert.</p> <p>[<sup>90</sup>Y]-markiertes Ibritumomab-Tiuxetan bindet spezifisch an CD20-exprimierende B-Zellen, einschließlich malignen Zellen. Das Isotop Yttrium-90 ist ein reiner β-Strahler mit einer mittleren Reichweite von circa 5mm. Dadurch können sowohl die Zielzellen als auch benachbarte Zellen abgetötet werden.</p> <p>Der konjugierte Antikörper weist eine scheinbare Affinitätskonstante von circa 17nM zu dem CD20-Antigen auf.</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittel, Pharmakotherapeutische Gruppe und ATC-Code	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus
		Das Bindungsmuster ist sehr begrenzt, ohne Kreuzreaktivität zu anderen Leukozyten oder anderem humanen Gewebe. Eine Vorbehandlung mit Rituximab ist notwendig, um zirkulierende B-Zellen zu entfernen, so dass eine zielgerichtete Bestrahlung des B-Zell Lymphomgewebes mit Ibritumomab-Tiuxetan [ <sup>90</sup> Y] ermöglicht wird. Rituximab wird im Vergleich zur zugelassenen Monotherapie in einer niedrigeren Dosis verabreicht.
<b>Trofosfamid</b>  Pharmakotherapeutische Gruppe:  Alkylantien  ATC-Code: L01AA07	Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen von Standardtherapie. [29]	Ixoten® ist <i>in vitro</i> weitgehend inaktiv. Nach Aktivierung in der Leber besitzt das Präparat ausgeprägte kanzerozide Eigenschaften gegen ein breites Tumorspektrum. Ixoten® greift, wie andere alkylierende Substanzen, in der G2- bzw. bei höherer Dosierung in der S-Phase an. Die aktiven Metaboliten von Trofosfamid scheinen bevorzugt Orthophosphatgruppen der DNS und nur in geringeren Maße direkt die Nukleotide zu alkylieren. Die Bildung intermolekularer Quervernetzungen („Cross-links“) wird als hauptsächlicher Wirkmechanismus diskutiert. [29]
<b>Wirkstoffe mit Zulassung zur Monotherapie von NHL (nicht näher spezifiziert)</b>		
<b>Cyclophosphamid</b>  Pharmakotherapeutische Gruppe:  Alkylantien, Stickstofflost-Analoga  ATC-Code: L01AA01	Endoxan® ist in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie).  – Non-Hodgkin-Lymphome: Cyclophosphamid kann bei Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln angewendet werden. Im Folgenden wird jeweils eine Standardtherapie für NHL von niedrigem sowie intermediärem/hohen Malignitätsgrad angegeben:	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine. Es ist chemisch dem Stickstofflost verwandt. Cyclophosphamid ist <i>in vitro</i> inaktiv und wird <i>in vivo</i> überwiegend in der Leber durch mikrosomale Enzyme zu 4-Hydroxycyclophosphamid aktiviert, das mit seinem Tautomeren Aldophosphamid im Gleichgewicht steht. Diese Tautomere unterliegen einer zum Teil spontanen, zum Teil enzymatischen Konversion in inaktive und aktive Metaboliten (insbesondere Phosphoramidlost und Acrolein). Die zytotoxische Wirkung von Cyclophosphamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Vernetzungen der DNS-Stränge bzw. DNS-Proteinvernetzungen („cross-links“). Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittel, Pharmakotherapeutische Gruppe und ATC-Code	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus
	<p>NHL von niedrigem Malignitätsgrad: 600-900mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. am Tag 1 als Monotherapie beziehungsweise in Kombination mit einem Kortikosteroid; Wiederholung: alle 3 bis 4 Wochen.</p> <p>NHL von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad: 750mg/m<sup>2</sup> KOF Cyclophosphamid i.v. an Tag 1 in Kombination mit Doxorubicin, Vincristin und Prednison („CHOP-Protokoll“); Wiederholung: alle 3 bis 4 Wochen. [30]</p>	<p>zytotoxische Wirkung ist nicht zellzyklusphasenspezifisch, aber zellzyklusspezifisch. Acrolein hat keine antineoplastische Aktivität, ist aber für die urotoxischen Nebenwirkungen verantwortlich. Außerdem wird eine immunsuppressive Wirkung von Cyclophosphamid diskutiert.</p> <p>Eine Kreuzresistenz vor allem mit strukturverwandten Zytostatika, wie z. B. Ifosfamid, aber auch anderen Alkylantien, ist nicht auszuschließen. [30]</p>
<p><b>Vinblastin</b></p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe:</p> <p>Antineoplastische Mittel, Vinca-Alkaloide und Analoga</p> <p>ATC-Code: L01CA01</p>	<p>Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: maligne Non-Hodgkin Lymphome. [31]</p>	<p>Vinblastin gehört zu den Vinca-Alkaloiden. Es bindet an Tubulin und unterbricht die mikrotubulare Funktion sowohl durch Unterbindung der Polymerisation als auch durch Induktion einer Depolymerisation gebildeter Mikrotubuli. Dadurch wird die normale Reorganisation des mikrotubulären Netzwerks gestört, das für die Interphase und Mitose benötigt wird. Neben der Unterbrechung der Mitose scheinen Vinca-Alkaloide auch zytotoxische Wirkungen auf nicht proliferierende Zellen in der G1- und S-Phase hervorzurufen. Hämatologische Wirkungen: Während der Behandlung mit Vinblastin muss mit Leukopenie gerechnet werden; die Leukozytenzahl ist ein wichtiger Anhaltspunkt, an dem sich die Durchführung der Behandlung orientiert. Im Allgemeinen nehmen Grad und Dauer der Leukopenie mit steigender Dosis zu. Nach Einleiten der Therapie mit Vinblastin ist die niedrigste Leukozytenzahl 5-10 Tage nach der letzten Anwendung zu erwarten. Anschließend erholt sich die Leukozytenzahl relativ schnell (innerhalb von 7-14 Tagen). Unter der niedriger dosierten Erhaltungstherapie stellt Leukopenie in der Regel kein Problem dar. Obwohl die Thrombozytenzahl normalerweise infolge der Behandlung mit Vinblastin nicht signifikant abnimmt, kann es sporadisch zu schwerer Thrombozytopenie kommen; dies ist jedoch seltener der Fall als bei anderen Zytostatika. Bei Patienten mit einer</p>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittel, Pharmakotherapeutische Gruppe und ATC-Code	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus
		Knochenmarkdepression infolge vorangegangener Strahlentherapie oder Behandlung mit anderen Onkolytika kann Thrombozytopenie (weniger als 200.000 Thrombozyten pro mm <sup>3</sup> ) auftreten. Wurde zuvor keine Strahlen- oder andere Chemotherapie angewendet, sinkt die Thrombozytenzahl nur selten auf Werte unter 200.000/mm <sup>3</sup> , auch wenn Vinblastin eine deutliche Leukopenie hervorruft. In der Regel klingt die Thrombozytopenie innerhalb weniger Tage ab. Die Wirkung von Vinblastin auf die Erythrozytenzahl und den Hb-Spiegel ist normalerweise unbedeutend, sofern keine anderen Behandlungen komplizierend hinzukommen. [31]
<b>Vincristin</b>  Pharmakotherapeutische Gruppe:  Antineoplastische Mittel, Vinca-Alkaloide und Analoga  ATC-Code: L01CA02	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von malignen Lymphomen, einschließlich Non-Hodgkin Lymphomen. [32]	Vincristinsulfat ist ein Salz des Alkaloids Vincristin, das aus dem Immergrünpflanz Vinca rosea L. gewonnen wird. Vinca-Alkaloide sind klassische „Spindelgifte“. Sie binden an das mikrotubuläre Protein Tubulin und hemmen die Zellteilung während der Metaphase, indem sie sowohl die Polymerisation von Tubulin und die anschließende Bildung von Mikrotubuli verhindern als auch die Depolymerisation existierender Mikrotubuli induzieren. Vinca-Alkaloide greifen mehrfach in diesen Prozess ein: – durch Bindung an eine bestimmten Bindungsstelle des Tubulins und Bildung eines Tubulin-Alkaloid-Komplexes – durch Bindung an eine hochaffine Bindungsstelle des Tubulins, das bereits in einen Mikrotubulus inkorporiert ist, und Hemmung der weiteren Anlagerung von Tubulin an den existierenden Mikrotubulus – durch Bindung an eine schwach affine Bindungsstelle der Mikrotubuluswand, wodurch eine Trennung der Protofilamente verursacht wird. Vincristin kann auch auf andere zelluläre Systeme einwirken, z. B. die RNS- und DNS-Synthese, zyklische Adenosinmonophosphate (AMP), Lipidbiosynthese und Calmodulin-abhängige Ca <sup>2+</sup> -Transport-ATPase. [32]

Für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom (FL) im Stadium III-IV, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben, ist Rituximab als Monotherapie angezeigt. Follikuläre Lymphome Stadium 3 gelten zwar als aggressive Form des B-Zell-NHL, stellen aber nur einen Teil der Gruppe der aggressiven B-Zell-NHL dar. Der monoklonale Antikörper Rituximab ist gegen das CD20 Oberflächenantigen auf B-Zellen gerichtet und über Apoptose, komplementabhängige B-Zell-Lyse sowie Antikörper-abhängige Zytotoxizität durch Makrophagen, Granulozyten und natürliche Killerzellen wird eine selektive Depletion CD20-positiver Zellen erreicht [27]. Der pharmazeutische Unternehmer dieses Arzneimittels, Roche Deutschland GmbH, war nach telefonischer Auskunft vom 30. Oktober 2012 unter Verweis auf die deutsche Fachinformation nicht zu einer Darlegung von wissenschaftlichen Daten auf Basis klinischer Studien oder zu einer Stellungnahme bzgl. der Anwendung von Rituximab in dritter oder vierter Therapielinie des aggressiven B-Zell-NHL bereit.

Ibritumomab-Tiuxetan ist ein rekombinanter muriner IgG<sub>1</sub>-kappa monoklonaler Antikörper mit Indikation zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven follikulären NHL vom B-Zell-Typ. Analog zu Rituximab wird durch die Radioimmunotherapie mit Ibritumomab-Tiuxetan durch die Einschränkung auf follikuläre B-Zell-NHL ebenfalls nicht das gesamte Indikationsgebiet von Pixantron bedient. Die Anwendung bei Patienten mit Non-Hodgkin Lymphom mit ZNS-Befall wird aufgrund fehlender Wirksamkeitsdaten nicht empfohlen. [<sup>90</sup>Y]-markiertes Ibritumomab-Tiuxetan bindet spezifisch an CD20-exprimierende B-Zellen, einschließlich malignen Zellen. Das Isotop Yttrium-90 ist ein reiner β-Strahler mit einer mittleren Reichweite von circa 5mm. Dadurch können sowohl die Zielzellen als auch benachbarte Zellen abgetötet werden. Eine Vorbehandlung mit Rituximab ist notwendig, um zirkulierende B-Zellen zu entfernen, so dass eine zielgerichtete Bestrahlung des B-Zell-Lymphomgewebes mit Ibritumomab-Tiuxetan [<sup>90</sup>Y] ermöglicht wird. Rituximab wird im Vergleich zur zugelassenen Monotherapie in einer niedrigeren Dosis verabreicht [28].

Trofosfamid ist in der Lage RNS und DNS zu alkylieren und entfaltet so seine zellzyklusspezifische Wirkung in der S-Phase. Die Zulassung von Trofosfamid bezieht sich auf die Behandlung von NHL nach Versagen von Standardtherapien [29]. Nach Auskunft des pharmazeutischen Unternehmers des Trofosfamid-haltigen Fertigarzneimittels Ixoten<sup>®</sup>, Baxter Deutschland GmbH, existieren neben den veröffentlichten Daten in der Fachliteratur keine weitergehenden Wirksamkeitsnachweise bei mehrfach rezidiviertem oder therapierefraktärem aggressiven Non-Hodgkin Lymphom in Dritt- oder Viertlinientherapie und es existieren auch keine laufenden klinischen Studienprogramme, die die Wirksamkeit von Trofosfamid in dieser Indikation untersuchen [17].

Das mit Stickstoff-Lost verwandte Cyclophosphamid ist zugelassen zur Chemotherapie von Non-Hodgkin Lymphomen, wobei es in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad und dem Krankheitsstadium in Monotherapie oder auch in Kombination mit Corticosteroiden bzw. in Kombination mit Doxorubicin, Vincristin und Prednison („CHOP“-Protokoll) eingesetzt werden kann. Nach Auskunft des pharmazeutischen Unternehmers des Cyclophosphamid-

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

haltigen Fertigarzneimittels Endoxan<sup>®</sup>, Baxter Deutschland GmbH, existieren neben den veröffentlichten Daten in der Fachliteratur keine weitergehenden Wirksamkeitsnachweise bei mehrfach rezidiviertem oder therapierefraktärem aggressivem Non-Hodgkin Lymphom in Dritt- oder Viertlinientherapie, und es existieren auch keine laufenden klinischen Studienprogramme, die die Wirksamkeit von Cyclophosphamid in dieser Indikation untersuchen [17]. Cyclophosphamid wurde in diesem Zusammenhang eine Eignung am ehesten für die First-line-Therapie zugesprochen. Die zytotoxische Wirkung von Cyclophosphamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Vernetzungen der DNS-Stränge bzw. DNS-Proteinvernetzungen („cross-links“). Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht zellzyklusphasenspezifisch, aber zellzyklusspezifisch. Außerdem wird eine immunsuppressive Wirkung von Cyclophosphamid diskutiert [30].

Die Vinca-Alkaloide Vinblastin und Vincristin haben entweder allein oder in Verbindung mit anderen Substanzen und/oder Strahlentherapie eine Zulassung allgemein zur Behandlung von malignen Lymphomen inklusive NHL [31; 32]. Beide Wirkstoffe sind pflanzliche Alkaloide, die als Mitosehemmer wirken, indem die Bildung des Spindelapparates verhindert wird und die Zellen in der Metaphase der Mitose arretieren. Zusätzlich induzieren die Alkaloide Apoptose und hemmen die RNS-Polymerasen, wodurch eine Verringerung der RNS-Synthese erreicht wird [11]. Nach Auskunft des pharmazeutischen Unternehmers des Vincristin-Produkts Vincristinsulfat HEXAL<sup>®</sup>, Hegal AG, besteht Evidenz sowohl für den Einsatz von Vincristin als Monotherapie als auch als Kombinationstherapie zusammen mit Lomustin, Ifosfamid, Bleomycin und Cisplatin (als CIBO-P) bei mehrfach rezidiviertem aggressivem NHL, wobei Lomustin und Cisplatin keine Zulassung in diesem Anwendungsgebiet haben [33; 34]. Eigene Studien liegen dem pharmazeutischen Unternehmer zu dieser Fragestellung nicht vor [35].

Cyclophosphamid, Trofosfamid, Vincristin und Vinblastin werden in Leitlinien zur Behandlung der mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL bei Anwendung als Monotherapie nicht empfohlen [15; 16].

#### Zugelassene Wirkstoffe zur Kombinationstherapie des NHL

Die weiteren Arzneistoffe Bleomycin, Cytarabin, Etoposid, Fludarabin, Ifosfamid und Methotrexat können in Kombination mit anderen antineoplastischen Wirkstoffen oder Glucocorticoiden zur Behandlung von NHL eingesetzt werden.

Bleomycin ist als Gemisch von Glykopeptiden, das aus dem Aktinomyceten *Streptomyces verticillus* gewonnen wird, der einzige Vertreter der pharmakotherapeutischen Gruppe „Andere zytotoxische Antibiotika“. Es wird im Rahmen des ProMACE CytaBOM-Protokolls (Kombinationstherapie zusammen mit Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, Vincristin, Methotrexat, Calciumfolinat) bei Patienten im Erwachsenenalter mit

NHL von intermediärem und hohem Malignitätsgrad angewendet und wirkt als Endonuklease zytotoxisch über Einzel- und (in höheren Konzentrationen) Doppelstrangbrüche nach spezifischer Bindung an DNS [36].

Das Podophyllotoxinderivat Etoposid wird in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Präparaten bei der Behandlung von Non-Hodgkin Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad nach Versagen (nicht vollständigem Ansprechen auf die Therapie bzw. Wiederauftreten der Erkrankung) von Standardtherapien eingesetzt. Dabei wird die zytostatische Aktivität in Form einer Hemmung des Zellzyklus in der S- und G2-Phase durch Interaktion mit der DNS-Topoisomerase II und dadurch bedingten DNS-Strangbrüchen ausgeübt [37]. Auf Grundlage dieses Mechanismus wird auch eine kumulative Toxizität von Etoposid in Hinblick auf sekundäre Leukämien diskutiert [10].

Cytarabin ist ein Vertreter der Antimetabolite und wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosischemotherapie der refraktären Non-Hodgkin Lymphome angewendet. Als Pyrimidin-Antagonist hemmt dieser Wirkstoff selektiv die DNS-Synthese vor allem in der S-Phase [38].

Fludarabin darf auf Grundlage eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) neben der Therapie der chronisch-lymphatischen B-Zell-Leukämie auch für die Kombinationstherapie (mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab als R-FCM) von niedrig oder intermediär malignen, CD20-positiven Non-Hodgkin Lymphomen der B-Zellreihe und Resistenz auf das „CHOP“-Regime verwendet werden [39]. Es hemmt die DNS-Synthese nach Metabolisierung zum aktiven Triphosphat über eine Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase, der DNS-Polymerasen  $\alpha/\delta$  und  $\epsilon$  sowie der DNS-Primase und DNS-Ligase. Darüber hinaus findet die partielle Hemmung der RNS-Polymerase II und die folgende Reduktion der Proteinsynthese statt [40].

Das Alkylans Ifosfamid ist mit dem zuvor genannten Cyclophosphamid strukturverwandt. Es ist zugelassen zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen, sowie zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidierten Tumoren. Nach Auskunft des pharmazeutischen Unternehmers des Ifosfamid-haltigen Fertigarzneimittels Holoxan®, Baxter Deutschland GmbH, existieren neben den veröffentlichten Daten in der Fachliteratur keine weitergehenden Wirksamkeitsnachweise bei mehrfach rezidiertem oder therapierefraktärem aggressiven Non-Hodgkin Lymphom in Dritt- oder Viertlinientherapie und es existieren auch keine laufenden klinischen Studienprogramme, die die Wirksamkeit von Ifosfamid in dieser Indikation untersuchen [17]. Ifosfamid wird nach Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers in diesem Zusammenhang eine Eignung am ehesten für die Zweit- und Drittlinientherapie zugesprochen. Die Wirkungsweise von Ifosfamid ist der des zuvor genannten Cyclophosphamid analog [41].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Wirkmechanismus und Zulassungsstatus von Kombinationstherapeutika zur Behandlung von NHL

Arzneimittel, Pharmakotherapeutische Gruppe und ATC-Code	Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus
<b>Wirkstoffe mit Zulassung zur Behandlung von NHL nach Rezidiv/refraktärem Lymphom im Rahmen einer Kombinationstherapie</b>		
<b>Etoposid</b>  Pharmakotherapeutische Gruppe:  Zytostatikum/ Podophylloxinderivat,  ATC-Code: L01CB01	LASTET® ist in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Präparaten bei der Behandlung folgender bösartiger Neubildungen angezeigt: Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem und hohem Malignitätsgrad nach Versagen (nicht vollständiges Ansprechen auf die Therapie bzw. Wiederauftreten der Erkrankung) von Standardtherapien.	Etoposid entfaltet seine zytostatische Aktivität durch Hemmung des Zellzyklus in der S- und G2-Phase. Es interagiert mit der DNS-Topoisomerase II; die Zytotoxizität beruht auf der Verursachung von DNS-Strangbrüchen, die Anordnung der Mikrotubuli wird durch Etoposid nicht beeinflusst. Etoposid wirkt in hohen Konzentrationen auch auf ruhende Zellen zytozid. Seine tumorhemmende Wirkung wurde bei vielen experimentellen Tumoren nachgewiesen. [37]
<b>Cytarabin</b>  Pharmakotherapeutische Gruppe:  Zytostatikum aus der Reihe der Antimetaboliten  ATC-Code: L01BC01	ARA-cell® wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen.	Die antineoplastische Wirkung von Cytarabin beruht auf einer selektiven Hemmung der DNS-Synthese, vor allem in der S-Phase. Cytarabin wird als Pyrimidin-Antagonist intrazellulär in das Arabinosylcytosintriphosphat (Ara-CTP) umgewandelt. Ara-CTP hemmt kompetitiv DNS-Polymerasen. Darüber hinaus wird die DNS-Synthese durch Einbau von Cytarabin in die DNS gehemmt. Die zytostatische Wirkung des Cytarabins erfolgt dosisabhängig entweder unmittelbar in der S-Phase oder durch eine protrahierte Hemmung der DNS-Synthese.[38]
<b>Fludarabin</b>  Pharmakotherapeutische Gruppe:  Antineoplastische Wirkstoffe	Behandlung der chronisch-lymphatischen B-Zell-Leukämie (CLL) bei Patienten mit ausreichenden Knochenmarksreserven.  Ergänzung der AM-RL Anlage VI – Off-Label-Use nach Beschluss des G-BA: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig	Fludarabinphosphat wird rasch zu 2F-Ara-A dephosphoryliert. Dieses wird in die Zellen aufgenommen und dann intrazellulär durch Deoxycytidin-Kinase zum aktiven Triphosphat, 2F-Ara-ATP, phosphoryliert. Dieser Metabolit verhindert die DNS-Synthese durch Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase, der DNS-Polymerasen $\alpha/\delta$ und $\epsilon$ sowie der DNS-Primase und DNS-Ligase. Darüber hinaus findet die partielle Hemmung der

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittel, Pharmakotherapeutische Gruppe und ATC-Code	Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus
ATC-Code: L01BB05	oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u.a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).	RNS-Polymerase II und die folgende Reduktion der Proteinsynthese statt. Obwohl einige Aspekte des Wirkungsmechanismus von 2F-Ara-ATP bis jetzt unklar sind kann angenommen werden, dass die Wirkungen auf die DNS, RNS und Proteinsynthese zur Hemmung des Zellwachstums beitragen, wobei die DNS-Synthesehemmung als dominierender Faktor hervorzuheben ist. In-vitro-Untersuchungen haben zusätzlich gezeigt, dass die Einwirkung von 2F-Ara-A auf CLL-Lymphozyten eine ausgeprägte DNS-Fragmentierung und Zelltod auslöst, die charakteristisch für die Apoptose sind.[40]
<b>Ifosfamid</b>  Pharmakotherapeutische Gruppe:  Alkylantien, Stickstofflost-Analoga  ATC-Code: L01AA06	Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen. Zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidierten Tumoren.	Ifosfamid ist ein Zytostatikum der Oxazaphosphoringruppe. Es ist chemisch mit Stickstofflost verwandt und ein synthetisches Analogon des Cyclophosphamids. Ifosfamid ist in vitro inaktiv und wird vorzugsweise in der Leber durch mikrosomale Enzyme aktiviert. Dabei wird die Substanz am C-4-Atom des Oxazaphosphorinringes hydroxyliert. Es entsteht der Primärmetabolit 4-Hydroxy-Ifosfamid, der mit seinem tautomeren Isoaldophosphamid im Gleichgewicht steht. Isoaldophosphamid zerfällt spontan in Acrolein und den alkylierenden Metaboliten Isophosphamid-Lost. Acrolein wird für die urotoxischen Effekte von Ifosfamid verantwortlich gemacht. Ein alternativer Metabolisierungsweg ist die Oxidation und Dealkylierung der Chlorethylseitenketten. Die zytotoxische Wirkung von Ifosfamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit DNS. Der bevorzugte Angriffspunkt sind die Phosphodiesterbrücken der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Quervernetzungen der DNS. Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht zellzyklusphasen-spezifisch. Eine Kreuzresistenz, vor allem mit strukturverwandten Zytostatika wie Cyclophosphamid, aber auch anderen Alkylantien, ist nicht auszuschließen. Andererseits hat sich gezeigt, dass Cyclophosphamid-resistente Tumoren oder

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittel, Pharmakotherapeutische Gruppe und ATC-Code	Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus
		Rezidive nach Cyclophosphamid-Therapie oftmals noch auf eine Behandlung mit Ifosfamid ansprechen.[41]
<b>Wirkstoffe mit Zulassung zur Behandlung von NHL (nicht näher spezifiziert) im Rahmen einer Kombinationstherapie</b>		
<b>Bleomycin</b>  Pharmakotherapeutische Gruppe:  Andere zytotoxische Antibiotika  ATC-Code: L01DC01	Bleomycinsulfat wird bei den nachfolgend aufgeführten Indikationen fast immer in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet: Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter.  Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem und hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter: Bleomycin wird im Rahmen des ProMACE-CytaBOM-Protokolls (Kombinationstherapie zusammen mit Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, Vincristin, Methotrexat, Calciumfolinat) in Einzeldosen von 5mg/m <sup>2</sup> KOF intravenös angewendet.	Es handelt sich um ein Gemisch von Glykopeptiden, das aus dem Aktinomyceten <i>Streptomyces verticillus</i> gewonnen wird. Hierbei machen die Derivate Bleomycin A2 und Bleomycin B2 mit 55-70% bzw. 25-32% den Hauptanteil des Bleomycin-Gesamtgehaltes aus. Bleomycin vermag die Replikation von Säugerzellen, aber auch von Viren und Bakterien zu hemmen. Es entfaltet seine zytotoxische Wirkung durch eine spezifische Bindung an DNS, wobei es zu Einzelstrangbrüchen in höheren Konzentrationen auch zu Doppelstrangbrüchen, führt. Hierbei wirkt Bleomycin als Endonuklease. Die Hemmung der DNS-Synthese ist deutlich stärker als die der RNS-Synthese. Die höchste Empfindlichkeit haben Zellen in der G2- und M-Phase des Zellzyklus.[36]
<b>Methotrexat</b>  Pharmakotherapeutische Gruppe:  Antineoplastische Mittel, Antimetaboliten, Folsäure-Analoga  ATC-Code: L01BA01	Methotrexat in niedriger (Einzeldosis <100mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche [KOF]) und mittelhoher Dosierung (Einzeldosis 100-1.000mg/m <sup>2</sup> KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen: Non-Hodgkin-Lymphome – im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln. – im Kindesalter: in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln.  Methotrexat in hoher Dosierung (Einzeldosis >1.000mg/m <sup>2</sup> KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen: Non-Hodgkin-Lymphome – im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in	Methotrexat gehört als Folsäureanalogon in die Reihe der Antimetaboliten. Es hemmt kompetitiv das Enzym Dihydrofolat-Reduktase (DHFR). Dihydrofolat muss durch dieses Enzym zu Tetrahydrofolat reduziert werden, bevor dieses als Carrier für C1-Gruppen bei der Synthese von Purin-Nukleotiden und Thymidylaten verwendet werden kann. Daher bewirkt Methotrexat eine Akkumulation zellulärer Folate und hemmt die DNS-Synthese, die DNS-Reparatur und Zellnachbildung. Die Thymidylatsynthese wird durch extrazelluläre Konzentrationen an freiem Methotrexat ab 10-8mol/l und die Purinsynthese ab 10-7mol/l gehemmt. Aktiv proliferierende Gewebe wie maligne Zellen, das Knochenmark, fetale Zellen, Mund- und Darm-Mukosa sowie die Zellen der Harnblase reagieren im Allgemeinen empfindlicher auf diese Wirkung von Methotrexat.[42]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittel, Pharmakotherapeutische Gruppe und ATC-Code	Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus
	Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln. – im Kindesalter: in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln. – Primär im Zentralnervensystem lokalisierte Non-Hodgkin-Lymphome vor einer Radiotherapie.	
<p><b>Prednisolon</b></p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Glucocorticoid</p> <p>ATC-Code: H 02 A B 06</p>	<p>Decortin H ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad (Dosierungsschemata (DS: a bis d) s. Abschnitt 4.2 Dosierung): Decortin H wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern aller Altersgruppen und Jugendlichen.</p> <p>Hämatologie/Onkologie: – Non-Hodgkin-Lymphome (DS: e).</p> <p>Dosierungsschema „e“ (DS: e): Die Therapie im Rahmen von Kombinationschemotherapien in onkologischen Anwendungsgebieten sollte sich an den aktuell gültigen Protokollen orientieren. Hierbei erfolgt in der Regel die Prednisolongabe in einer Einmaldosis ohne erforderliches Ausschleichen zum Therapieende. Unter Verweis auf die Fachliteratur sind hier die jeweiligen Prednisolondosierungen etablierter Chemotherapieprotokolle exemplarisch genannt: – Non-Hodgkin-Lymphome: CHOP-Schema, Prednisolon 100mg/m<sup>2</sup>, Tag 1–5; COP-Schema, Prednisolon 100mg/m<sup>2</sup>, Tag 1 – 5.</p>	<p>Prednisolon ist ein nicht-fluoriertes Glucocorticoid zur systemischen Therapie. Prednisolon beeinflusst dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Im physiologischen Bereich ist diese Wirkung lebensnotwendig zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus in Ruhe und unter Belastung sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems.</p> <p>Bei Ausfall oder Insuffizienz der Nebennierenrinde kann Prednisolon das endogene Hydrocortison ersetzen. Es beeinflusst dabei im metabolischen Gleichgewicht den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel. Dosiswirkungsbezogen entsprechen dabei etwa 5mg Prednisolon 20mg Hydrocortison.</p> <p>Wegen der nur geringen mineralcorticoiden Wirkung von Prednisolon muss jedoch in der Substitutionstherapie bei Ausfall der Nebennieren-Funktion (NNR-Funktion) zusätzlich ein Mineralocorticoid gegeben werden.</p> <p>Beim adrenogenitalen Syndrom ersetzt Prednisolon das durch Enzymdefekt fehlende Cortisol und hemmt die überhöhte Bildung von Corticotropin in der Hypophyse sowie von Androgenen in der NNR. Wenn der Enzymdefekt auch die Synthese von Mineralocorticoid betrifft, muss dieses zusätzlich substituiert werden.</p> <p>In höheren als den zur Substitution erforderlichen Dosen wirkt Prednisolon rasch antiphlogistisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögert immunsuppressiv. Es hemmt hierbei die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen. [43]</p>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittel, Pharmakotherapeutische Gruppe und ATC-Code	Anwendungsgebiet	Wirkmechanismus
<p><b>Prednison</b></p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Glucocorticoid</p> <p>ATC-Code: H02AB07</p>	<p>Decortin Tabletten sind angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad (Dosierungsschemata (DS: a bis d) s. Abschnitt 4.2 Dosierung): Decortin wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern aller Altersgruppen und Jugendlichen.</p> <p>Hämatologie/Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome (DS: e)</p> <p>Die Therapie im Rahmen von Kombinationschemotherapien in onkologischen Anwendungsgebieten sollte sich an den aktuell gültigen Protokollen orientieren. Hierbei erfolgt in der Regel die Prednisongabe in einer Einmaldosis ohne erforderliches Ausschleichen zum Therapieende. Unter Verweis auf die Fachliteratur sind hier die jeweiligen Prednisondosierungen etablierter Chemotherapieprotokolle exemplarisch genannt: – Non-Hodgkin-Lymphome: CHOP-Schema, Prednison 100mg/m<sup>2</sup>, Tag 1–5; COP-Schema, Prednison 100mg/m<sup>2</sup>, Tag 1 – 5.</p>	<p>Prednison ist ein nicht-fluoriertes Glucocorticoid zur systemischen Therapie. Prednison beeinflusst dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Im physiologischen Bereich ist diese Wirkung lebensnotwendig zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus in Ruhe und unter Belastung sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems.</p> <p>Bei Ausfall oder Insuffizienz der Nebennierenrinde kann Prednison das endogene Hydrocortison ersetzen. Es beeinflusst dabei im metabolischen Gleichgewicht den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel. Dosiswirkungsbezogen entsprechen dabei etwa 5mg Prednison 20mg Hydrocortison.</p> <p>Wegen der nur geringen mineralocorticoiden Wirkung von Prednison muss jedoch in der Substitutionstherapie bei Ausfall der NNR-Funktion zusätzlich ein Mineralocorticoid gegeben werden.</p> <p>Beim adrenogenitalen Syndrom ersetzt Prednison das durch Enzymdefekt fehlende Cortisol und hemmt die überhöhte Bildung von Corticotropin in der Hypophyse sowie von Androgenen in der NNR. Wenn der Enzymdefekt auch die Synthese von Mineralocorticoid betrifft, muss dieses zusätzlich substituiert werden.</p> <p>In höheren als den zur Substitution erforderlichen Dosen wirkt Prednison rasch antiphlogistisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögert immunsuppressiv. Es hemmt hierbei die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen. [44]</p>
<p><b>Vindesin</b></p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe:</p>	<p>Kombinationschemotherapie: Aggressives Non-Hodgkin-Lymphom (Stadium I oder II).</p>	<p>Vindesin bindet an mikrotubuläre Proteine und führt zur Depolymerisation der Mikrotubuli. Dadurch wird die Bildung der mitotischen Spindel verhindert und ein Stillstand der Mitose in der Metaphase bewirkt. [45]</p>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Arzneimittel, Pharmakotherapeutische Gruppe und ATC-Code</b>	<b>Anwendungsgebiet</b>	<b>Wirkmechanismus</b>
Zytostatikum aus der Gruppe der Vinca-Alkaloide, Mitose- Hemmstoff  ATC-Code: L01CA03		

Das Folsäureanalogon Methotrexat ist in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur Behandlung des Non-Hodgkin Lymphoms im Erwachsenen- und Kindesalter zugelassen sowie in hoher Dosierung ( $>1.000\text{mg/m}^2$  KOF) zur Behandlung primär im ZNS lokalisierter Non-Hodgkin Lymphome vor einer Radiotherapie. Durch die Strukturähnlichkeit zum körpereigenen Substrat hemmt Methotrexat das Enzym Dihydrofolat-Reduktase und führt auf diesem Weg zu einer Hemmung der Synthese von Purin-Nukleotiden sowie Thymidylaten und nachfolgend zu einer Hemmung der DNS-Synthese, der RNS-Reparatur und der Zellnachbildung [42]. Auf Anfrage stellte der pharmazeutische Unternehmer des Methotrexat-haltigen Präparates Methotrexat-Lederle® eine Bibliographieliste mit 38 Publikationen zur Verfügung, die die Wirksamkeit von Methotrexat bei Patienten mit Non-Hodgkin Lymphom zum Inhalt haben [46]. Bis auf die Veröffentlichung einer retrospektiven Datenauswertung zur Wirksamkeit und Toxizität der kombinierten Chemotherapie mit Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin, Methotrexat und Dexamethason (als IVAMdex) in der Drittlinientherapie des aggressiven NHL, die für 41 Patienten durchgeführt wurde und ein mäßiges Ansprechen bei hoher Toxizität aufzeigte, erfüllt keine der anderen 37 Publikationen die Kriterien der spezifischen Patientenpopulation, für deren Behandlung Pixuvri® zugelassen ist.

Die Wirkung des Vinca-Alkaloids Vindesin tritt analog zu den bereits zuvor dargestellten Wirkstoffen dieser pharmakotherapeutischen Gruppe, Vinblastin und Vincristin, über eine Hemmung der Funktion des mitotischen Spindelapparates ein. Zugelassen ist Vindesin zur Kombinationstherapie des aggressiven Non-Hodgkin Lymphoms (Stadium I oder II) [45].

Für Bleomycin, Methotrexat und Vindesin, die allgemein für die Behandlung von NHL zugelassen sind, lässt sich nicht spezifisch eine Wirksamkeit bei Patienten mit B-Zell-NHL nach mehrfachen Rezidiven und/oder Therapieversuchen ableiten.

Die Formulierung der Indikation weist für Etoposid-, Cytarabin-, Fludarabin- und Ifosfamid-haltige Kombinationstherapien auf das Vorliegen einer wissenschaftlichen Evidenz für eine Wirksamkeit bei rezidierten oder therapierefraktären NHL, also mindestens der zweiten Therapielinie, hin. Die wissenschaftliche Evidenz ist für Fludarabin auf das R-FCM-Regime und das Vorliegen eines CD20-positivem B-Zell-NHL sowie Resistenz auf das CHOP-Regime beschränkt. Für Etoposid, Cytarabin und Ifosfamid lässt sich aus den jeweiligen Zulassungsumfängen nicht spezifisch ein Hinweis auf eine Wirksamkeit bei Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in Dritt- oder Viertlinientherapie ableiten.

Die Glucocorticoide Prednisolon und Prednison finden als Bestandteil von kombinierten Chemotherapieschemata ebenfalls Anwendung bei der Therapie der Non-Hodgkin Lymphome. Beide Substanzen werden im Rahmen des CHOP-Schemas (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison/Prednisolon) oder COP-Schemas (Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison/Prednisolon) eingesetzt. Diese Arzneistoffe wirken im Gegensatz zu den anderen hier aufgeführten Substanzen nicht antineoplastisch im engeren Sinne, sondern entfalten bei der verwendeten Dosierung von  $100\text{mg/m}^2$  KOF eine antiphlogistische und immunsuppressive Wirkung durch Hemmung der Chemotaxis und der Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie der Hemmung der Freisetzung von Mediatoren der Entzündungs-

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

und Immunreaktionen, wie z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen [43].

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Die Monotherapie mit Pixuvri® ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidivierten 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: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen.

Die Quelle, die für die Angaben zugrunde gelegt wurde, ist die Produktinformation zu dem Arzneimittel Pixuvri® mit dem Wirkstoff Pixantron.

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-7 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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-7 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-8 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-6). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-8: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassung- erteilung	Bezug zu Anwendungs- gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Europäische Union	Die Monotherapie mit Pixuvri <sup>®</sup> 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: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“			

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-8 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die Quelle für die Informationen sind die Zusammenfassung des European Public Assessment Report (EPAR) für die Öffentlichkeit [47] sowie die Produktinformationen [5].

### **2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Quellen, die für die administrativen Angaben zugrunde gelegt wurden, sind interne Datenbanken der CTI Life Science Ltd.

Zur Ermittlung der Angaben zum Wirkmechanismus, dem ATC-Code und Zulassungsstatus von Pixantron und weiteren Arzneimitteln im Anwendungsgebiet wurde auf die Fachinformationen des jeweiligen Arzneimittels sowie Sekundärliteratur (s. Quellenangaben) zurückgegriffen.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete wurden anhand des European Public Assessment Report (EPAR), bzw. dessen Zusammenfassung für die Öffentlichkeit zu Pixuvri® in der aktuellsten Version sowie den Produktinformationen ermittelt.

Des Weiteren wurde eine Anfrage an die pharmazeutischen Unternehmer von Arzneimitteln, die Wirkstoffe der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten und für die Behandlung von Non-Hodgkin Lymphomen zugelassen sind, gestellt. Mit dieser Anfrage wurde jeweils um eine Auskunft über das Vorliegen wissenschaftlicher Daten auf Basis klinischer Studien zur Wirksamkeit der jeweiligen Wirkstoffe bei Patienten mit rezidiviertem oder therapierefraktärem aggressivem B-Zell-NHL (Dritt- oder Viertlinientherapie) gebeten, sowie um eine Stellungnahme, ob auf Grundlage der vorliegenden Daten der Einsatz in dieser Indikation von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers empfohlen wird. Bei den angeschriebenen pharmazeutischen Unternehmern handelte es sich um folgende:

- Baxter Deutschland GmbH für das Cyclophosphamid-haltige Präparat Endoxan®, das Ifosfamid-haltige Präparat Holoxan®, das Mitoxantron-haltige Präparat Onkotrone® und das Trofosfamid-haltige Präparat Ixoten®,
- Hexal AG für das Vincristin-haltige Präparat Vincristinsulfat HEXAL®,
- Pfizer Pharma GmbH für das Methotrexat-haltige Präparat Methotrexat-Lederle®,
- Roche AG für das Rituximab-haltige Präparat MabThera®.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Evison, B.J., Mansour, O.C., Menta, E., Phillips, D.R., & Cutts, S.M., 2007. Pixantrone can be activated by formaldehyde to generate a potent DNA adduct forming agent. *Nucleic Acids Research*, 35 (11), 3581-3589.
2. Evison, B.J., Chiu, F., Pezzoni, G., Phillips, D.R., & Cutts, S.M., 2008. Formaldehyde-activated Pixantrone is a monofunctional DNA alkylator that binds selectively to CpG and CpA doublets. *Molecular Pharmacology*, 74 (1), 184-194.
3. Mukherji, D. & Pettengell, R., 2010. Pixantrone for the treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 11 (11), 1915-1923.
4. Evison, B.J., Bilardi, R.A., Chiu, F.C., Pezzoni, G., Phillips, D.R., & Cutts, S.M., 2009. CpG methylation potentiates pixantrone and doxorubicin-induced DNA damage and is a marker of drug sensitivity. *Nucleic Acids Research*, 37 (19), 6355-6370.
5. European Medicines Agency, 2012. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*.
6. De, I.P., Palumbo, M., Sissi, C., Capranico, G., Carenini, N., Menta, E., Oliva, A., Spinelli, S., Krapcho, A.P., Giuliani, F.C., & Zunino, F., 1995. Topoisomerase II DNA cleavage stimulation, DNA binding activity, cytotoxicity, and physico-chemical properties of 2-aza- and 2-aza-oxide-anthracenedione derivatives. *Molecular Pharmacology*, 48 (1), 30-38.
7. Hazlehurst, L.A., Krapcho, A.P., & Hacker, M.P., 1995. Comparison of aza-anthracenedione-induced DNA damage and cytotoxicity in experimental tumor cells. *Biochemical Pharmacology*, 50 (7), 1087-1094.
8. Zwelling, L.A., Mayes, J., Altschuler, E., Satitpunwaycha, P., Tritton, T.R., & Hacker, M.P., 1993. Activity of two novel anthracene-9,10-diones against human leukemia cells containing intercalator-sensitive or -resistant forms of topoisomerase II. *Biochemical Pharmacology*, 46 (2), 265-271.
9. Zhang, S., Liu, X., Bawa-Khalfe, T., Lu, L.S., Lyu, Y.L., Liu, L.F., & Yeh, E.T., 2012. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat.Med*, 18 (11), 1639-1642.
10. Yang, J., Bogni, A., Cheng, C., Bleibel, W.K., Cai, X., Fan, Y., Yang, W., Rocha, J.C., Pei, D., Liu, W., Dolan, M.E., Pui, C.H., & Relling, M.V., 2008. Etoposide

- sensitivity does not predict MLL rearrangements or risk of therapy-related acute myeloid leukemia. *Clin Pharmacol Ther*, 84 (6), 691-697.
11. Possinger, K. & Dieing, A. 2012. *Facharzt Hämatologie Onkologie* München: Elsevier, Urban & Fischer.
  12. Teva, 2011. *Fachinformation Epi Teva*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
  13. Bendalis, 2008. *Fachinformation Doxorubicin Bendalis*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
  14. Baxter Oncology, 2010. *Fachinformation Onkotrone*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
  15. National Comprehensive Cancer Network, 2012. *Non-Hodgkin's Lymphomas - Clinical Practice Guideline in Oncology Version 3.2012*. [online] URL: <http://www.nccn.org>. Access: 31-8-2012
  16. Tilly, H. & Dreyling, M., 2010. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 21 (Suppl 5), 172-174.
  17. Baxter Deutschland GmbH, 2012. *Auskunft Baxter Deutschland GmbH vom 24. Oktober 2012*.
  18. Oechsle, K. & Bokemeyer, C., 2004. Fortbildungsreihe Supportivtherapie, Folge 35 Kardiotoxizität und ihre therapeutischen Optionen. *Im Fokus Onkologie*, 10/2004
  19. Lefrak, E.A., Pitha, J., Rosenheim, S., & Gottlieb, J.A., 1973. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*, 32 (2), 302-314.
  20. Von Hoff, D.D., Layard, M.W., Basa, P., Davis, H.L., Jr., Von Hoff, A.L., Rozencweig, M., & Muggia, F.M., 1979. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Annals of Internal Medicine*, 91 (5), 710-717.
  21. Feugier, P., Van, H.A., Sebban, C., Solal-Celigny, P., Bouabdallah, R., Ferme, C., Christian, B., Lepage, E., Tilly, H., Morschhauser, F., Gaulard, P., Salles, G., Bosly, A., Gisselbrecht, C., Reyes, F., & Coiffier, B., 2005. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.*, 23 (18), 4117-4126.
  22. Habermann, T.M., Weller, E.A., Morrison, V.A., Gascoyne, R.D., Cassileth, P.A., Cohn, J.B., Dakhil, S.R., Woda, B., Fisher, R.I., Peterson, B.A., & Horning, S.J., 2006. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.*, 24 (19), 3121-3127.
  23. Food and Drug Administration, 2008. *FDA Alert [7/29/2008] Mitoxantrone Hydrochloride*.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

24. Salvatorelli, E., Menna, P., Paz, O.G., Chello, M., Covino, E., Singer J., & Minotti, G., 2012. Pixantrone lacks redox activity and inhibits doxorubicinol formation in human myocardium: clues to the cardiac safety of Pixantrone in doxorubicin treated patients. *(submitted for publication)*
25. Beggiolin, G., Crippa, L., Menta, E., Manzotti, C., Cavalletti, E., Pezzoni, G., Torriani, D., Randisi, E., Cavagnoli, R., Sala, F., Giuliani, F.C., & Spinelli, S., 2001. BBR 2778, an aza-anthracenedione endowed with preclinical anticancer activity and lack of delayed cardiotoxicity. *Tumori*, 87 (6), 407-416.
26. Cavalletti, E., Crippa, L., Mainardi, P., Oggioni, N., Cavagnoli, R., Bellini, O., & Sala, F., 2007. Pixantrone (BBR 2778) has reduced cardiotoxic potential in mice pretreated with doxorubicin: comparative studies against doxorubicin and mitoxantrone. *Invest New Drugs*, 25 (3), 187-195.
27. Roche, 2011. *Fachinformation MabThera*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
28. Bayer, 2011. *Fachinformation Zevalin*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
29. Baxter Oncology, 2008. *Fachinformation Ixoten*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
30. Baxter Oncology, 2012. *Fachinformation Endoxan*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
31. Teva, 2010. *Fachinformation Vinblastinsulfat Teva*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
32. Teva, 2011. *Fachinformation Vincristinsulfat Teva*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
33. Musolino, A., Perrone, M.A., Michiara, M., Delnevo, D., Franciosi, V., Di, B.B., Ceci, G., Camisa, R., Ardizzoni, A., & Cocconi, G., 2005. Lomustine (chloroethylnitrosourea [CCNU]), ifosfamide, bleomycin, vincristine, and cisplatin (CIBO-P) is an effective regimen for patients with poor prognostic refractory or multiple disease recurrent aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*, 103 (10), 2109-2117.
34. 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 (5), 975-982.
35. Hexal AG, 2012. *Auskunft Hexal AG vom 29. Oktober 2012*.
36. cell pharm, 2012. *Fachinformation Bleo-Cell*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
37. Cancernova, 2010. *Fachinformation Lastet*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
38. cell pharm, 2011. *Fachinformation ARA-cell*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
39. Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Anwendung von*

*Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig- bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL.*

40. Teva, 2011. *Fachinformation Fludarabinphosphat-GRY*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
41. Baxter Oncology, 2008. *Fachinformation Holoxan*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
42. Teva, 2010. *Fachinformation Methotrexat-GRY*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
43. Merck, 2012. *Fachinformation Decortin H*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
44. Merck, 2012. *Fachinformation Decortin*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
45. cell pharm, 2010. *Fachinformation Eldisine*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
46. Pfizer, 2012. *Auskunft Pfizer vom 05. November 2012*.
47. European Medicines Agency, 2012. *Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit*.