

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pixantron (Pixuvri[®])

CTI Life Sciences Ltd.

Modul 3 A

*Monotherapie mit Pixantron für erwachsene Patienten mit mehrfach
rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL.*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 20.11.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	11
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	32
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	37
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	44
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	44
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	51
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	54
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	62
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	63
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2	63
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	68
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	68
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	76
3.3.3 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	84
3.3.4 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	131
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	146
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	152
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	154
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	156
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	161
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	161
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	166
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	166
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	180
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	180
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4	181

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zugelassene antineoplastisch wirksame Arzneimittel zur Behandlung von NHL (nicht näher spezifiziert)	19
Tabelle 3-2: Zugelassene antineoplastisch wirksame Arzneimittel zur Monotherapie von NHL (nicht näher spezifiziert)	21
Tabelle 3-3: Zugelassene Arzneimittelkombinationen zur Behandlung des NHL (nicht näher spezifiziert)	22
Tabelle 3-4: Leitlinienempfehlung für Kombinationstherapien des NHL (nicht näher spezifiziert)	24
Tabelle 3-5: Übersicht Leitlinienrecherche zu Non-Hodgkin Lymphom	32
Tabelle 3-6: Relevante Leitlinien	33
Tabelle 3-7: Relevante Publikation der systematischen Literaturrecherche	36
Tabelle 3-8: ICD-10-GM Kodierung der NHL [12]	45
Tabelle 3-9: Stadieneinteilung maligner Lymphome nach Ann Arbor [13]	45
Tabelle 3-10: Überlebensraten von Patienten mit aggressiven NHL nach Risikogruppen [nach 4]	49
Tabelle 3-11: Zusammensetzung der Studienpopulation PIX301 [22]	50
Tabelle 3-12: Prävalenzen nach Geschlechtern und Zahl der Erkrankten in Deutschland 2004 [7]	54
Tabelle 3-13: Berechnung der Inzidenz in Deutschland	57
Tabelle 3-14: Prozentuale Veränderung der Prävalenzen und der Bevölkerungszahlen nach Geschlecht und Altersgruppen in Deutschland von 1990-2004 [7]	59
Tabelle 3-15: Hochrechnung für die Inzidenz in Deutschland im Jahr 2017 – Annahme 1	60
Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	61
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	62
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in mg (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	77
Tabelle 3-21: Dosierungsschemata Kombinationsregime	82
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	85
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	112
Tabelle 3-24: Onkologische Grundpauschale und Zusatzpauschalen zur ambulanten Betreuung durch einen Onkologen/Hämatologen	115

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Behandlung bei ambulanter Betreuung durch einen Onkologen/Hämatologen	116
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt).....	118
Tabelle 3-27: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	132
Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	147
Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und weitere mögliche zweckmäßige Vergleichstherapien (pro Patient und insgesamt)	152
Tabelle 3-30 Eingesetzte Therapien bei mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressivem Non-Hodgkin B-Zell-Lymphom [58].....	153

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Marktstudie zur Dritt- und \geq Viertlinientherapie von aggressiven B-Zell-NHL [33]	27
Abbildung 2: Marktstudie zur Dritt- und \geq Viertlinientherapie von aggressiven B-Zell-NHL, unterteilt nach Eignung für Stammzelltransplantation [33]	28
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche	35
Abbildung 4: Verteilung der NHL Inzidenz nach Consensus Diagnose [15]	47
Abbildung 5: Verteilung der NHL-Inzidenz nach Consensus Diagnose [15]	57

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACVBP	Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison+ Methotrexat
AIDS	Erworbenes Immundefizitsyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AP	Alkalische Phosphatase
ASBMT	American Society for Blood and Marrow Transplantation
ASCT	autologe Stammzelltransplantation (autologous stem cell transplantation)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Index	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Index
AUC	Area under the curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCRP	Breast cancer resistance protein
BEAM	Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSC	Best Supportive Care
BSG	Bundessozialgericht
B-Zell-NHL	Non-Hodgkin B-Zell-Lymphom
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CEOP	Cyclophosphamid, Etoposid, Oncovin (Vincristin), Prednison
CHASE	Cyclophosphamid, hochdosiertes Cytarabin, Dexamethason, Etoposid
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Oncovin (Vincristin), Prednison
CIBO-P	Vincristin, Lomustin, Ifosfamid, Bleomycin, Cisplatin
cm	Zentimeter

CNOP	Cyclophosphamid, Novantron (Mitoxantron), Oncovin (Vincristin), Prednison
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CR	vollständiges Tumoransprechen (complete response)
CT	Computertomographie
CTI	CTI Life Sciences Ltd.
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon
CYP	Cytochrom-P450
d.h.	das heißt
DDD	Definierte Tagesdosis (defined daily dose)
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DHAP	Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin
dl	Deziliter
DLBCL	Diffuses großzelliges Non-Hodgkin B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma)
DNS (DNA)	Desoxyribonukleinsäure (desoxyribonucleic acid)
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Groups)
Durchst	Durchstech
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECHO	Echokardiographie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EPOCH	Etoposid, Prednison, Oncovin (Vincristin), Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin)
ESHAP	Etoposid, Cisplatin, Cytarabin, Prednisolon
ESMO	European Society of Medical Oncology
et.al	und andere
etc.	et cetera (und so weiter)
EU	Europäische Union
EUR	Euro

FachInfo	Fachinformation
FDA	Food and Drug Administration
FL	Follikuläres Lymphom
G	Gewicht
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-koloniestimulierender Faktor
GELA	Group d'Etude des Lymphomas de l'Adulte
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GIN	Guidelines International Network
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Gy	Gray
H	Körpergröße
h	Stunde
HBsAg	Hepatitis B s-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HDT	Hochdosis-Chemotherapie
Hepatitis-Serologie (A,B,C),	Hepatitis-Serologie A, Hepatitis-Serologie B, Hepatitis-Serologie C
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HTA	Health Technology Assessment
HyperCVAD	Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason (In veränderter Form mit hochdosiertem Methotrexat und Cytarabin)
i.v.	intravenös
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (International statistical classification of diseases and related health problems ,10 Revision, German modification)
ICE	Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
IE	Internationale Einheit
IMVP	Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid+ Mesna

Inf	Infusionslösung
Inj	Injektionslösung
INR- Wert	International Normalized Ratio
IPI	International prognostischer Index
ISBN	Internationale Standard-Buch-Nummer (International Standard Book Number)
IU	International Unit
IVAD	Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin, Dexamethason+ Mesna
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
Lsg	Lösung
LVEF	Linksventrikuläre Auswurffraktion (left ventricular ejection fraction)
m- BACOD	Methotrexat, Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Dexamethason, Folinsäure
m ²	Quadratmeter
MACOP- B	Methotrexat, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Bleomycin, Folinsäure
max.	maximal
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MEIR	Mitoxantron, Etoposid, Ifosfamid, Rituximab
mg	Milligramm
min	Minute
MINE	Mesna, Ifosfamid, Mitoxantrone, Etoposid
Mio	Million
ml	Milliliter
mm ³	Kubikmeter
mmol	Millimol
MUGA	Multiple Gated Acquisition Test
MZL	Mantelzellymphom
NCCN	National Krebsnetzwerks (National Comprehensive Cancer

	Network)
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NHS	National Health Service (Nationaler Gesundheitsdienst Großbritannien)
NHSC	National Horizon Scanning Centre
NHSEED	NHS Economic Evaluation Database
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
Nr	Nummer
NYHA	New York Heart Association
O	Oberfläche
OCT1	Organische-Kationen-Transporter 1
OGN	Oberer Grenzwert des Normalbereichs
PE	Polyethylen
PFS	progressionsfreies Überleben (progression free survival)
pGP	p-Glykoprotein (p-glycoprotein)
PKV	Private Krankenversicherung
PML	progressive multifokale Leukoenzephalopathie
ProMACE-CytaBOM	Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, Bleomycin, Vincristin, Methotrexat, Folinsäure
R-EPOCH	Rituximab+ Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin
R-CHOP	Rituximab+ Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon
R-CVP	Rituximab + Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon
R-DHAP	Rituximab+ Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin, Cytarabin
R-FCM	Rituximab+ Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
R-ICE	Rituximab+ Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
RKI	Robert-Koch-Institut
RNV	Radionuklidventrikulographie
s.	siehe
SEOM	Spanische Gesellschaft der medizinischen Onkologie (Sociedad Espanola de Oncologia Medica)
SGB	Sozialgesetzbuch

SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
s.o.	siehe oben
St.	Stück
s.u.	siehe unten
SZT	Stammzelltransplantation
TRIP	Turning research into practice Datenbank
u.a.	unter anderem
UKG	Ultraschall-Echokardiographie
UV-A	Ultraviolettstrahlung im Wellenlängenbereich von 315 bis 380 nm
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
WIdO	Wissenschaftliches Institut der allgemeinen Ortskrankenkassen
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
µmol	Mikromol

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für die Therapie des mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B Zell-Lymphoms (B-Zell-NHL) bei erwachsenen Patienten folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, insbesondere eine Bleomycin-, Cyclophosphamid-, Etoposid-, Ifosfamid-, Methotrexat-, Mitoxantron-, Rituximab-, Trofosfamid-, Vinblastin-, Vincristin- oder Vindesin-haltige Therapie, sofern unter Berücksichtigung der Vortherapie die Wirkstoffe erneut für eine Behandlung in Frage kommen sowie unter Berücksichtigung des jeweiligen deutschen Zulassungsstatus und der zugelassenen Dosierungen.“ [1]

Vor dem Hintergrund, dass für keinen der in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe zur weiteren tumorgerichteten Behandlung des mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL auf der Grundlage wissenschaftlicher Evidenz ein eindeutiger Vorteil besteht, wurden vom G-BA – in Analogie zur Therapie nach Wahl des Arztes – alle in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. [1]

Die in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe, für deren Anwendungsgebiet über die allgemeine Indikationsformulierung „NHL“ eine Schnittmenge mit dem Anwendungsgebiet von Pixantron abgeleitet werden kann, sind Bleomycin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Etoposid, Fludarabin (AM-RL, Anlage VI – Off-Label-Use), Ibritumomab-Tiuxetan, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Rituximab, Prednisolon, Prednison, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin und Vindesin. Die jeweiligen Zulassungsumfänge sind in Modul 2 ausführlich dargestellt. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen eine Strahlentherapie sowie eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation in Betracht.

Das Kriterium der Zweckmäßigkeit, wonach die Vergleichstherapie nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören muss, ist nach Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers in Bezug auf die Arzneistoffe Cyclophosphamid, Trofosfamid, Vinblastin und Vindesin bei jeweiliger Anwendung als Monotherapie nicht erfüllt, weil es weder in den internationalen Leitlinien empfohlen wird, noch nach Erhebungen im Markt derzeit zur Therapie eingesetzt wird (s. Begründung Abschnitt 3.1.2).

Für Pixantron liegen Daten zur Wirksamkeit gegenüber den Wirkstoffen Mitoxantron Etoposid, Ifosfamid und Rituximab (MEIR) durch die Studie PIX301 vor. Alle Substanzen wurden hier – gemäß der Beratung durch das CPMP der EMA im Rahmen der Studienplanung – als Monotherapien eingesetzt, vor dem Hintergrund, dass es keinen anerkannten Therapiestandard in dem anvisierten Anwendungsgebiet von Pixantron gibt und der Effekt der Studienmedikation transparenter erkannt werden kann als bei einem Vergleich von Kombinationsschemata untereinander [2]. Als Basis der in Modul 4 vorgelegten Wirksamkeitsdaten stellt der pharmazeutische Unternehmer deshalb die Daten der Originalstudie des zugelassenen Anwendungsgebiets sowie der Zulassungspopulation, die Pixantron erhalten hat, im Vergleich zur Subgruppe der Patienten, die mit den vom G-BA aufgelisteten Substanzen behandelt wurden (unabhängig von der Verwendung als Mono- oder Kombinationstherapie), vor.

Für den Wirkstoff Pixantron hat es für die Indikation „Behandlung des DLBCL“ eine Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden mit der Registernummer EU/3/09/722 gegeben. Diese wurde am 2. Februar 2010 erteilt, jedoch im Zuge des Zulassungsverfahrens bei der EMA am 15. November 2010 zurückgezogen [3; 4]. Da sich das Anwendungsgebiet „Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL“ mit der Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden überschneidet, wurde eine Entscheidung zugunsten des heute gültigen Anwendungsgebietes getroffen. Dies ändert nichts an der Tatsache, dass die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet „mehrfach rezidierte oder therapierefraktäre aggressive B-Zell-NHL“, deutlich unter fünf pro 10.000 Einwohner liegt und in der Mehrzahl Patienten mit diffusem großzelligen Non-Hodgkin B-Zell-Lymphom (DLBCL) aufweist [5; 6]. Bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt diese Tatsache, wie im Folgenden erläutert, eine Herausforderung dar. Es ergibt sich daraus, dass sich im Anwendungsgebiet von Pixantron außer der Zulassungsstudie PIX301 keine weitere Studie findet.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Für den Wirkstoff Pixantron hat ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss unter der Vorgangsnummer 2012-B-044 stattgefunden. Die CTI Life Sciences Ltd. (im Folgenden CTI) hat am 07.08.2012 eine Beratung nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) bezüglich Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu dem neuen Wirkstoff Pixantron beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) angefordert. Das Beratungsgespräch fand am 27.09.2012 statt. Die finale Niederschrift ist CTI am 16.10.2012 zugeschickt worden [1].

Die den G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bindenden Vorgaben ergeben sich aus der § 6 AM-NutzenV konkretisierenden Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, § 6) [7].

Entsprechend der Zulassung für Pixantron wird zur Durchführung der Nutzenbewertung in erster Linie eine medikamentöse Therapie als geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt. Im Sinne der Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)) sollte eine zweckmäßige Vergleichstherapie vorzugsweise eine Therapie darstellen, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat. Es sind für eine medikamentöse Vergleichstherapie gemäß Satz 3 die folgenden Kriterien zu berücksichtigen: Es muss grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet bestehen, der patientenrelevante Nutzen wurde bereits durch den G-BA festgestellt, und die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören [7].

In Bezug auf die zugelassenen Arzneimittel liegen bislang keine Beschlüsse über den patientenrelevanten Nutzen im Anwendungsgebiet „mehrfach rezidierte oder therapierefraktäre aggressive Non-Hodgkin B-Zell-Lymphome bei Erwachsenen“ vor [1].

An dieser Stelle soll erwähnt sein, dass es für den Wirkstoff Pixantron für die Indikation „Behandlung des DLBCL“ eine Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden mit der Registernummer EU/3/09/722 gegeben hat. Diese wurde am 2. Februar 2010 erteilt, jedoch im Zuge des Zulassungsverfahrens bei der EMA am 15. November 2010 zurückgezogen [3; 4]. Da sich das Anwendungsgebiet „Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL“ mit der Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden überschneidet, wurde eine Entscheidung zugunsten des heute gültigen Anwendungsgebietes getroffen. Dies ändert nichts an der Tatsache, dass die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet „mehrfach rezidierte oder therapierefraktäre aggressive B-Zell-NHL“, deutlich unter fünf pro 10.000 Einwohner liegt und in der

Mehrzahl Patienten mit diffusem großzelligem Non-Hodgkin B-Zell-Lymphom (DLBCL) aufweist [5; 6]. Bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt diese Tatsache, wie im Folgenden erläutert, eine besondere Herausforderung dar. Es ergibt sich daraus, dass sich im Anwendungsgebiet von Pixantron außer der Zulassungsstudie PIX301 keine weitere Studie in diesem speziellen Indikationsgebiet finden lässt.

Therapiestandard für die erste und zweite Behandlungslinie des aggressiven B-Zell-NHL

Die vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten für aggressive B-Zell-NHL sollen im Folgenden für die ersten beiden Behandlungslinien dargestellt werden, um darauf aufbauend die verbleibenden Therapieoptionen für die Dritt- und Viertlinientherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erläutern.

Erstlinienbehandlung:

Nachdem einige Studien eine Verbesserung des „Langzeit-Krankheitsfreien-Überlebens“ mit Anthrazyklin-basierten Therapieregimen zeigten, gehören diese seit den 1970er Jahren zum Standard der Behandlung. Die erste Behandlung ist in der Regel eine Chemotherapie, die dem CHOP-Schema folgt, das aus den Zytostatika Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Oncovin (Vincristin) und Prednisolon besteht. [8]

Anthrazykline wie Doxorubicin und Anthracendione wie Mitoxantron sind wichtige Chemotherapeutika mit etablierter Wirksamkeit bei einer Reihe von Tumoren einschließlich NHL. Der therapeutische Einsatz von Anthrazyklinen und Antracendionen ist jedoch assoziiert mit einer kumulativen Kardiotoxizität verursacht durch eine irreversible Schädigung des Herzmuskels (s. auch Ausführungen in Modul 2) [9; 10]. Die Maximaldosis auf Lebenszeit für Doxorubicin beträgt 450 bis 550mg/m², bei Risikofaktoren wie z. B. einer vorangegangenen Behandlung mit Alkylanzien, kardialen Begleiterkrankungen oder hohem Alter reduziert sich diese Maximaldosis sogar auf 400mg/m² [11]. Bei einer Dosis von 550mg/m² wurde eine kumulative Inzidenz der Herzinsuffizienz von 7,5% berichtet [12; 13]. Die Informationen bezüglich der kumulativen Höchstdosis von Mitoxantron variieren je nach Quelle zwischen 160 und 200mg/m², bei Risikopatienten ist die kumulative Dosis auf 140mg/m² begrenzt [14; 15]. Die Food and Drug Administration (FDA) versandte in der Vergangenheit in einem Anschreiben „Dear Healthcare Provider“ einen Hinweis zur Lebenszeit Höchstdosis von 140mg/m² für Mitoxantron bei Patienten mit Multipler Sklerose [16].

Im Jahr 1997 wurde Rituximab (MabThera[®]) durch die FDA für Patienten mit indolenten Lymphomen zugelassen. Im Jahr danach war Rituximab auch in Deutschland zugelassen [17]. Dieser Antikörper ist gegen das CD20-Oberflächenantigen auf normalen und neoplastischen B-Lymphozyten gerichtet [18].

Fünf Jahre später verglich eine zentrale Studie der Group d'Etude des Lymphomas de l'Adulte (GELA) CHOP mit Rituximab gegen CHOP allein [19]. Die Zugabe von Rituximab führte zu einer Rate des vollständigen Tumoransprechens (complete response CR) von 75-

80% und einem progressionsfreien Überleben (PFS) von 50-60% über 3-5 Jahre. In retrospektiven Analysen zeigte sich ein Anstieg des 2-Jahres-Überlebens auf 52-78% in der post-Rituximab Ära für DLBCL-Patienten mit Anthrazyklin-basierter Therapie. Nach der Publikation der o.g. Studie im Jahre 2002 wurde R-CHOP alle 21 Tage in 6-8 Zyklen mit einer akkumulierten Doxorubicindosis von 300-400mg/m² zum „Goldstandard“ in der Initialbehandlung des Non-Hodgkin B-Zell-Lymphoms [5; 20]. Dies basiert auf Erfahrungen, dass Rituximab gegenüber CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) die Ansprechraten und das Überleben in vielen B-Zell-Lymphom-Arten verbessert [21; 22].

In den aktuellen Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network wird das Schema R-CHOP als „Kategorie 1-Evidenz“ für die Erstlinientherapie empfohlen, aber nicht mehr nach Rezidiv oder bei refraktären Tumoren [20]. Das initiale Behandlungsschema kann zusätzlich durch Bestrahlung ergänzt werden [23].

Therapie von Rezidiven oder refraktären NHL (Zweitlinienbehandlung)

Trotz der großen Fortschritte in der Erstlinientherapie wird ein Teil der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL rückfällig, hat nur ein partielles Ansprechen des Tumors oder erweist sich als therapierefraktär. Für diese Patienten wird die Entscheidung über die nachfolgende Behandlung anhand der Prognose, der Art der Vortherapie, des Ansprechens auf die vorherige Therapie und des Allgemeinzustands des Patienten getroffen. Da die Patienten aufgrund der Empfehlung zur Erstlinientherapie i.d.R. bereits mit 300-400mg/m² Doxorubicin vorbehandelt worden sind, ist vor dem Hintergrund der maximalen kumulativen Gesamtdosis von 400mg/m² (nach Vorbehandlung mit Alkylanzien) für die Zweitlinienbehandlung ein Chemotherapieregime auszuwählen, was kein Anthrazyklin beinhaltet [11]. In den internationalen Leitlinien (ESMO, NCCN) findet dieser Umstand Berücksichtigung, in dem für Patienten mit adäquatem Performance-Status, ohne wesentliche Organstörung und jünger als 65 Jahre die Verwendung von platinhaltigen Therapieschemata wie z. B. R-DHAP (Rituximab, Cisplatin, Cytarabin und Dexamethason) oder R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid) bzw. BEAM (Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan) angeraten wird. Alternative Therapieschemata sind ESHAP (Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin), GDP (Gemcitabin, Cisplatin bzw. Carboplatin, Prednisolon) oder MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid), jeweils mit optionaler Kombination mit Rituximab und optionaler Konsolidierungstherapie [5; 20].

Ein Ansatz zur Behandlung von rezidiviertem DLBCL ist die Prüfung des Patienten hinsichtlich seiner Eignung für eine Hochdosis Chemotherapie (HDT) und Stammzelltransplantation (SZT). Patienten mit gutem Ansprechen auf eine vorherige Chemotherapie profitieren in der Regel besser von einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) [24], weshalb für Patienten mit Eignung für eine ASCT eine Rituximab-basierte Hochdosis-Chemotherapie (HDT) gefolgt von der Konsolidierung mit ASCT Standard ist [25]. Die Radioimmunotherapie mit Ibritumomab-Tiuxetan findet in der Leitlinie der NCCN ebenfalls Erwähnung, wird jedoch nicht vorrangig empfohlen. Für Patienten, die bereits eine ASCT erhalten haben und nachfolgend ein Rezidiv entwickelten, steht in zweiter Linie noch eine Chemotherapie z. B. mit R-DHAP, R-ICE oder BEAM und die Option einer Konsolidierung mittels allogener Stammzelltransplantation zur Verfügung [5; 20].

Patienten, die aufgrund ihres Gesundheitszustands oder mangelndem Ansprechen auf eine vorherige Chemotherapie nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, werden gemäß der internationalen Leitlinien mit einem Gemcitabin-haltigen Regime wie z. B. R-GemOx (Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin) und optionaler Konsolidierung mittels Radiotherapie behandelt. Alternativ wird die Teilnahme dieser Patienten an klinischen Prüfungen neuartiger Behandlungsoptionen angeraten [5; 20]. Es ist allgemein anerkannt, dass Kombinations-Chemotherapien nur bei Patienten angewendet werden, für die das Erreichen des progressionsfreien Überlebens für einen längeren Zeitraum für möglich erachtet wird, während bei palliativ zu behandelnden Patienten die Auswahl des geeigneten Therapieregimes auf eine Minimierung der Toxizität ausgerichtet ist [26; 27]

Einschränkung der Therapieauswahl für nachfolgende Behandlungslinien durch die Erst- und Zweitlinienbehandlung des aggressiven B-Zell-NHL

Der Einsatz der infrage kommenden Wirkstoffe erfolgt nach Kriterien wie Vorbehandlung, Ansprechen des Patienten auf die bisherige Therapie oder Nebenwirkungen einschließlich kumulativer und Kardiotoxizität. So entfalten Doxorubicin und Mitoxantron zum Beispiel kumulative kardiotoxische Effekte, wobei für Doxorubicin erst kürzlich die Hemmung der Topoisomerase-Isoform II- β als hierfür mitbeteiligt erkannt wurde [28], und für Etoposid wird eine kumulative Toxizität in Bezug auf sekundäre Leukämien aufgrund der inhibitorischen Wirkung auf die Topoisomerase II und der dadurch vermittelten irreversiblen DNS-Doppelstrangbrüche diskutiert [29]. Diese Arzneistoffe stehen demnach nur für wenige Anwendungen zur Verfügung, und diese werden oft schon in den ersten beiden Behandlungslinien ausgeschöpft.

Insbesondere die Beurteilung des kardiotoxischen Potenzials ist jedoch für die Auswahl geeigneter Therapieschemata von wesentlicher Bedeutung. Neben vorangegangenen Anthrazyklin-Gaben führt auch eine Mediastinalbestrahlung zur Einstufung der betroffenen Patienten als Risikopatienten für schwerwiegende Herzschäden, genauso wie 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 [15]. Vor diesem Hintergrund ist zu bedenken, dass diese Substanzen in der Behandlung der B-Zell-NHL breite Anwendung finden (s.o.), womit ein hohes Sicherheitsrisiko für die schwerkranken Patienten zugunsten der Wirksamkeit in Kauf genommen wird.

Der Einsatz von Anthrazyklin-Derivaten in der Dritt- und Viertlinientherapie des aggressiven B-Zell-NHL ist besonders kritisch zu sehen. Für die Anwendung des Anthrazyklins Doxorubicin liegt die kumulative Schwellendosis bei 450-550mg/m² KOF, und reduziert sich bei vorangegangener Bestrahlung oder Therapie mit Alkylanzien auf 400mg/m² KOF. Das Erreichen der kumulativen Höchstdosis schließt die weitere Anwendung dieses Wirkstoffs aus [11]. Bei einer üblichen Doxorubicin-Einzeldosis pro Gabe von 50mg/m² [30; 31] im Rahmen des CHOP- oder R-CHOP-Behandlungsschemas (Cyclophosphamid, Doxorubicin, 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. Demnach

entfallen für diese Patienten für weitere Therapieversuche alle Behandlungsschemata, die ein beliebiges Anthrazyklin- oder Anthracendion-Derivat enthalten, das ebenfalls im Myokard akkumuliert, denn die jeweilige Dosierung würde dosisäquivalent zu der kumulativen Doxorubicin-Dosis hinzuaddiert werden. Für leitliniengerecht vortherafierte Patienten ist zu erwarten, dass sie bereits in einem der ersten beiden Therapieversuche mit CHOP oder R-CHOP behandelt worden sind. Kardial vorbelastete Patienten erhalten alternativ oft dosisadjustierte und um Etoposid ergänzte, analoge Therapieregimes wie das EPOCH-Schema. Daraus lässt sich ableiten, dass voraussichtlich der Großteil der Patienten keine weiteren Anthrazyklin-haltige Therapien mehr erhalten darf, und auch in Bezug auf Etoposid vorbelastet ist.

In der Pivotalstudie PIX301 spielte die Zusammensetzung der zuvor erhaltenen Behandlungsregime - repräsentativ für die Behandlungspraxis – bei der Auswahl eines geeigneten Patientenkollektivs eine wichtige Rolle. Die leitliniengerechte Behandlung der aggressiven B-Zell-NHL mit einem Anthrazyklin-haltigen Behandlungsschema, z. B. dem CHOP-Schema mit oder ohne Rituximab, wurde als Einschlusskriterium in der Studienplanung berücksichtigt. Als weiteres Einschlusskriterium der Zulassungstudie PIX301 wurde ein Ansprechen auf das letzte Anthrazyklin- oder Anthracendion-haltige Chemotherapieregime festgelegt. Patienten, die die kumulative Dosis von $450\text{mg}/\text{m}^2$ eines Doxorubicin-Äquivalents, berechnet nach $X/450 + Y/160 > 1$ mit $X = \text{Doxorubicin}$ und $Y = \text{Mitoxantron}$, überschritten haben, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. [32]

Die Studienpopulation wies erwartungsgemäß eine 100%ige Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin- oder Anthracendion-haltigen Therapieregimen auf. In der ITT-Population lässt sich für die erreichte Gesamtdosis eines Anthrazyklins (oder Äquivalent) in der Pixantron-Gruppe ein mittlerer Wert von $284,8\text{mg}/\text{m}^2$ (SD 98,1) und in der Vergleichsgruppe ein mittlerer Wert von $321,9\text{mg}/\text{m}^2$ (SD 119,0) ableiten. Der Median lag in dem Pixantron-Arm bei $292,9\text{mg}/\text{m}^2$ bei einer Spannweite von $51\text{-}472\text{mg}/\text{m}^2$, in der Vergleichsgruppe lag der Median bei $315,5\text{mg}/\text{m}^2$ bei einer Spannweite von $15\text{-}681\text{mg}/\text{m}^2$. In der Zulassungspopulation, die also zwei oder drei vorhergehende Therapieregimes erhalten hatten, enthielt die jeweils letzte vorhergehende Chemotherapie im Pixantron-Arm bei 5 Patienten (10%) noch ein Anthrazyklin oder Anthracendion, während dies im Vergleichsarm bei 17 Patienten (34,7%) zutraf. Die Topoisomerase-Inhibitoren Etoposid und Teniposid waren in der Pixantron-Gruppe bei 25 Patienten (50%) und in der Vergleichsgruppe bei 26 Patienten (53,1%) im letzten Therapieregime enthalten. Im Rahmen des Studienprotokolls erhielten in der Vergleichsgruppe nur vier Patienten eine Anthrazyklin-ähnliche Behandlung in Form von Mitoxantron. Daraus kann abgeleitet werden, dass der Großteil der Studienteilnehmer in den Vorbehandlungen bereits Anthrazykline bzw. Äquivalente im oberen Bereich der zulässigen kumulativen Dosis erhalten hatten. [32]

Auch in der Dritt- und Viertlinientherapie des aggressiven B-Zell-NHL werden noch Anthrazyklin-haltige Therapieregime verabreicht, wie eine Marktumfrage an Onkologen in Deutschland (s.u.) belegt [33]. Im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Pixantron kann deren Einsatz in der dritten oder vierten Therapielinie demnach für bestimmte Patienten noch infrage kommen.

Für Pixantron ist die Einhaltung einer kumulativen Höchstdosis nicht erforderlich [34]. Somit kann Pixantron auch unabhängig von der Höhe der kumulativen Anthrazyklin-Dosis früherer Therapieversuchen eingesetzt werden.

Therapieoptionen für die Behandlung mehrfach rezidivierter aggressiver B-Zell-NHL auf Basis des jeweiligen Zulassungsumfangs

Die in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe, deren Anwendungsgebiet über die allgemeine Indikationsformulierung „NHL“ Überschneidungen mit der Indikation von Pixantron aufweisen, sind Bleomycin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Etoposid, Fludarabin (AM-RL, Anlage VI – Off-Label-Use), Ibritumomab-Tiuxetan, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Rituximab, Prednisolon, Prednison, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin und Vindesin. Die jeweiligen Zulassungsumfänge sind in Modul 2 ausführlich dargestellt. Einen Überblick über die Zulassung als Mono- bzw. Kombinationstherapie, die Empfehlung in internationalen Leitlinien, die Praxisrelevanz sowie den klinischen Versuch in der Zulassungsstudie PIX301 in Rücksprache mit der EMA gibt die Tabelle 3-1.

Tabelle 3-1: Zugelassene antineoplastisch wirksame Arzneimittel zur Behandlung von NHL (nicht näher spezifiziert)

	Zulassung Mono-/Kombinations- Therapie	Leitlinien- Empfehlungen 3./4. Linie [5; 20]	klinische Anwendung* [33]	klinischer Versuch: PIX301/EMA⁺
Bleomycin	Kombinationstherapie	nein	nein	nein
Cyclophosphamid	Monotherapie	nein	nein	nein
	Kombinationstherapie (z. B. CHOP + R-CHOP)	nein	ja	nein
Cytarabin	Kombinationstherapie	nein	ja	nein
Doxorubicin	Kombinationstherapie	nein	ja	nein
Etoposid	Kombinationstherapie	nein	ja	ja ⁺
Fludarabin**	Kombinationstherapie als R-FCM	nein	nein	nein
Ibritumomab- Tiuxetan	Monotherapie	nein	nein	nein
Ifosfamid	Kombinationstherapie	nein	ja	ja ⁺
Methotrexat	Kombinationstherapie	nein	nein	nein
Mitoxantron	Kombinationstherapie	nein	nein	ja ⁺
Rituximab	Monotherapie	nein	nein	ja
	Kombinationstherapie (z. B. R-CHOP)	nein	ja	nein

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	Zulassung Mono-/Kombinations- Therapie	Leitlinien- Empfehlungen 3./4. Linie [5; 20]	klinische Anwendung* [33]	klinischer Versuch: PIX301/EMA⁺
Trofosfamid	Monotherapie	nein	nein	nein
Vinblastin	Monotherapie	nein	nein	nein
	Kombinationstherapie	nein	nein	nein
Vincristin	Monotherapie	nein	nein	nein
	Kombinationstherapie	nein	ja	nein
Vindesin	Kombinationstherapie	nein	nein	nein
* Daten zur klinischen Anwendung stammen aus einer Umfrage unter behandelnden Onkologen [33]				
+ Einsatz in der Vergleichsgruppe der Zulassungsstudie PIX301 im Rahmen einer Monotherapie [32]				
** Verordnungsfähig gemäß Arzneimittel-Richtlinie im Sinne der Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels (Fludarabin) in nicht-zugelassenen Anwendungsgebieten				

Rituximab 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 [17]. Follikuläre Lymphome Grad 3 gelten zwar als aggressive Form des B-Zell-NHL, stellen aber nur einen Teil der Gruppe der aggressiven B-Zell-NHL dar. Der pharmazeutische Unternehmer dieses Produktes, Roche Deutschland GmbH, war nach telefonischer Auskunft am 30. Oktober 2012 unter Verweis auf die deutsche Fachinformation nicht zu einer Darlegung von wissenschaftlichen Daten auf klinischen Studien oder zu einer Stellungnahme bzgl. der Anwendung von Rituximab in dritter oder vierter Therapielinie des aggressiven B-Zell-NHL bereit.

Cyclophosphamid, Trofosfamid, Vinblastin und Vincristin haben entweder eine Zulassung nach Versagen von Standardtherapien (Trofosfamid) oder allgemein zur Behandlung von malignen Lymphomen inklusive Non-Hodgkin Lymphom (NHL) (Cyclophosphamid, Vincristin, Vinblastin) [35; 36; 37; 38]. Diese Wirkstoffe werden in Leitlinien zur Behandlung der mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL im Rahmen einer Monotherapie nicht empfohlen [20; 39]. Nach Auskunft des pharmazeutischen Unternehmers des Trofosfamid-haltigen Fertigarzneimittels Ixoten[®] und des Cyclophosphamid-haltigen Fertigarzneimittels Endoxan[®], 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 Trofosfamid und/oder Cyclophosphamid in dieser Indikation untersuchen. Während für Trofosfamid keine Empfehlung für eine spezielle Behandlungslinie gegeben wird, wurde Cyclophosphamid in diesem Zusammenhang eine Eignung am ehesten für die First-line-Therapie zugesprochen

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

[40]. Nach Auskunft des pharmazeutischen Unternehmers des Vincristin-Produkts Vincristinsulfat HEXAL[®], Hexal AG, besteht Evidenz sowohl für den Einsatz von Vincristin als Monotherapie [27] als auch als Kombinationstherapie zusammen mit Lomustin, Ifosfamid, Bleomycin und Cisplatin (als CIBO-P) bei mehrfach rezidiviertem aggressivem NHL [41], wobei Lomustin und Cisplatin keine Zulassung in diesem Anwendungsgebiet haben. Eigenen Studien liegen dem pharmazeutischen Unternehmer zu dieser Fragestellung nicht vor [42].

Das Kriterium der Zweckmäßigkeit, wonach die Vergleichstherapie nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören muss, ist nach Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers in Bezug auf die Arzneistoffe Cyclophosphamid, Trofosfamid, Vinblastin und Vindesin bei jeweiliger Anwendung als Monotherapie nicht erfüllt, da diese Wirkstoffe zur Behandlung der mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL im Rahmen einer Monotherapie in Leitlinien nicht empfohlen werden [20; 39].

Tabelle 3-2:: Zugelassene antineoplastisch wirksame Arzneimittel zur Monotherapie von NHL (nicht näher spezifiziert)

Wirkstoff	Zugelassenes Anwendungsgebiet mit Bezug auf NHL
Cyclophosphamid	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 [36].
Rituximab	<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 in Kombination mit einer CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie angezeigt [17].</p>
Trofosfamid	Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen von Standardtherapie [35].
Vinblastin	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 [37].
Vincristin	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von malignen Lymphomen, einschließlich Non-Hodgkin-Lymphomen [38].

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Es existiert eine Reihe von kombinierten Behandlungsschemata, die die in Deutschland für die Kombinationschemotherapie zugelassenen Wirkstoffe Bleomycin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Rituximab, Vinblastin, Vincristin und Vindesin umfassen und zur Behandlung des NHL eingesetzt werden können (s. Tabelle 3-3). Die Zulassungen beziehen sich grundsätzlich nicht spezifisch auf mehrfach rezidierte, refraktäre B-Zell-NHL. Darüber hinaus kann auch Fludarabin auf Grundlage eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), Anlage VI – Off-Label-Use, außerhalb der zugelassenen Indikation „chronisch-lymphatische B-Zell-Leukämie“ im Rahmen der Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) und bei Resistenz auf das „CHOP“-Regime angewendet werden [43]. Die Evidenzbasis dieser Empfehlung ist unklar.

Tabelle 3-3: Zugelassene Arzneimittelkombinationen zur Behandlung des NHL (nicht näher spezifiziert)

	Zulassung für das Anwendungsgebiet NHL	Leitlinien Empfehlungen 3./4. Linie [5; 20]	klinische Anwendung*	klinischer Versuch: PIX301/EMA [32]
Zugelassene Kombinationstherapien im Anwendungsgebiet NHL, die einen oder mehrere der folgenden Wirkstoffe enthalten: Bleomycin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid, Fludarabin (nur als R-FCM), Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Rituximab, Vinblastin, Vincristin, Vindesin				
ACVBP (Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison+ Methotrexat)	ja	nein	nein	nein
CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison)	ja	nein	nein	nein
CHASE (Cyclophosphamid, hochdosiertes Cytarabin, Dexamethason, Etoposid)	ja	nein	nein	nein
CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)	ja	nein	ja	nein
CNOP (Cyclophosphamid, Mitoxantron, Vincristin, Prednison)	ja	nein	nein	nein
CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon)	ja	nein	nein	nein
EPOCH (Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin)	ja	nein	ja	nein
IMVP (Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid+ Mesna)	ja	nein	nein	nein
IVAD (Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin, Dexamethason+)	ja	nein	nein	nein

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	Zulassung für das Anwendungsgebiet NHL	Leitlinien Empfehlungen 3./4. Linie [5; 20]	klinische Anwendung*	klinischer Versuch: PIX301/EMA [32]
Mesna)				
MACOP-B (Methotrexat, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Bleomycin, Folinsäure)	ja	nein	nein	nein
m-BACOD (Methotrexat, Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Dexamethason, Folinsäure)	ja	nein	nein	nein
MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantrone, Etoposid)	ja	nein	nein	nein
Mitoxantron, Cytarabin	ja	nein	nein	nein
ProMACE CytaBOM (Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, Bleomycin, Vincristin, Methotrexat, Folinsäure)	ja	nein	nein	nein
R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)	ja	nein	ja	nein
R-FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron, Rituximab)	ja**	nein	nein	nein
* Daten zur klinischen Anwendung stammen aus einer Umfrage unter behandelnden Onkologen [33] ** Verordnungsfähig gemäß Arzneimittel-Richtlinie im Sinne der Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels (Fludarabin) in nicht-zugelassenen Anwendungsgebieten [43]				

Aufgrund der schlechten Studienlage im Anwendungsgebiet des rezidierten, refraktären aggressiven B-Zell-NHL liegen keine Daten für die in Tabelle 3-3 aufgeführten Kombinationsregime in der Dritt- und Viertlinientherapie des rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL vor. Ein Grund für die schlechte Studienlage liegt in der seit 1997 deutlich gestiegenen Überlebenswahrscheinlichkeit durch erfolgreichere, Rituximab-haltige Kombinations-Ersttherapien der Patienten mit aggressivem B-Zell-NHL.

In den aktuellen Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network wird das Schema R-CHOP als „Kategorie 1-Evidenz“ für die Erstlinientherapie empfohlen, aber nicht mehr nach Rezidiv oder bei refraktären Tumoren [20].

Für die Behandlung von Patienten mit mehrfach rezidierten, refraktären aggressiven B-Zell-NHL wird in Leitlinien keines der in Tabelle 3-3 genannten Therapieregimes explizit empfohlen.

Leitlinienempfehlungen für die Behandlung mehrfach rezidivierter aggressiver B-Zell-NHL

Um den allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft zur zweckmäßigen Therapie der mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zu ermitteln, wurde sowohl eine systematische Leitlinienrecherche als auch eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, Health Technology Assessment (HTA), Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Non-Hodgkin Lymphom“ in folgenden Datenbanken durchgeführt: NGC (National Guideline Clearinghouse), GIN (Guidelines International Network), AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), TRIP Datenbank (Turning research into practice Datenbank), SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), PubMed, NHSEED (NHS Economic Evaluation Database), Health Technology Assessment Database, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials und MEDLINE.

Es wurden 187 Publikationen zu Leitlinien und 370 Publikationen in der systematischen Literaturrecherche nach Ausschluss von Duplikaten gefunden. Davon wurden 14 Leitlinien beziehungsweise 9 Publikationen als relevant eingestuft und ausgewertet, die Empfehlungen zur Therapie des aggressiven B-Zell-NHL oder Empfehlungen zur Therapie des refraktären, rezidivierten aggressiven B-Zell-NHL enthielten. Basierend auf diesen Kriterien und den enthaltenen Informationen wurden 173 Publikationen zu Leitlinien beziehungsweise 361 Publikationen aus der Literaturrecherche nach Titel / Abstract und Volltext Screening als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. [44; 45]

Das Ergebnis der systematischen Leitlinienrecherche wies für mehrfach rezidivierte oder therapierefraktäre NHL auf ein individuelles Therapieregime im Rahmen einer klinischen Studie, eine palliative Radiotherapie oder eine Best Supportive Care (BSC) als mögliche Therapie hin. Ein anerkannter Therapiestandard jedoch ließ sich aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers nicht herleiten (s. Tabelle 3-4).

Der G-BA bestätigte im Rahmen des Beratungsgesprächs, dass in der praktischen Anwendung eine weitere tumorgerichtete Behandlung eher als Therapiestandard anzusehen ist, wobei sich auf Grundlage der Evidenz kein eindeutiger Vorteil für einen/bestimmte zugelassene Wirkstoff/e zeigt [1].

Tabelle 3-4: Leitlinienempfehlung für Kombinationstherapien des NHL (nicht näher spezifiziert)

Kombinationsschema	Empfohlenes Anwendungsgebiet nach Leitlinien
CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)	1st line Therapie von PLBCL (primär mediastinales großzelliges B-Zell Lymphom), Grad B [46] Standard Therapie 1st line aggressives NHL [23]

	<p>Standard Therapie aggressives NHL [47]</p> <p>2nd line Therapie von follikulären Lymphomen [48]</p> <p>in Kombination bei B-Zell Lymphomen [49]</p>
Rituximab + CHOP (R-CHOP) (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)	<p>intermediäres oder hochmalignes NHL</p> <p>1st Regime generell Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) [20]</p> <p>B-Zell NHL - Standard Behandlung 1st line aggressives NHL Grad I-IV [50]</p> <p>1st line Therapie von DLBCL Empfehlung Grad A, Therapie von CD20-positivem NHL [51]</p> <p>Nodal DLBCL 1st line Tumorgrad III-IV Empfehlungsgrad A-B# [52]</p> <p>Burkitt Lymphom und DLBCL [20]</p> <p>Verwendung von Rituximab (R-) nicht empfohlen, wenn schon eine vorige Behandlung mit diesem Antikörper erfolgte [53]</p> <p>Patienten, die schon eine Rituximab-Behandlung hatten, darauf positiv reagierten und seit mindestens einem Jahr nach Rituximab-Behandlung keine Therapie erhielten, können eine weitere Behandlung mit dem Antikörper bekommen. Ist bei diesen Patienten eine Chemotherapie geplant, so sollte diese in Kombination mit Rituximab verabreicht werden [18]</p>
R-EPOCH (Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin + Rituximab)	<p>1st line Regime</p> <p>Generell DLBCL und Burkitt Lymphom [20]</p>
IMVP (Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid, Prednison+ Mensa)	<p>Salvage Regime</p> <p>Rezidiv/Refraktär Therapie DLBCL Empfehlung [53]</p>
Interferon-alfa (zumeist in Kombination mit CHOP)	<p>Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom</p> <p>Bei Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom (hohe Tumorlast) verlängert Roferon-A als Begleittherapie zu einer CHOP-ähnlichen Chemotherapie das erkrankungsfreie und progressionsfreie Intervall</p> <p>Die Wirksamkeit einer Begleittherapie mit Interferon alfa-2a auf die langfristige Überlebensrate dieser Patienten wurde noch nicht belegt [54]</p>
R-CVP (Rituximab + Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon)	<p>Lee et al. 2001: ACVBP (cyclophosphamide and prednisone followed by cycles containing either ifosfamide or cyclophosphamide; highdose methotrexate, vincristine, dexamethasone, and either doxorubicin or etoposide/cytarabine) [55]</p>

	CVP als 2nd line [56] Als 1st line Therapie von indolenten non-continuous NHL [50]
MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) ± Rituximab	Empfohlen nach NCCN Guideline Version 3.2012, Seite: BCEL-C, 2nd [20]
ACVBP (Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Bleomycin, Prednison+ Methotrexat)	Lee et al. 2001 ACVBP (cyclophosphamide and prednisone followed by cycles containing either ifosfamide or cyclophosphamide; highdose methotrexate, vincristine, dexamethasone, and either doxorubicin or etoposide/cytarabine) [55] Als Therapieschema in Kombination mit Rituximab unter klinischer Evaluation für aggressive (noncontinuous) NHL genannt [50]
CEOP +/- R (Cyclophosphamid Etoposid, Vincristin, Prednison)	Als mögliches Therapieschema für aggressive (noncontinuous) NHL genannt CNOP (Cyclophosphamid, Mitoxantron, Vincristin, Prednison) [50]
CNOP (Cyclophosphamid, Mitoxantron, Vincristin, Prednison)	Als mögliches Therapieschema für aggressive (noncontinuous) NHL genannt CNOP (Cyclophosphamid, Mitoxantron, Vincristin, Prednison) [50]
Ibritumomab-Tiuxetan, Rituximab	Nur für CD20-positive folliculäre NHL [57]

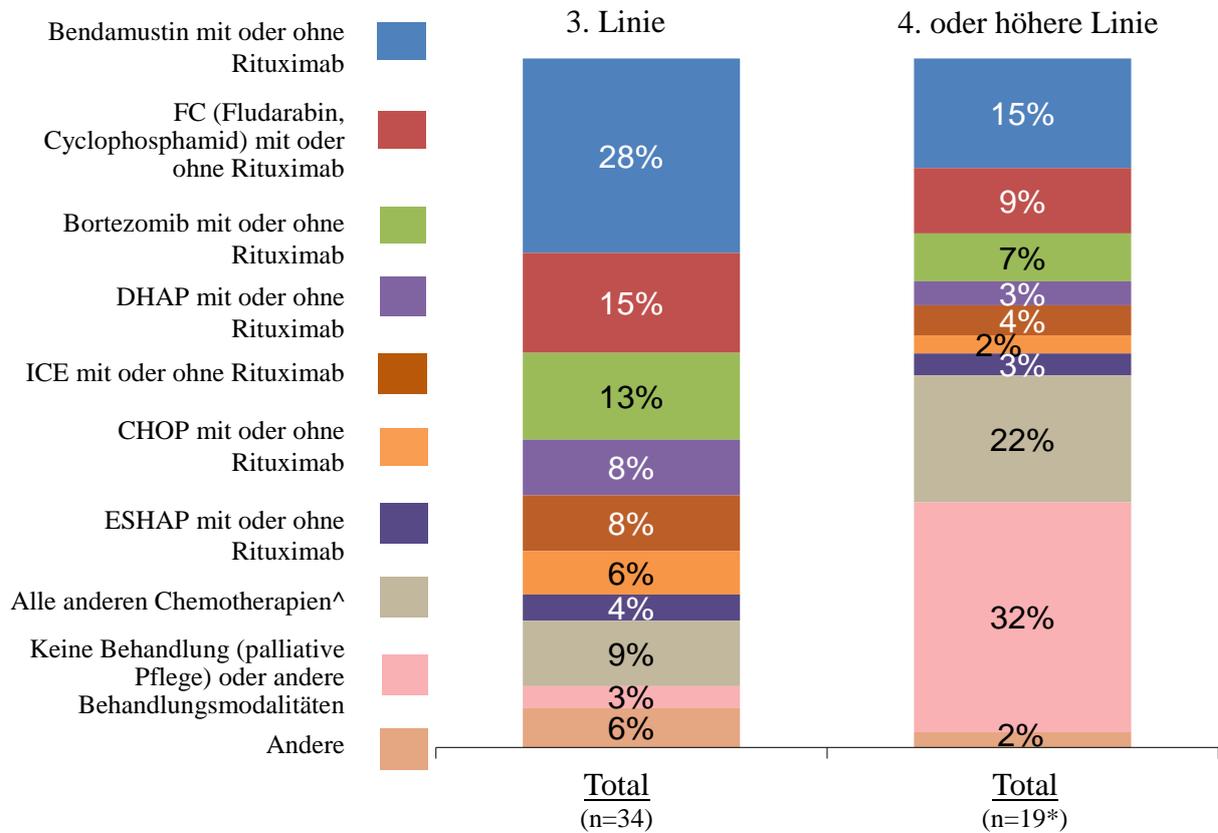
Die international am detailliertesten ausgearbeiteten, anerkannten Guidelines der NCCN sehen bei Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären B-Zell-NHL vor, dass entweder eine Teilnahme an einer klinischen Studie, eine palliative Versorgung oder eine patientenindividuelle Versorgung nach Maßgabe des behandelnden Arztes vorgenommen werden kann. Für die individuelle Therapie, die in der Pixantron-Studie PIX301 als „Physician’s choice“ bezeichnet ist, empfiehlt die NCCN Guideline eine Monotherapie. [20]

Die neuesten Empfehlungen der European Society of Medical Oncology (ESMO) sehen für die Patientengruppe „>2 relapse/progress“ eine Teilnahme an klinischen Studien oder eine palliative Versorgung vor. [5]

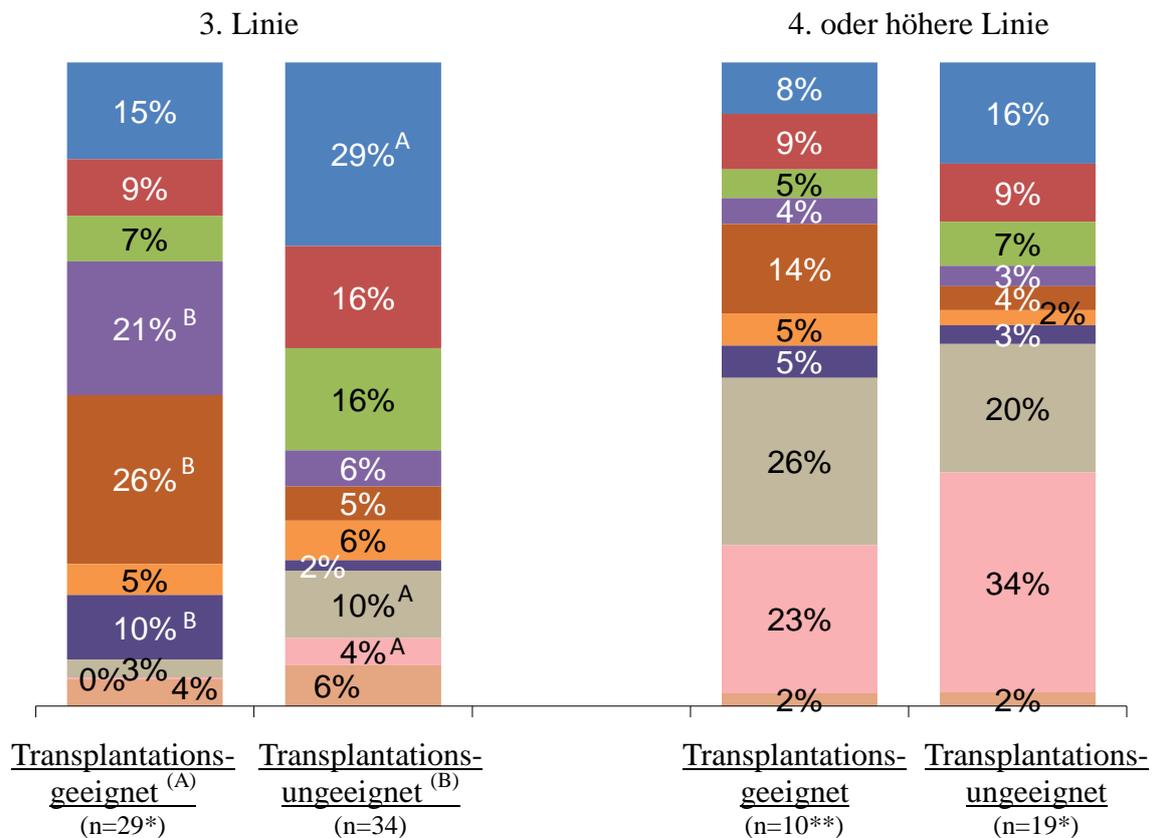
Versorgungspraxis in der Behandlung mehrfach rezidivierter aggressiver B-Zell-NHL

Im Rahmen einer Marktstudie wurde mittels einer Umfrage an Onkologen in Deutschland die derzeitige Therapiepraxis für Patienten mit rezidiertem oder therapierefraktärem B-Zell-NHL festgestellt (s. Abbildung 1 und Abbildung 2).

Abbildung 1: Marktstudie zur Dritt- und \geq Viertlinientherapie von aggressiven B-Zell-NHL [33]



Mittlere Prozentangabe unter Ärzten, die Patienten in 3. oder \geq 4. Therapielinie behandeln
 Achtung: * Geringe Ausgangsgröße
 ^ Alle anderen Chemotherapien schließt ein:
 EPOCH (CHOEP) mit oder ohne Rituximab (2,3% in 3. Linie; 2,4% in 4. oder höherer Linie),
 HyperCVAD mit oder ohne Rituximab (1,0% in 3. Linie; 2,0% in 4. oder höherer Linie), sowie alle anderen
 (6,2% in 3. Linie; 17,6% in 4. oder höherer Linie)

Abbildung 2: Marktstudie zur Dritt- und \geq Viertlinientherapie von aggressiven B-Zell-NHL, unterteilt nach Eignung für Stammzelltransplantation [33]

Mittlere Prozentangabe unter Ärzten, die Patienten in 3. oder 4. Therapielinie behandeln
Hochstellung zeigt statistisch signifikanten Unterschied (KI 90%) zwischen den jeweiligen Untergruppen
Achtung: * Geringe Ausgangsgröße
^ Alle anderen Chemotherapien schließt ein: EPOCH (CHOEP) mit oder ohne Rituximab, HyperCVAD mit oder ohne Rituximab, sowie alle anderen

Das Ergebnis dieser Umfrage zeigt, dass unter Beachtung des Zulassungsstatus der einzelnen Wirkstoffe in Deutschland in der Praxis lediglich den Therapieregimen CHOP, R-CHOP und EPOCH (auch synonym als CHEOP bezeichnet) eine Bedeutung in der Dritt- und Viertlinientherapie zukommt. Das CHOP-Schema wird mit oder ohne Rituximab laut der Ergebnisse der Marktstudie bei 6% der Patienten in der dritten Behandlungslinie und nur bei 2% der Patienten in vierter oder höherer Linie verabreicht (s. Abbildung 1). Das abgewandelte CHOP-Schema mit Zusatz von Etoposid und unter Dosisreduktion von Doxorubicin und Vincristin (EPOCH oder CHEOP) [58] wird mit oder ohne Rituximab ebenfalls in der Praxis eingesetzt (2,3% in 3. Linie und 2,4% in vierter oder höherer Linie), wobei Rituximab in Kombinationstherapie nur als R-CHOP bzw. in anderer Kombination zur Initial- oder Erhaltungstherapie des folliculären Lymphoms Grad III-IV zugelassen ist. Der Anteil der zulassungskonform mit EPOCH ohne Rituximab behandelten Patienten kann aufgrund der Zusammenfassung EPOCH + Rituximab nicht eindeutig beziffert werden (s. Abbildung 1)

[33]. Der Großteil der betroffenen Patienten erhielt Therapieregime, die außerhalb des jeweiligen Zulassungsumfangs der einzelnen Wirkstoffe gebildet wurden.

Nichtmedikamentöse Behandlung mehrfach rezidivierter aggressiver B-Zell-NHL

Es wurden neben medikamentösen Therapien zusätzlich nichtmedikamentöse Therapieoptionen geprüft. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein [7].

Eine nichtmedikamentöse Behandlungsoption für Patienten mit rezidivierten oder refraktären NHL ist die Stammzelltransplantation, die zwar im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar, jedoch nur begrenzt einsetzbar ist. Die autologe Transplantation findet nur für eine bestimmte Gruppe von Patienten mit mehrfach rezidiviertem oder therapierefraktärem B-Zell-NHL Anwendung, da aufgrund von Eignungskriterien die Zielgruppe stark eingeschränkt ist [59]. Zusätzlich ist die allogene Transplantation auf Stammzell-Spender mit kompatibelem Material angewiesen.

Aus dem Dokument „Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung der Beratungen gemäß § 137c SGB V zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei akuter lymphatischer Leukämie (refraktäres Rezidiv) bei Erwachsenen“ vom 15. Dezember 2011 wird deutlich, dass eine Beratung im G-BA zur allogenen SZT bei aggressiven NHL derzeit noch ansteht [60].

Der Einsatz einer Stammzelltransplantation nach mehrfachem Therapieversagen wird in den Leitlinien nicht empfohlen [5; 20]. Prinzipiell werden sowohl die autologe als auch die allogene Stammzelltherapie nach Hochdosis-Chemotherapie nur nach erfolgreichem Therapieansprechen eingesetzt, und eher nicht bei mehrfach rezidiviertem oder therapierefraktärem B-Zell-NHL wie Pixantron [59]. Nichtsdestotrotz kann bei Betrachtung der nicht immer zulassungs- und leitlinienkonformen Versorgungspraxis auch nicht ausgeschlossen werden, dass sich nach Maßgabe des behandelnden Arztes einzelne Patienten auch in dritter oder vierter Behandlungslinie noch einer Stammzelltransplantation unterziehen bzw. diese vom Arzt durchgeführt wird.

Gesamtdarstellung der Therapieoptionen für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Diskrepanz zwischen dem Zulassungsumfang der einzelnen Wirkstoffe, den internationalen Leitlinienempfehlungen und der Therapiepraxis stellt eine besondere Herausforderung bei der Nutzenbewertung von Pixantron dar. Für die in Deutschland zur Behandlung des NHL zugelassenen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen liegt weder Evidenz für die vorliegende Therapiesituation der Dritt- und Viertlinie in Bezug auf das aggressive B-Zell-NHL vor, noch existieren konkrete Leitlinienempfehlungen hierfür, was auch die Anwendung in der klinischen Praxis widerspiegelt. Umgekehrt besteht mit Ausnahme der Therapieregime CHOP, R-CHOP und CHEOP für keine der zugelassenen

Substanzen oder Substanzkombinationen, die im Versorgungsalltag eingesetzt werden, eine entsprechende deutsche Zulassung, und selbst diese drei Therapieoptionen werden nicht für die dritte und vierte Behandlungslinie in Leitlinien empfohlen, weil sie i.d.R. bereits in den ersten beiden Therapieversuchen Anwendung gefunden haben [5; 20], und damit für eine nochmalige Anwendung aufgrund des fehlenden/ungenügenden Ansprechens oder des nachfolgenden Rezidivs nicht in Frage kommen..

Es gibt keinen anerkannten Therapiestandard im Anwendungsgebiet „mehrfach rezidierte oder therapierefraktäre aggressive B-Zell-NHL“, der als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Pixantron herangezogen werden kann. Eine Therapie mit Wirkstoffen nach individueller Entscheidung des behandelnden Arztes erscheint aufgrund der Leitlinienempfehlung am ehesten geeignet, als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen zu werden. Eine Umfrage an Onkologen in Deutschland bestätigt die patientenindividuelle Therapieauswahl unabhängig vom Zulassungsumfang als derzeitige Versorgungspraxis [33]. Diese Auffassung gründet sich außerdem auf § 5 Absatz 3 Satz 3 AM-NutzenV, dass für die erstmalige Bewertung die Zulassungsstudie zugrunde zu legen ist, in der die Behandlung nach „Physician’s Choice“ als Therapie der Vergleichsgruppe ausdrücklich festgelegt ist [7].

Die von CTI durchgeführte Studie PIX301 enthält verschiedene Vergleichssubstanzen, von denen Mitoxantron, Etoposid, Ifosfamid und Rituximab (MEIR-Gruppe) auch eine Zulassung für die Behandlung NHL in Deutschland besitzen, und auf dieser Grundlage als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Pixantron herangezogen werden können. Im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) der European Medicines Agency (EMA) am 16.09.2002 bzw. 18.10.2002 (zum Zeitpunkt der Studienplanung) wurde der Einsatz der Vergleichsmedikation in Monotherapie als angemessen bestimmt vor dem Hintergrund, dass es keinen anerkannten Therapiestandard in dem anvisierten Anwendungsgebiet von Pixantron gibt und der Effekt der Studienmedikation transparenter erkannt werden kann als bei einem Vergleich von Kombinationsschemata untereinander [2]. Daher sind in der Zulassungsstudie von Pixantron als Vergleichstherapien Monotherapien eingesetzt worden (u.a. MEIR-Gruppe).

Als Basis der in Modul 4 vorgelegten Wirksamkeitsdaten stellt der pharmazeutische Unternehmer deshalb die Daten der Originalstudie des zugelassenen Anwendungsgebiets sowie der Zulassungspopulation, die Pixantron erhalten hat, im Vergleich zur Subgruppe der Patienten, die mit den vom G-BA aufgelisteten Substanzen behandelt wurden (unabhängig von der Verwendung als Mono- oder Kombinationstherapie), vor.

Betrachtet man die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Maßgabe des G-BA, die „patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, insbesondere eine Bleomycin-, Cyclophosphamid-, Etoposid-, Ifosfamid-, Methothrexat-, 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 der Berücksichtigung des jeweiligen deutschen Zulassungsstatus und der zugelassenen Dosierungen“, so hat der pharmazeutische Unternehmer bereits im Beratungsgespräch darauf aufmerksam gemacht, dass gegenüber dieser in der Praxis nicht

angewendeten Therapie keine Daten existieren, wenn auch für die Wirkstoffe Etoposid, Ifosfamid und Mitoxantron die in Deutschland ausschließlich bestehende Zulassung in Kombinationstherapie vorausgesetzt wird. Trotzdem hat der pharmazeutische Unternehmer in Modul 4 die Daten für die MEIR-genannte Vergleichsgruppe präsentiert, um darzustellen, dass auch gegenüber diesen Substanzen nach verfügbarer Evidenz eine deutliche klinische Überlegenheit sichtbar wird.

Schon bei der Festlegung seitens des G-BA im Rahmen der Bearbeitung der Beratungsanfrage war aus eingereichten extra erstellten Unterlagen zu entnehmen, dass die vom G-BA dem pharmazeutischen Unternehmer genannte Therapie von 90% der deutschen Onkologen nicht so durchgeführt wird [33]. Die Festlegung einer Vergleichstherapie, die offenkundig nicht dem Therapieverhalten der deutschen Onkologen entspricht und die sich ausschließlich auf veraltete theoretisch vorhandene weil zum damaligen Zeitpunkt wenig differenzierte Zulassungen bezieht, darf sich nicht zweckmäßig nennen. Zweckmäßig bedeutet, dass eine ärztliche Maßnahme objektiv geeignet ist, auf den angestrebten Zweck, den Heilerfolg hinzuwirken. Nach Ausführungen des BSG von 1962 müssen jedoch „an sich geeignete“ Behandlungsmethoden gewählt werden, die zum gleichen Erfolg führen [61]. Da offensichtlich die Mehrzahl der Onkologen eine andere Therapiewahl trifft, ist zu hinterfragen, ob die vom G-BA vorgeschlagene Therapie tatsächlich „zweckmäßige“ Vergleichstherapie sein kann?

Der pharmazeutische Unternehmer geht weiter davon aus, dass in Folge dieser Bewertung die in überwältigender Mehrheit angewendeten „off-label-Therapien“ durch geeignete Maßnahmen des G-BA unterbunden werden, da für diese Therapien weder eine Zulassung noch eine Evidenz vorliegt, und nach dann offiziell festgelegter Ausführung des G-BA auch nicht wirtschaftlich sein kann, da nicht zweckmäßige Therapien niemals wirtschaftlich sein können .

Anmerkung: Pixantron wurde aufgrund eines positiven Nutzen/Risiko-Verhältnisses eine bedingte Zulassung (conditional marketing authorisation) gewährt, weil das Arzneimittel eine medizinische Versorgungslücke schließt und die sofortige Verfügbarkeit einen relevanten Nutzen für die öffentliche Gesundheit bringt. Den Auflagen entsprechend muss der pharmazeutische Hersteller eine Nachzulassungsstudie in Kombinationstherapie mit Rituximab bis Ende 2015 durchführen zur Bestätigung des zuvor beobachteten klinischen Nutzens.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen

Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurde eine systematische Leitlinienrecherche sowie eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, Health Technology Assessment (HTA) Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Non-Hodgkin Lymphom“ in folgenden Datenbanken durchgeführt: NGC, GIN, AWMF, TRIP Datenbank, SIGN, PubMed, NHSEED, Health Technology Assessment Database, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials und MEDLINE.

(1) Leitlinienrecherche

Die umfassende systematische Leitlinienrecherche im Zeitraum vom 20.06.-19.07.2012 erzielte insgesamt 178 Treffer. Nach Vorlage des Protokolls der Beratung beim G-BA wurde die Leitlinienrecherche um neun Publikationen ergänzt, die als Handsuche eingetragen wurden [1]. Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer der Leitliniensuche in den entsprechenden Datenbanken sind in Tabelle 3-5 gelistet.

Tabelle 3-5: Übersicht Leitlinienrecherche zu Non-Hodgkin Lymphom

Datenbank	Datum	Suchbegriffe	Ergebnis
NGC	20.06.2012	non-hodgkin lymphoma	17
GIN	20.06.2012	non-hodgkin lymphoma	2
AWMF	20.06.2012	non hodgkin Lymphom	19
PubMed	20.06.2012	non-hodgkin lymphoma guideline Einschränkung: ab dem Jahr 2000 und guideline non-hodgkin b cell lymphoma	19
SIGN	22.06.2012	non hodgkin lymphoma	5
TRIP	18.07.2012	non hodgkin lymphoma	103
Handsuche	22.06.-19.07.2012		13

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Handsuche	18.10.2012	Nach Vorlage des Beratungsprotokolls [1]	9
Als relevant eingestuft und eingeschlossen:			14

Eingeschlossen wurden Leitlinien, welche Empfehlungen zur Therapie des aggressiven B-Zell-NHL oder Empfehlungen zur Therapie des refraktären, rezidierten aggressiven B-Zell-NHL enthielten. Basierend auf diesen Kriterien und den Informationen aus Titel, Abstract und Volltext wurden 173 Publikationen nach Titel / Abstract und Volltext Screening als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Es wurden 14 Publikationen als relevante Leitlinien eingestuft und ausgewertet (s. Tabelle 3-6). In der folgenden Tabelle sind die 14 eingeschlossenen Leitlinien aufgelistet.

Tabelle 3-6: Relevante Leitlinien

	Leitlinie	[Quelle]
1	NCCN Non-Hodgkin's Lymphoma, Version 3.2012	[20]
2	ESMO clinical practice guidelines Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Tilly & Dreyling Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v172–v174, 2010 Aktualisierte Version Juli 2012: Tilly, H. et al., 2012. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 23 Suppl 17 vii78–vii82	[5]
3	AWMF Non-Hodgkin Lymphome, Registrierungsnummer: 025-013	[49]
4	The Cancer Council Australia/Australian Cancer Network 2005 Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Lymphoma, ISBN: 0-9775060-0-2	[59]
5	Management of nodal diffuse large B-cell lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Barosi G, Carella A, Lazzarino M, Marchetti M, Martelli M, Rambaldi A, Tarella C, Vitolo U, Zinzani PL, Tura S; Italian Society of Hematology; Italian Society of Experimental Hematology; Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Haematologica. 2006 Jan;91(1):96-103.	[52]
6	American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of	[62]

	diffuse large B cell lymphoma: update of the 2001 evidence-based review. 2011 Jan. NGC:008491	
7	American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of diffuse large cell B-cell non-Hodgkin's lymphoma: an evidence-based review. Hahn T, Wolff SN, Czuczman M, Fisher RI, Lazarus HM, Vose J, Warren L, Watt R, McCarthy PL Jr; ASBMT Expert Panel, Biol Blood Marrow Transplant. 2001;7(6):308-31.	[63]
8	ESMO clinical practice guidelines Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Dreyling M, Ghilmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U; ESMO Guidelines Working Group. Ann Oncol. 2011 Sep;22 Suppl 6:vi59-63.	[64]
9	BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma Sept. 2011	[65]
10	American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of follicular lymphoma. 2010 Apr. NGC:008490	[66]
11	AWMF Radioimmuntherapie des CD20-positiven follikulären Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphoms Registrierungsnummer: 031-031, Federführende Fachgesellschaft(en): Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN), Fischer et al. 2011	[57]
12	Spanish Hematology and Hemotherapy Association Oncological Group for the Treatment of Lymphatic Diseases; Spanish Lymphomas/Autologous Bone Marrow Transplant Group. Clinical practice guidelines for first-line/after-relapse treatment of patients with follicular lymphoma. López-Guillermo A, Caballero D, Canales M, Provencio M, Rueda A, Salar A; Leuk Lymphoma. 2011 Dec;52 Suppl 3:1-14.	[67]
13	National Horizon Scanning Centre (NHSC) Pixantrone dimaleate for relapsed and aggressive non-Hodkin's lymphoma. Birmingham:NHSC, 2009	[68]
14	SEOM clinical guideline SEOM clinical guideline for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. Gomez, CJ.; Sabin, DP.; Provencio, PM.; Rueda, DA; Isla, CD.. Clin Transl Oncol 2010;12 (11): 765-9	[69]

(2) Literaturrecherche

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche im Zeitraum vom 10.07.-20.07.2012 erzielte insgesamt 404 Treffer. Nach automatisiertem und manuellem Ausschluss der Duplikate (n=34) wurden die verbleibenden 370 Publikationen auf Grundlage des Titels und – sofern verfügbar – Abstracts eingegrenzt. Eine Übersicht findet sich im Flussdiagramm der Abbildung 3. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 337 Publikationen begründet durch Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 33 Publikationen, deren Titel oder Abstract die Einschlusskriterien erfüllten, wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen neun Publikationen den gesetzten Anforderungen und wurden eingeschlossen und zusammengefasst. Die Ausschlussgründe waren „nicht mehrfach refraktär / rezidiert“ (n=12), „Kosten-Effektivitäts-Analyse“ (n=5), bei Leitlinienrecherche betrachtet (n=3), Daten / Case Studie (n=2), andere Sprache (n=1) und Poster-Publikation (n=1).

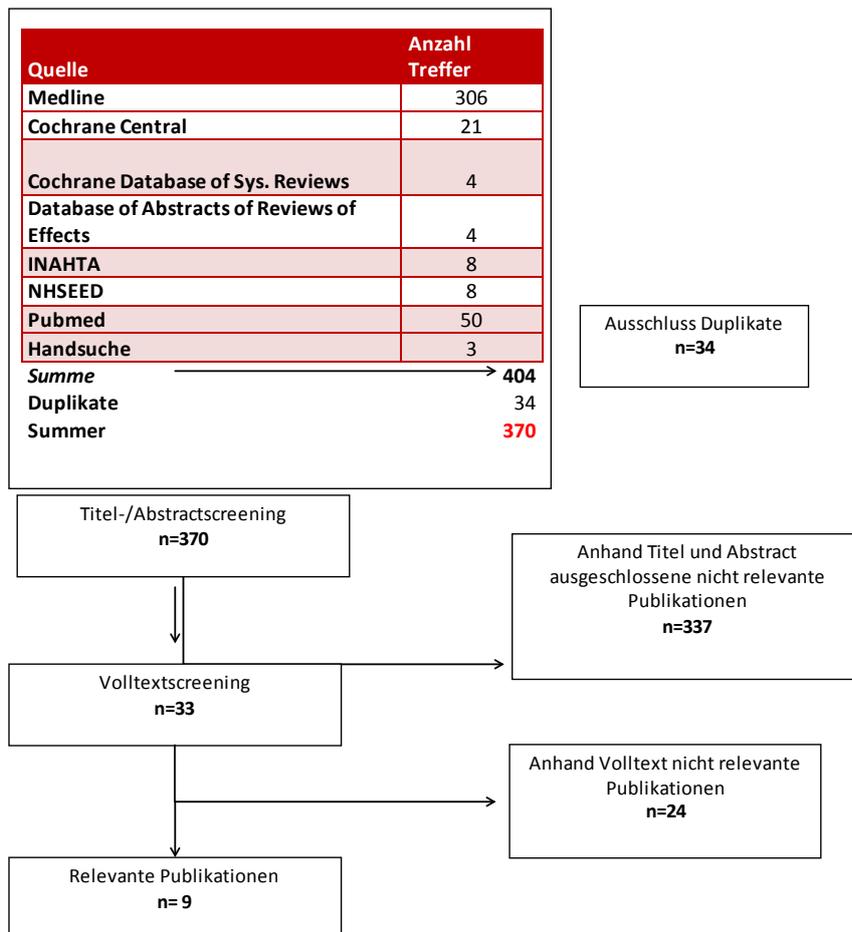


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche

In der folgenden Tabelle sind die neun eingeschlossenen Publikationen aus der Literaturrecherche aufgelistet.

Tabelle 3-7:: Relevante Publikation der systematischen Literaturrecherche

	Autor	Titel	[Quelle]
1	Cochrane Review Liat Vidal, Anat Gafer-Gvili, Leonard Leibovici, Ofer Shpilberg, Editorial Group: Cochrane Haematological Malignancies Group, Published Online: 15 APR 2009 (Vidal Liat Gafer-Gvili Anat et al., 2009)	Rituximab as maintenance therapy for patients with follicular lymphoma	[70]
2	Lossos IS;Gascoyne RD; (Lossos & Gascoyne, 2011)	Transformation of follicular lymphoma	[71]
3	Ndegwa S;Spry C; (Ndegwa & Spry, 2010)	Rituximab for non-hodgkin's lymphoma: a review of the clinical and cost- effectiveness and guidelines (Structured abstract)	[72]
4	Pohar R;Nkansah E; (Pohar & Nkansah, 2009)	Radioimmunotherapies for non-hodgkin lymphoma: systematic review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines (Structured abstract)	[73]
5	Prichard M;Harris T;Williams ME;Densmore JJ; (Prichard et al., 2009)	Treatment strategies for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma	[26]
6	Webb MS;Saltman DL;Connors JM;Goldie JH;(Webb et al., 2002)	A literature review of single agent treatment of multiply relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma	[27]
7	NICE (National Institute for Clinical Excellence, 2011)	Final scope Pixantrone dimaleate monotherapy for the treatment of relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma	[47]
8	NICE (National Institute for Clinical Excellence, 2003)	Rituximab for aggressive non-Hodgkin's lymphoma Technology Appraisal 65 September 2003	[51]
9	NICE (National Institute for Clinical Excellence, 2010)	Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma NICE technology appraisal guidance 137	[74]

	<p>Review of technology appraisal guidance 37</p> <p>This guidance was developed using the single technology appraisal process</p> <p>Issue date: February 2008</p> <p>Review date: December 2010</p>	
--	---	--

Der Zulassungsstatus wurde anhand der Fachinformationen des jeweiligen Wirkstoffes ermittelt. Die Fachinformationen wurden über die Internetseite www.fachinfo.de bezogen.

Welche medikamentösen Therapien den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet darstellen, wurde anhand von Leitlinien ermittelt (Beschaffung der Leitlinien, s.o.).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

1. Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012. *Niederschrift zum Beratungsprotokoll gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-044, Pixantron zur Behandlung mehrfach rezidivierter oder therapierefraktärer Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphome.*
2. European Medicines Agency, *Annex 5.14 Scientific Advice given by CHMP and/or member state(s).*
3. CTI Life Sciences Ltd., 2010. *Removal of an Orphan Medicinal Products from the EU Register Pixuvri.*
4. European Medicines Agency, 2011. *Public summary of opinion on orphan designation: Pixantrone dimaleate for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma.*
5. European Society of Medical Oncology, 2012. *ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology*, 23 (Suppl 7), vii78-vii82.
6. Non Hodgkin's Lymphoma Classification Project, 1997. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*, 89 (11), 3909-3918.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.* Zuletzt geändert am 19. Januar 2012 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 36 (S. 915) vom 2. März 2012 in Kraft getreten am 1. Februar 2012.
8. Fisher, R.I., Gaynor, E.R., Dahlberg, S., Oken, M.M., Grogan, T.M., Mize, E.M., Glick, J.H., Coltman, C.A., Jr., & Miller, T.P., 1993. Comparison of a standard

- regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 328 (14), 1002-1006.
9. Steinherz, L.J., Steinherz, P.G., Tan, C.T., Heller, G., & Murphy, M.L., 1991. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA*, 266 (12), 1672-1677.
 10. van Dalen, E.C., van der Pal, H.J., Bakker, P.J., Caron, H.N., & Kremer, L.C., 2004. Cumulative incidence and risk factors of mitoxantrone-induced cardiotoxicity in children: a systematic review. *European Journal of Cancer*, 40 (5), 643-652.
 11. Bendalis, 2008. *Fachinformation Doxorubicin Bendalis*. [online] URL: www.fachinfo.de.
 12. Lefrak, E.A., Pitha, J., Rosenheim, S., & Gottlieb, J.A., 1973. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*, 32 (2), 302-314.
 13. 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.
 14. Baxter Oncology, 2010. *Fachinformation Onkotrone*. [online] URL: www.fachinfo.de.
 15. Oechsle, K. & Bokemeyer, C., 2004. Fortbildungsreihe Supportivtherapie, Folge 35 Kardiotoxizität und ihre therapeutischen Optionen. *Im Fokus Onkologie*, 10/2004
 16. Food and Drug Administration, 2008. *FDA Alert [7/29/2008] Mitoxantrone Hydrochloride*.
 17. Roche, 2011. *Fachinformation MabThera*. [online] URL: www.fachinfo.de.
 18. Cheung, M.C., Haynes, A.E., Meyer, R.M., Stevens, A., & Imrie, K.R., 2007. Rituximab in lymphoma: a systematic review and consensus practice guideline from Cancer Care Ontario. *Cancer Treat.Rev*, 33 (2), 161-176.
 19. Coiffier, B., Lepage, E., Briere, J., Herbrecht, R., Tilly, H., Bouabdallah, R., Morel, P., Van Den Neste, E., Salles, G., Gaulard, P., Reyes, F., Lederlin, P., & Gisselbrecht, C., 2002. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 346 (4), 235-242.
 20. National Comprehensive Cancer Network, 2012. *Non-Hodgkin's Lymphomas - Clinical Practice Guideline in Oncology Version 3.2012*. [online] URL: <http://www.nccn.org>. [Accessed on 31-8-2012].
 21. Coiffier, B., Thieblemont, C., Van Den Neste, E., Lepeu, G., Plantier, I., Castaigne, S., Lefort, S., Marit, G., Macro, M., Sebban, C., Belhadj, K., Bordessoule, D., Ferme, C., & Tilly, H., 2010. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*, 116 (12), 2040-2045.

22. Pfreundschuh, M., Trumper, L., Osterborg, A., Pettengell, R., Trneny, M., Imrie, K., Ma, D., Gill, D., Walewski, J., Zinzani, P.L., Stahel, R., Kvaloy, S., Shpilberg, O., Jaeger, U., Hansen, M., Lehtinen, T., Lopez-Guillermo, A., Corrado, C., Scheliga, A., Milpied, N., Mendila, M., Rashford, M., Kuhnt, E., & Loeffler, M., 2006. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.*, 7 (5), 379-391.
23. Knight, C., Hind, D., Brewer, N., & Abbott, V., 2004. Rituximab (MabThera) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 8 (37), iii-82.
24. Philip, T., Guglielmi, C., Hagenbeek, A., Somers, R., Van der Lelie, H., Bron, D., Sonneveld, P., Gisselbrecht, C., Cahn, J.Y., & Harousseau, J.L., 1995. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 333 (23), 1540-1545.
25. Gisselbrecht, C., Glass, B., Mounier, N., Singh, G.D., Linch, D.C., Trneny, M., Bosly, A., Ketterer, N., Shpilberg, O., Hagberg, H., Ma, D., Briere, J., Moskowitz, C.H., & Schmitz, N., 2010. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of Clinical Oncology*, 28 (27), 4184-4190.
26. Prichard, M., Harris, T., Williams, M.E., & Densmore, J.J., 2009. Treatment strategies for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 10 (6), 983-995.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. CTI Studienbericht PIX301, 2010. *Protocol PIX301 Pixantrone (BBR 2778) versus other chemotherapeutic agents for third-line single agent treatment of patients with relapsed aggressive non-hodgkin's lymphoma: A randomized, controlled, phase III comparative trial.*
33. Kantar Health, 2012. *Befragung.*
34. European Medicines Agency, 2012. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.*
35. Baxter Oncology, 2008. *Fachinformation Ixoten.* [online] URL: www.fachinfo.de.
36. Baxter Oncology, 2012. *Fachinformation Endoxan.* [online] URL: www.fachinfo.de.
37. Teva, 2010. *Fachinformation Vinblastinsulfat Teva.* [online] URL: www.fachinfo.de.
38. Teva, 2011. *Fachinformation Vincristinsulfat Teva.* [online] URL: www.fachinfo.de.
39. 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.
40. Baxter Deutschland GmbH, 2012. *Auskunft Baxter Deutschland GmbH vom 24. Oktober 2012.*
41. 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.
42. Hexal AG, 2012. *Auskunft Hexal AG vom 29. Oktober 2012.*
43. 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.*
44. 2012. *Leitlinienrecherche Report.*
45. 2012. *Literaturrecherche Report.*
46. Zinzani, P.L., Martelli, M., Poletti, V., Vitolo, U., Gobbi, P.G., Chisesi, T., Barosi, G., Ferreri, A.J., Marchetti, M., Pimpinelli, N., & Tura, S., 2008. Practice guidelines for the management of extranodal non-Hodgkin's lymphomas of adult non-immunodeficient patients. Part I: primary lung and mediastinal lymphomas. A project

- of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica*, 93 (9), 1364-1371.
47. National Institute for Clinical Excellence, 2011. *Final scope for the appraisal of pixantrone dimaleate monotherapy for the treatment of relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma*, NICE Health Technology Appraisal.
 48. Manual Maligne Lymphome 2008. *Maligne Lymphome* Zuckschwerdt.
 49. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2009. *Non-Hodgkin-Lymphome - AWMF online Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/013, Entwicklungsstufe: 1 + IDA*.
 50. National Cancer Institute, 2011. *Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ) - Treatment statement for health professionals*. [online] URL: <http://imsdd.meb.uni-bonn.de/cancer.gov/CDR0000062707.html>. [Accessed on 22-6-2012].
 51. National Institute for Clinical Excellence, 2003. *Rituximab for aggressive non-Hodgkin's lymphoma - Technology appraisal 65*.
 52. Barosi, G., Carella, A., Lazzarino, M., Marchetti, M., Martelli, M., Rambaldi, A., Tarella, C., Vitolo, U., Zinzani, P.L., & Tura, S., 2006. Management of nodal diffuse large B-cell lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica*, 91 (1), 96-103.
 53. Jost, L., 2007. Relapsed large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 18 (Suppl 2), ii57-ii58.
 54. Roche, 2011. *Fachinformation Roferon*. [online] URL: www.fachinfo.de.
 55. Lee, E.J., Petroni, G.R., Schiffer, C.A., Freter, C.E., Johnson, J.L., Barcos, M., Frizzera, G., Bloomfield, C.D., & Peterson, B.A., 2001. Brief-duration high-intensity chemotherapy for patients with small noncleaved-cell lymphoma or FAB L3 acute lymphocytic leukemia: results of cancer and leukemia group B study 9251. *Journal of Clinical Oncology*, 19 (20), 4014-4022.
 56. Wake, B., Hyde, C., Bryan, S., Barton, P., Song, F., Fry-Smith, A., & Davenport, C., 2002. Rituximab as third-line treatment for refractory or recurrent Stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 6 (3), 1-85.
 57. Fischer, M. and others, 2011. *Radioimmuntherapie des CD20-positiven folliculären B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms; Stand 12/2011 - AWMF-Registernummer : 031-031*.
 58. Khaled, H.M., Zekri, Z.K., Mokhtar, N., Ali, N.M., Darwish, T., Elattar, I., Gaafar, R., & Moawad, M.S., 1999. A randomized EPOCH vs. CHOP front-line therapy for

- aggressive non-Hodgkin's lymphoma patients: long-term results. *Ann Oncol.*, 10 (12), 1489-1492.
59. National Health and Medical Research Council, 2005. *Clinical practice guideline for the diagnosis and management of lymphoma*. National Health and Medical Research Council.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung der Beratungen gemäß § 137c SGB V zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei akuter lymphatischer Leukämie (refraktäres Rezidiv) bei Erwachsenen vom 15. Dezember 2011*. [online] URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1814/2011-12-15_137c_Einstellung-Beratung-ASZ_TrG.pdf. [Accessed on 1-8-2012].
61. Bundessozialgericht, 1962. *BSG Urteil vom 29.05.1962, 6 RKA 24/59, Fundstellen: BSGE 17, 79 – 89, NJW 1963, 410-413 (Volltext mit amtl. LS)*.
62. American Society for Blood and Marrow Transplantation, 2011. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of diffuse large B cell lymphoma: update of the 2001 evidence-based review. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 17 (1), 18-19.
63. Hahn, T., Wolff, S.N., Czuczman, M., Fisher, R.I., Lazarus, H.M., Vose, J., Warren, L., Watt, R., & McCarthy, P.L., Jr., 2001. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of diffuse large cell B-cell non-Hodgkin's lymphoma: an evidence-based review. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 7 (6), 308-331.
64. Dreyling, M., Ghielmini, M., Marcus, R., Salles, G., & Vitolo, U., 2011. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 22 (Suppl 6), 59-63.
65. British Committee for Standards in Haematology, 2011. *Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma*. [online] URL: www.bcshguidelines.com. [Accessed on 19-7-2012].
66. Oliansky, D.M., Gordon, L.I., King, J., Laport, G., Leonard, J.P., McLaughlin, P., Soiffer, R.J., van Besien, K.W., Werner, M., Jones, R.B., McCarthy, P.L., Jr., & Hahn, T., 2010. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of follicular lymphoma: an evidence-based review. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 16 (4), 443-468.
67. Lopez-Guillermo, A., Caballero, D., Canales, M., Provencio, M., Rueda, A., & Salar, A., 2011. Clinical practice guidelines for first-line/after-relapse treatment of patients with follicular lymphoma. *Leukemia and Lymphoma*, 52 (Suppl 3), 1-14.
68. National Horizon Scanning Centre, 2009. *Pixantrone dimaleate for relapsed and aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. Birmingham.

69. Gomez Codina, J., Sabin Dominguez, P., Provencio Pulla, M., Rueda Dominguez, A., & Isla Casado, D., 2010. SEOM clinical guidelines for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Clinical and Translational Oncology*, 12 (11), 765-769.
70. Vidal Liat Gafter-Gvili Anat & Leibovici Leonard, S.O., 2009. Rituximab as maintenance therapy for patients with follicular lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2009 Issue 2), 1-43.
71. Lossos, I.S. & Gascoyne, R.D., 2011. Transformation of follicular lymphoma. *Best practice & research clinical haematology*, 24 (2), 147-163.
72. Ndegwa, S. & Spry, C., 2010. *Rituximab for non-hodgkin's lymphoma: a review of the clinical and cost-effectiveness and guidelines (Structured abstract)*. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) .
73. Pohar, R. & Nkansah, E., 2009. *Radioimmunotherapies for non-hodgkin lymphoma: systematic review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines (Structured abstract)*. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) .
74. National Institute for Clinical Excellence, 2010. *Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma - review of technology appraisal guidance 37*.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

3.2.1.1 Ursachen der Entstehung eines aggressiven B-Zell-NHL und natürlicher Krankheitsverlauf

Non-Hodgkin Lymphome (NHL) sind maligne Erkrankungen des Lymphsystems. Durch das mikroskopische Gewebebild sind Non-Hodgkin von den ebenfalls malignen Hodgkin Lymphomen zu unterscheiden. Im Gewebebild des Non-Hodgkin Lymphoms fehlen die Sternberg-Reed-Zellen, die durch Fusion mehrerer Hodgkin-Zellen entstehen [1].

Je nachdem, von welchem lymphatischen Zelltyp der Tumor ausgeht, erfolgt eine Einteilung in B-Zell- oder T-Zell-Lymphom, wobei 80-85% aller NHL aus B-Zellen hervorgehen [2]. Die 5-Jahres-Überlebenszeit mit modernen Behandlungsmethoden liegt zwischen 50 und 60% [3]. Eine Untergruppe der B-Zell-Lymphome bilden die diffusen, großzelligen B-Zell-Lymphome (DLBCL), die unbehandelt innerhalb von Monaten zum Tod führen können [2].

Das NHL ist nicht auf Lymphknoten beschränkt und ist in ca. 40% der Fälle außerhalb der Lymphknoten lokalisiert. Andere Lokalisationen können hierbei der Verdauungstrakt, die Haut, das Knochenmark sowie Thymus und Hoden sein. [2]

Die genauen Ursachen der NHL sind nicht bekannt [4; 5]. Zu den Risikofaktoren gehören Immundefekte (angeboren oder erworben), T-Zell-Defekte oder Syndrome die Chromosomenbrüche verursachen oder damit einhergehen [6]. Neben Infektionen wie HIV zählt auch die Immunsuppression nach Organtransplantation und Umweltfaktoren wie z. B. agrochemische Substanzen zu den Risikofaktoren [4]. Für Sonderformen, wie das vorwiegend in Afrika auftretende Burkitt-Lymphom, ist ein ursächlicher Zusammenhang mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) gesichert [7].

Patienten mit NHL leiden häufig an anderen Begleit- oder Grunderkrankungen, die eine Therapie komplizierter gestalten [8]. Es finden sich z. B. unter den an AIDS erkrankten Personen ca. 3-10% Patienten, die ein aggressives, meist B-Zell stämmiges NHL entwickeln [2].

Die NHL-Erkrankung führt häufig zum Tod des Patienten. Für das Jahr 2002 wurden im Tumorregister München 5421 Todesfälle aufgrund des NHL registriert. [9]

3.2.1.2 Klassifikation

Die Unterteilung der Lymphome erfolgt nach Malignität, Histologie und Stadium sowie Risikoklassifikation.

Die Klassifizierung erfolgte bis in die 90er Jahre nach der Kiel-Klassifikation in hoch- und niedrigmaligne Tumore [10]. In der aktuellen WHO-Klassifizierung von 2008 werden stattdessen die Begriffe „aggressiv“ und „indolent“ verwendet. Die WHO-Klassifizierung von 2008 wird zusätzlich für die Abgrenzung der malignen Lymphome angewandt [11]:

- Non-Hodgkin Lymphom,
 - B-Zell-Tumoren,
 - T-Zell- und NK-Zell-Tumoren (NK = natürliche Killerzellen),
- Hodgkin-Lymphom.

Zusätzlich werden die Lymphome nach zytogenetischen sowie immunologischen Merkmalen voneinander unterschieden [11].

Die ICD-10-GM Kodierung des weltweit anerkannten Diagnoseklassifikationssystems sind in folgender Tabelle dargestellt [12].

Tabelle 3-8: ICD-10-GM Kodierung der NHL [12]

C82	Follikuläres Lymphom
C83	Nicht follikuläres Lymphom (z. B. DLBCL)
C84	Reifzellige T/NK-Zell-Lymphome
C85	Sonstige und nicht näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms

Die malignen Lymphome werden nach der Ann Arbor Klassifikation in vier verschiedene Stadien eingeteilt [13]. Diese Klassifikation berücksichtigt sowohl die Zahl der betroffenen Regionen als auch die Lokalisation über- oder unterhalb des Zwerchfells.

Tabelle 3-9: Stadieneinteilung maligner Lymphome nach Ann Arbor [13]

Stadium I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) bzw. eines lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
------------------	--

Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder lokalisierte extranodale Herde und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/E)
Stadium III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder lokalisierte extranodale Herde sowie Lymphknotenbefall, d.h. Herde auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/E)
Stadium IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

Um Patienten diagnostiziert mit Non-Hodgkin Lymphom in Risikogruppen einzuteilen, werden Prognosefaktoren zu Hilfe genommen. Shipp 1994 identifizierte fünf unabhängige prognosebestimmende Faktoren, die einen Einfluss auf das Überleben bei aggressiven NHL zeigten, und fasste sie im „International Prognostic Index“ (IPI) zusammen. Die Risikofaktoren entsprechend des IPI sind:

- Alter >60 Jahre
- Stadium III oder IV nach Ann Arbor
- Zwei und mehr extranodale Manifestationen
- Erhöhte Serum-Laktatdehydrogenase (LDH)
- Allgemeinzustand: ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) ≥ 2 bzw. Karnofsky-Index $\leq 70\%$ (ein ECOG-PS von 2 bzw. ein Karnofsky-Index von 70% beschreibt Patienten, denen eine selbstständige Lebensführung noch möglich ist und die weniger als 50% des Tages bettlägerig sind)

Für das Vorhandensein eines jeden Risikofaktors wird ein Punkt vergeben, sodass der IPI einen Wert zwischen 0 und 5 erreicht. Unter Berücksichtigung dieses Werts werden die Patienten in die 4 Risikogruppen niedrig (0 oder 1), intermediär niedrig (2), intermediär hoch (3) und hoch (4 oder 5) eingeteilt. [14]

Pixantron ist zur Behandlung der mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin B-Zell-Lymphome bei erwachsenen Patienten zugelassen. Zu den aggressiven B-Zell-NHL gehören [nach 3]:

- DLBCL (Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)
- MZL (Mantelzellymphom)
- Mediastinales B-Zell-Lymphom
- Follikuläres, großzelliges Lymphom (Grad 3B der follikulären Lymphome)
- Burkitt-Lymphom
- Burkitt-ähnliches Lymphom
- Ursprünglich indolente Lymphome nach Transformation

In einer Publikation des Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project ist die Verteilung der NHL-Subtypen in Prozent von allen NHL-Fällen angegeben.

Abbildung 4: Verteilung der NHL Inzidenz nach Consensus Diagnose [15]

Table 3. Distribution of NHL Cases by the Consensus Diagnosis

Consensus Diagnosis	No. of Cases	% of Total Cases
Diffuse large B-cell	422	30.6
Follicular	304	22.1
Grade 1	131	9.5
Grade 2	85	6.2
Grade 3	88	6.4
Marginal zone B-cell, MALT	105	7.6
Peripheral T-cell	96	7.0
Medium-sized, mixed, and large	51	3.7
Angiocentric, nasal	19	1.4
Angioimmunoblastic	17	1.2
Intestinal	5	<1
Lymphoepithelioid	2	<1
Hepatosplenic	1	<1
Adult T-cell leukemia/lymphoma	1	<1
Small B-lymphocytic (CLL)	93	6.7
Mantle cell	83	6.0
Primary mediastinal large B-cell	33	2.4
Anaplastic large T/null-cell	33	2.4
High grade B-cell, Burkitt-like	29	2.1
Marginal zone B-cell, nodal	25	1.8
Precursor T-lymphoblastic	23	1.7
Lymphoplasmacytoid	16	1.2
Marginal zone B-cell, splenic	11	<1
Mycosis fungoides	11	<1
Burkitt's	10	<1
All other types	84	6.1

Abbreviation: CLL, chronic lymphocytic leukemia.

Hiernach ist die überwiegende Mehrheit mit 30,6% aller aggressiven B-Zell-NHL als DLBCL klassifiziert. [15]

3.2.1.3 Diagnose

Die gesicherte Diagnose eines NHL ist die Voraussetzung für die Wahl der geeigneten Therapie. In der Regel wird zu diagnostischen Zwecken eine Biopsie der Lymphknoten durchgeführt und es erfolgt eine histologische Bewertung. Zusätzlich können Genexpressionsmuster oder immunohistochemische Färbungen den Typ des Lymphoms charakterisieren. Optional werden Biopsien des Knochenmarks untersucht, um eine Therapie festzulegen und/oder eine Prognose zu erstellen. [8]

Die häufigsten Symptome sind schmerzlose Lymphknotenschwellungen und Fieber [6]. Es können auch Schmerzen, Bewegungseinschränkungen, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust und Nachtschweiß auftreten [5].

Im Fall eines Rezidivs mehr als 12 Monate nach Erstdiagnose ist die histologische Verifikation obligatorisch [11]. Des Weiteren werden ein CT der Brust und des Abdomens sowie eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt. Zusätzlich gehören zur Diagnostik bei Rezidiven auch ein Blutbild (inkl. Lactatdehydrogenase und Harnsäure) sowie Tests auf HIV, Hepatitis B und Hepatitis C. [16]

3.2.1.4 Prognosefaktoren für NHL

Nach einem Bericht des Robert-Koch-Instituts (RKI) von 2010 ergaben sich für NHL-Patienten in Deutschland zwischen 2004 und 2010 relative 5-Jahres-Überlebensraten von 66% bei Frauen und 62% bei Männern [7]. Man unterscheidet die Gruppe der indolenten Lymphome, bei denen Patienten eine mediane Überlebenszeit von zehn Jahren erreichen, von der Gruppe der aggressiven Lymphome. Aggressive NHL schreiten rasch fort und streuen schon in frühen Krankheitsstadien Lymphomzellen im Organismus aus. Sie lassen sich aber generell besser durch Chemotherapie behandeln als indolente Lymphome, da sie aufgrund der hohen Proliferation mehr Zellen in Teilung haben, die der Angriffspunkt von Zytostatika sind. [4]

Als prognostische Faktoren konnten fortgeschrittenes Alter (über 60 Jahre) sowie ernsthafte Begleiterkrankungen des Herzens, der Niere oder der Leber identifiziert werden. Zudem sind erhöhte Level der Serum Lactatdehydrogenase, ein Performance Status (Einstufung von Wohlbefinden und Aktivitäten des allgemeinen Lebens bei Krebspatienten, 0 = keine Beschwerden – 5 = Tod) von über eins sowie ein Tumorstadium von III und IV (nach Ann Arbor) mit einer schlechteren Prognose verbunden. Einen Einfluss auf die Prognose haben auch Tumor-assoziierte Faktoren. Hierzu zählen die Tumorlast sowie die betroffene Körperregion, wobei ein Befall des Knochenmarks und des Gastrointestinaltrakts mit einer signifikant schlechteren Prognose korrelieren. Die 5-Jahres-Überlebensraten von aggressiven NHL sind in Tabelle 3-10 nach Anzahl der Risikofaktoren angegeben [4]. Das Ansprechen auf eine primäre Therapie kann ebenfalls als prognostischer Marker herangezogen werden. [4; 17]

Tabelle 3-10: Überlebensraten von Patienten mit aggressiven NHL nach Risikogruppen [nach 4]

Risikogruppe	Alter	Anzahl der Risikofaktoren	5-Jahres Überlebensrate (%)
niedrig	alle Altersgruppen	0 oder 1	73
niedrig - intermediär		2	51
hoch – intermediär		3	43
hoch		4 oder 5	26
niedrig	≤60 Jahre	0	83
niedrig - intermediär		1	69
hoch – intermediär		2	46
hoch		3	32
<p><i>Risikofaktoren entsprechend des IPI sind: Alter >60 Jahre, Stadium III oder IV nach Ann Arbor, zwei und mehr extranodalen Manifestationen, erhöhte Serum-Laktatdehydrogenase (LDH), Allgemeinzustand: ECOG-PS ≥2 bzw. Karnofsky-Index ≤70%</i></p> <p><i>Für das Vorhandensein eines jeden Merkmals wird ein Punkt vergeben, so dass der IPI einen Wert zwischen 0 und 5 erreicht. Unter Berücksichtigung dieses Wertes werden Patienten in die vier Risikogruppen niedrig, niedrig-intermediär, hoch- intermediär und hoch eingeteilt.</i></p>			

Die Prognose für aggressive B-Zell-NHL hängt davon ab, ob die Erkrankung bei der ersten Therapie geheilt werden kann. Bei einem Drittel der Patienten mit DLBCL treten Rezidive auf oder der Tumor erweist sich als therapierefraktär [18]. Obwohl die Mehrzahl der Rezidive früh auftritt, kann dies auch nach fünf Jahren Remission geschehen [19]. Besonders die Rezidive, die bis zu zwölf Monate nach Diagnose und nach einer Rituximab-enthaltenden Ersttherapie auftreten, haben eine schlechte Prognose und zeigen keinen Unterschied im Ansprechen auf die Therapieschemata R-ICE und R-DHAP [20]. Nach Behandlung eines Rezidivs mit konventioneller Salvage-Chemotherapie überleben nur ca. 10% der Patienten die folgenden 4-6 Monate. Bei Patienten, die in zweiter Behandlungslinie eine Kombination aus Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Knochenmarktransplantation erhalten, erreichen 30-55% der Patienten mit chemo-sensitivem Tumor eine komplette Remission. [4]

3.2.1.5 Definition der Zielpopulation

Pixantron ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidivierten oder refraktären aggressiven B-Zell-NHL [21].

Die Patientengruppe, für die eine Therapie mit Pixantron infrage kommt, ist sehr heterogen und lässt sich durch die Einteilung in Tumorstadien oder Subklassen nicht ausreichend beschreiben. In der Zulassungsstudie PIX301 wurden neben DLBCL und FL Grad 3 auch Lymphome untersucht, die zunächst zu indolenten Tumoren gehören, nach Transformation jedoch aggressive Subtypen darstellen. Diese drei Gruppen (in der folgenden Tabelle hervorgehoben) bilden die Population der Patienten mit aggressivem B-Zell-NHL.

Tabelle 3-11:: Zusammensetzung der Studienpopulation PIX301 [22]

Subtypen	Pixantrongruppe (n = 70)	Vergleichsgruppe (n = 70)
DLBCL	53 (76%)	51 (73%)
Transformierte, indolente Lymphome	10 (14%)	9 (13%)
Periphere T-Zell Lymphome	3 (4%)	7 (10%)
Primäre, anaplastische, großzellige Lymphome, Null-Zell-Typ	3 (4%)	1 (1%)
FL Grad 3	1 (1%)	2 (3%)

Unter den aggressiven B-Zell-NHL ist die Subgruppe der Patienten mit DLBCL nach Angabe des International Lymphoma Classification Project die größte mit 30,6% aller NHL-Fälle, gefolgt von den folliculären Lymphomen mit 22,1% aller NHLs [15]. Unter den folliculären Lymphomen liegen die seltenen Grad 3B Tumore als aggressive NHL und sind somit im Anwendungsgebiet von Pixantron. Aufgrund fehlender Daten wird in der Berechnung der Zielpopulation für Pixantron deren Anteil auf 10% der folliculären Grad 3 NHL geschätzt.

Weiterhin können indolente Lymphome zu aggressiven transformieren. Am häufigsten kommt diese Transformation bei folliculären Lymphomen vor, die sich zu DLBCL verändern. Es gibt keine allgemeingültige Definition dieses Subtyps, jedoch ist weithin akzeptiert, dass die histologische Veränderung im Gewebebild diese Transformation repräsentiert. Als Komplikation tritt dieses Ereignis mit ca. 3% pro Jahr bei einer Beobachtungszeit von zehn Jahren in FL-Patienten auf. [23]

Nach Angabe der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) treten in mehr als 30 % aller DLBCL-Fälle Rezidive auf [24]. Angaben über darauffolgende Rückfälle oder fehlendes Therapieansprechen liegen nicht vor. Daher wird angenommen, dass die Zweitlinientherapie bei 20% der Patienten zu einer Heilung führt und somit maximal 80% der Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten haben, eine Behandlung in dritter Linie beginnen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das „mehrfach rezidierte oder therapierefraktäre aggressive B-Zell-NHL“ ist eine Erkrankung, die trotz der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie schnell zum Tode führt. Nach Behandlung eines Rezidivs mit konventioneller Salvage-Chemotherapie überleben nur ca. 10% der Patienten die folgenden vier bis sechs Monate. Angesichts der Tatsache, dass bei einem Rezidiv die erneute Behandlung mit Standardsubstanzen selten zu einer Heilung der Erkrankung führt, sind alle Therapieoptionen inklusive der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht ausreichend anzusehen [19].

Für die in Deutschland zur Behandlung des NHL zugelassenen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen liegt weder Evidenz für die vorliegende Therapiesituation der Dritt- und Viertlinie vor, noch existieren konkrete Leitlinienempfehlungen hierfür, was auch die Anwendung in der klinischen Praxis widerspiegelt. Umgekehrt besteht mit Ausnahme der Therapieregimes CHOP, R-CHOP und CHEOP für keine der zugelassenen Substanzen oder Substanzkombinationen, die im Versorgungsalltag eingesetzt werden, eine entsprechende deutsche Zulassung, und diese wiederum werden in Leitlinien nicht für die dritte oder vierte Behandlungslinie empfohlen, da sie i.d.R. bereits in den ersten beiden Behandlungsversuchen angewandt wurden (s. Abschnitt 3.1.2). Die Diskrepanz zwischen dem Zulassungsumfang der einzelnen Wirkstoffe, den internationalen Leitlinienempfehlungen und der Therapiepraxis spiegelt die Versorgungssituation in Deutschland als unzureichend wider. Tatsächlich werden Patienten auch in Drittlinientherapie mit antineoplastisch wirksamen Substanzen behandelt, wenn auch außerhalb der zugelassenen Indikation. [25]

Erschwert wird die Versorgungssituation zusätzlich durch gelegentliche herstellungsbedingte Lieferengpässe für die sterilen Parenteralia. So besteht für das Doxorubicin-haltige Präparat Caelix[®] seit November 2011 ein Lieferstopp; in einem Rote-Hand-Brief vom 29. Oktober 2012 wurde die Wiedereinführung des Präparates vom pharmazeutischen Unternehmer Janssen-Cilag kommuniziert, wobei darauf hingewiesen wurde, dass der Aufbau eines Sicherheitsbestands voraussichtlich erst Mitte 2013 abgeschlossen sein wird [26].

Die vorhandenen medikamentösen Therapieoptionen für die ersten beiden Behandlungslinien, die bei leitliniengerechter Behandlung (s. Abschnitt 3.1.2.) Anwendung finden, weisen neben

der antineoplastischen Wirksamkeit oft eine hohe Toxizität auf. So entfalten Doxorubicin und Mitoxantron zum Beispiel kumulative kardiotoxische Effekte, wobei für Doxorubicin erst kürzlich die Hemmung der Topoisomerase-Isoform II- β als mitbeteiligter Mechanismus erkannt wurde [27], und für Etoposid wird eine kumulative Toxizität in Bezug auf sekundäre Leukämien aufgrund der inhibitorischen Wirkung auf die Topoisomerase II und der dadurch vermittelten irreversiblen DNA-Doppelstrangbrüche diskutiert [28]. Aber auch schwerwiegende neurotoxische Effekte, pulmonale oder nephrotoxische Wirkungen der für die Behandlung von NHL zugelassenen Wirkstoffe in den ersten beiden Behandlungslinien bedingen die Notwendigkeit für eine weitest mögliche Reduktion der schwerwiegenden Risiken für die schwerkranken Patienten in folgenden Therapielinien [29].

Die kardiotoxische Wirkung der vorangegangenen Chemotherapien mit Anthrazyklinen und/oder Anthracendionen, Mediastinalbestrahlung und/oder Alkylanzien wie z. B. Cyclophosphamid und Ifosfamid führt dazu, dass viele Patienten in der dritten oder höheren Behandlungslinie kardiale Beeinträchtigungen einschl. Herzinsuffizienz durch Perimyokarditis und Myokardnekrose aufweisen. Vor diesem Hintergrund ist zu bedenken, dass diese Substanzen – wie in Abschnitt 3.1.2 dargestellt - 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.

Der Einsatz von Anthrazyklin- oder Anthracendion-Derivaten in der Dritt- und Viertlinientherapie des aggressiven B-Zell-NHL ist aufgrund der kumulativen Kardiotoxizität, verursacht durch eine irreversible Schädigung des Herzmuskels (s. Modul 2) [30; 31], besonders kritisch zu sehen. Die Maximaldosis auf Lebenszeit für Doxorubicin beträgt 450 bis 550mg/m², bei Risikofaktoren wie z. B. einer vorangegangenen Behandlung mit Alkylanzien, kardialen Begleiterkrankungen oder hohem Alter reduziert sich diese Maximaldosis sogar auf 400mg/m² [32]. Das Erreichen der kumulativen Höchstdosis, was bei einer üblichen Doxorubicin-Einzeldosis pro Gabe von 50mg/m² [33; 34] im Rahmen des CHOP- oder R-CHOP-Behandlungsschemas (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison mit oder ohne Rituximab) nach acht Therapiezyklen – also einer Behandlungslinie – erfüllt ist, schließt die weitere Anwendung dieses Wirkstoffs aus [32]. Bei einer Dosis von 550mg/m² wurde eine kumulative Inzidenz der Herzinsuffizienz von 7,5% berichtet [35; 36]. Die Informationen bezüglich der kumulativen Höchstdosis von Mitoxantron variieren je nach Quelle zwischen 160 und 200mg/m², bei Risikopatienten ist die kumulative Dosis auf 140mg/m² begrenzt [37; 38]. Die Food and Drug Administration (FDA) versandte in der Vergangenheit in einem Anschreiben “Dear Healthcare Provider” einen Hinweis zur Lebenszeit Höchstdosis von 140mg/m² für Mitoxantron bei Patienten mit Multipler Sklerose [39]. Kardial vorbelastete Patienten erhalten alternativ oft dosisadjustierte und um Etoposid ergänzte, analoge Therapieregimes wie das EPOCH-Schema, wobei die reduzierte Doxorubicin-Exposition für das Nicht-Überschreiten der kumulativen Doxorubicin-Dosis mit der zusätzliche Gabe von Etoposid auf Kosten der kumulativen Toxizität in Bezug auf sekundäre Leukämien erkauft wird.

Es besteht somit ein großer Bedarf an wirksamen Therapieoptionen für Patienten mit rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL, die keine kumulative

Toxizität aufweisen und unabhängig von der bereits applizierten Anthrazyklin-Dosis angewendet werden können.

Für nichtmedikamentöse Behandlungsformen wie die Stammzelltransplantation nach Hochdosis-Chemotherapie ist die Evidenzlage für die besondere Therapiesituation der dritten und vierten Behandlungslinie nicht ausreichend klar. Während die autologe Transplantation nur für eine bestimmte Gruppe von NHL-Patienten Anwendung findet, ist die allogene Transplantation auf Stammzell-Spender angewiesen. Der therapeutische Bedarf dieser Erkrankung kann durch die Stammzelltransplantation nach Hochdosis-Chemotherapie nicht gedeckt werden. Diese Therapieformen sind zudem nur für Patienten mit erfolgreichem Therapieansprechen bei NHL geeignet und eher weniger nach mehrfach rezidiviertem oder therapierefraktärem aggressiven B-Zell-NHL.

Ältere und gebrechlichere Patienten sind für eine Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation nicht geeignet und für diese ist die Wahl der Therapie stark eingeschränkt. Eine kürzlich veröffentlichte Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) empfiehlt in diesen Fällen die Teilnahme an klinischen Studien oder eine palliative Versorgung [40]. Für diese Patienten besteht somit ebenfalls ein großer therapeutischer Bedarf nach geeigneten Behandlungsoptionen.

Schon bei der Festlegung seitens des G-BA im Rahmen der Bearbeitung der Beratungsanfrage war aus eingereichten extra erstellten Unterlagen zu entnehmen, dass die vom G-BA dem pharmazeutischen Unternehmer genannte Therapie, die sich bereits ausschließlich auf den Zulassungsstatus der Substanzen bezieht, von 90% der deutschen Onkologen nicht so durchgeführt wird [41]. Die Festlegung einer Vergleichstherapie, die offenkundig nicht dem Therapieverhalten der deutschen Onkologen entspricht, wird vom pharmazeutischen Unternehmer als Beleg für die Nichtexistenz einer tatsächlich zweckmäßigen Behandlungsform angesehen, die gemäß den Ausführungen des BSG von 1962 „an sich geeignet“ ist, zum gleichen Erfolg führen [42].

Die derzeitigen therapeutischen Möglichkeiten stellen nach Ansicht des pharmazeutischen Unternehmers eher den verzweifelten Versuch der Onkologen dar, durch weitest mögliche Nutzung des ärztlichen Therapiefreiraums auch die letzten Behandlungsmöglichkeiten für die schwerkranken Patienten auszuschöpfen – in der Hoffnung auf eine Wirksamkeit und unter dem Risiko schwerster Nebenwirkungen, die jeweils aufgrund mangelnder Evidenz nur sehr ungenau abzuschätzen sind. Es besteht also ein großer therapeutischer Bedarf nach zugelassenen Therapieoptionen auf Basis medizinisch-wissenschaftlicher Evidenz.

Die Behandlung mit Pixantron zielt nicht auf die Heilung der Erkrankung ab, sondern verlangsamt ihren Verlauf. Pixantron ist der erste zugelassene Wirkstoff speziell für die Patientengruppe mit mehrfach rezidivierten oder refraktären B-Zell-NHL. Pixantron deckt einen erheblichen therapeutischen Bedarf für Patienten mit mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL durch eine erhebliche Verbesserung des vollständigen Tumoransprechens und des progressionsfreien Überlebens sowie der wahrscheinlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens bei einem verträglichen Sicherheitsprofil auf der Grundlage evidenzbasierter wissenschaftlicher Daten, die auch zur

einzigen spezifischen Zulassung in dieser Indikation geführt haben. Im Gegensatz zu anderen Anthrazyklin- oder Anthracendion-haltigen Therapieschemata ist für Pixantron eine Einhaltung einer kumulativen Höchstdosis nicht erforderlich [21]. Somit kann Pixantron auch unabhängig von der kumulativen Anthrazyklin- oder Anthracendion-Dosis aus früheren Therapieversuchen eingesetzt werden. Durch den zugelassenen Einsatz als Monotherapie wird dieser neuartige Arzneistoff auch dem Anspruch der höheren Behandlungslinien auf eine weitest gehende Toxizitätsminderung gerecht.

Anmerkung: Pixantron wurde aufgrund eines positiven Nutzen/Risiko-Verhältnisses eine bedingte Zulassung (conditional marketing authorisation) gewährt, weil das Arzneimittel eine medizinische Versorgungslücke schließt und die sofortige Verfügbarkeit einen relevanten Nutzen für die öffentliche Gesundheit bringt. Den Auflagen entsprechend muss der pharmazeutische Hersteller eine Nachzulassungsstudie in Kombinationstherapie mit Rituximab bis Ende 2015 durchführen zur Bestätigung des zuvor beobachteten klinischen Nutzens.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

3.2.3.1 Prävalenz im Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin B-Zell-Lymphomen (NHL)“

Die Prävalenz des Non-Hodgkin Lymphoms (ICD-10 Ziffer: C82-85) in Deutschland wird vom Robert-Koch-Institut (RKI) wie folgt angegeben:

Tabelle 3-12: Prävalenzen nach Geschlechtern und Zahl der Erkrankten in Deutschland 2004 [7]

Alter in Jahren	1-Jahres-Prävalenz		2-Jahres-Prävalenz		3-Jahres-Prävalenz		5-Jahres-Prävalenz		10-Jahres-Prävalenz	
	Anzahl	%-Anteil	Anzahl	%-Anteil	Anzahl	%-Anteil	Anzahl	%-Anteil	Anzahl	%-Anteil
Frauen										
0 - 49	700	<0,01	1.400	0,01	2.000	0,01	3.200	0,01	5.200	0,02
50 - 59	800	0,02	1.400	0,03	2.100	0,04	3.200	0,06	5.200	0,10

60 - 69	1.500	0,03	2.700	0,05	3.900	0,07	5.900	0,11	9.100	0,17
70 – 79	1.400	0,04	2.300	0,06	3.300	0,09	5.000	0,13	7.800	0,21
80 +	1.000	0,04	1.700	0,07	2.400	0,09	3.600	0,14	6.000	0,24
Gesamt	5.200	0,01	9.500	0,02	13.600	0,03	21.000	0,05	33.400	0,08
Männer										
0 – 49	1.200	<0,01	2.200	0,01	3.200	0,01	4.900	0,02	8.000	0,03
50 - 59	1.100	0,02	2.000	0,04	2.700	0,05	3.900	0,08	6.100	0,12
60 - 69	1.700	0,03	3.100	0,06	4.300	0,09	6.100	0,12	9.200	0,18
70 – 79	1.300	0,05	2.300	0,08	3.200	0,12	4.700	0,17	6.900	0,25
80 +	500	0,06	1.000	0,10	1.400	0,14	2.100	0,22	3.300	0,34
Gesamt	5.800	0,01	10.500	0,03	14.800	0,04	21.800	0,05	33.500	0,08

Grundlage für die oben zitierten Prävalenzzahlen des RKI bilden sowohl die Morbiditätsdaten der epidemiologischen Krebsregister Deutschlands als auch die Mortalitätsdaten aus der amtlichen Todesursachenstatistik. Als Bezugsgröße dienen jeweils die jährlich fortgeschriebene durchschnittliche Jahres-Wohnbevölkerung und die 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes. [7]

Die Prävalenz der Erkrankung bezieht sich auf alle als NHL klassifizierten Lymphome und umfasste im Jahre 2004 21.800 Männer und 21.000 Frauen, welche diese Diagnose innerhalb von fünf Jahren erhielten und noch lebten (5-Jahres-Prävalenz). Die 10-Jahres-Prävalenz betrug 67.000 Personen in 2004 und lag damit um 75% höher lag als in den 1990er Jahren. Für 2010 wurde eine 5-Jahres-Prävalenz von 23.000 Männern und 20.900 Frauen berechnet. [7].

Für aggressive B-Zell-NHL liegen konkrete Zahlen in ausführlicher Form nicht vor. Es kann bei den oben genannten Zahlen für die Prävalenz davon ausgegangen werden, dass die indolenten Lymphome mit Überlebensraten von acht bis zehn Jahren die Prävalenz deutlich verzerren und eine Aussage über die aggressiven Lymphome mit sehr viel kürzerer Überlebenszeit nicht zulassen [4].

3.2.3.2 Inzidenz im Anwendungsgebiet „ erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin B-Zell-Lymphomen (NHL)“

Von 1980 bis zur Mitte der 1990er-Jahre gab es einen erheblichen Anstieg der Inzidenzrate und einen geringen Anstieg der Mortalität. Dieser Trend hat sich seit dem Jahr 2000 geändert. Die Inzidenz- und Mortalitätsraten nahmen geringfügig ab oder blieben unverändert. Altersspezifisch zeigt sich eine Zunahme der Inzidenz an NHL vor allem in den höheren Altersgruppen über 70 Jahre. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 70 Jahren und für Männer bei 65 Jahren. Jährlich erkrankten in Deutschland in 2010 etwa 6.800 Männer und 6.100 Frauen an NHL [7]. Bei 14.300 Neuerkrankungen hochgerechnet vom RKI für das Jahr 2012 und 81,8 Mio. Menschen in Deutschland beträgt folglich die bevölkerungsbezogene Inzidenzrate des NHL 17,5 pro 100.000 Personen [43].

Mehrere Wechsel im Klassifikationssystem für NHL erschweren die Bestimmung genauerer Zahlen für alle Patienten im Anwendungsgebiet. Die therapeutische Indikation von Pixantron ist das rezidierte, refraktäre aggressive B-Zell-NHL. Daher wird im Folgenden die Herleitung der Zielpopulation anhand der Prävalenzen derjenigen Subtypen dargestellt, die auch in der Zulassungsstudie untersucht wurden. Dies sind alle DLBCL Patienten sowie diejenigen mit aggressiven folliculären Lymphomen (FL). Unter den FL wird der seltene Grad 3B per se als aggressiv eingestuft (ca.10% der FL) und zusätzlich der Anteil der Lymphome, die sich nach Transformation von einem indolenten Typ zu einem aggressiven Lymphom verändert haben.

In einer Publikation des Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project ist die Verteilung der NHL-Subtypen in Prozent von allen NHL-Fällen angegeben [15]. Anhand dieser prozentualen Angaben (gekennzeichnet mit roten Pfeilen s. Abbildung 5) wird der Anteil der aggressiven B-Zell-NHL im Anwendungsgebiet von Pixantron berechnet. Die nachfolgende Abbildung ist der o.g. Publikation entnommen.

Abbildung 5: Verteilung der NHL-Inzidenz nach Consensus Diagnose [15]

Table 3. Distribution of NHL Cases by the Consensus Diagnosis

Consensus Diagnosis	No. of Cases	% of Total Cases
Diffuse large B-cell	422	30.6
Follicular	304	22.1
Grade 1	131	9.5
Grade 2	85	6.2
Grade 3	88	6.4
Marginal zone B-cell, MALT	105	7.6
Peripheral T-cell	96	7.0
Medium-sized, mixed, and large	51	3.7
Angiocentric, nasal	19	1.4
Angioimmunoblastic	17	1.2
Intestinal	5	<1
Lymphoepithelioid	2	<1
Hepatosplenic	1	<1
Adult T-cell leukemia/lymphoma	1	<1
Small B-lymphocytic (CLL)	93	6.7
Mantle cell	83	6.0
Primary mediastinal large B-cell	33	2.4
Anaplastic large T/null-cell	33	2.4
High grade B-cell, Burkitt-like	29	2.1
Marginal zone B-cell, nodal	25	1.8
Precursor T-lymphoblastic	23	1.7
Lymphoplasmacytoid	16	1.2
Marginal zone B-cell, splenic	11	<1
Mycosis fungoides	11	<1
Burkitt's	10	<1
All other types	84	6.1

Abbreviation: CLL, chronic lymphocytic leukemia.

Die überwiegende Mehrheit mit 30,6% der aggressiven B-Zell-NHL ist als DLBCL klassifiziert. Es werden im Folgenden 10% aller folliculären Lymphome des Grad 3 eingerechnet, um die FL des Grad 3B abzubilden, die zu den aggressiven Tumoren zählen, für die jedoch Angaben zur Häufigkeit nicht vorliegen. Die Transformation von indolenten zu aggressiven Lymphomen tritt unter den folliculären Lymphomen mit ca. 3% pro Jahr bei einer Beobachtungszeit von zehn Jahren auf [23]. Daher werden 3% von 22,1% (Anteil der FL an der Gesamtzahl der NHL) in die Berechnung eingeschlossen.

Tabelle 3-13: Berechnung der Inzidenz in Deutschland

NHL Subtyp	Anteil NHL Subtyp (%)	Anzahl Personen
NHL gesamt [43]		14.300

FL Grad 3	6,4 (alle FL Grad 3) (Annahme 10% FL Grad 3B)	92
DLBCL	30,6	4376
FL (indolent transformiert)	3% aller FL (Anteil aller FL: 22,1%)	95
Anzahl der aggressiven B-Zell-NHL	DLBCL + FL Grad 3 + FL (indolent transformiert)	4562
Anzahl rezidierte/refraktäre aggressive B-Zell-NHL nach Erstlinientherapie	30 % der aggressiven NHL	1369
Anzahl rezidierte/refraktäre aggressive B-Zell-NHL nach Zweitlinientherapie	80% der Anzahl rezidierte/refraktäre aggressive B-Zell-NHL nach Erstlinientherapie (Annahme 20% Heilung in zweiter Linie)	1095

Da das Anwendungsgebiet von Pixantron die rezidierten oder refraktären B-Zell-NHL sind, muss von den 4562 an aggressiven B-Zell-NHL Neuerkrankten pro Jahr nur der Anteil als Zielpopulation definiert werden, dessen Erkrankung nach zwei Behandlungslinien rezidiert bzw. nicht auf Therapien anspricht. Es ist beschrieben, dass ein Anteil von ca. 30,6% aller DLBCL, bzw. 1/3 der aggressiven NHL, rezidiert oder sich als refraktär erweist [18; 24]. Daher wird hier angenommen, dass ein Anteil von 30% an rezidierten/refraktären Lymphomen nach Erstlinientherapie vorliegt, was 1369 Patienten pro Jahr entspricht. Es stehen keine Daten zur Verfügung, die eine genauere Abschätzung des Anteils an mehrfach rückfällig gewordenen Patienten erlauben. Daher wird angenommen, dass die Zweitlinientherapie bei 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.

Aus der in Tabelle 3-13 hervorgehenden Anzahl an Patienten mit rezidierten refraktären aggressiven B-Zell-NHL von 1369 und der deutschen Bevölkerung von 81,8 Mio. kann eine Inzidenzrate von 1,67 pro 100.000 Personen bestimmt werden.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Änderung der Prävalenz

Sowohl bei Frauen als auch bei Männern sind die Prävalenzen seit 1990 um etwa 50% bis 75% angestiegen (s. Tabelle 3-14). Den größten Anteil daran hatten die Altersgruppen mit der stärksten Bevölkerungszunahme. Dies sind vor allem Männer zwischen 60 und 79 Jahren. Für das Jahr 2010 errechnet sich eine 5-Jahres-Prävalenz von jeweils etwa 20.900 Frauen und 23.000 Männern. [7]

Tabelle 3-14: Prozentuale Veränderung der Prävalenzen und der Bevölkerungszahlen nach Geschlecht und Altersgruppen in Deutschland von 1990-2004 [7]

Alter in Jahren	1-Jahres-Prävalenz (%)	2-Jahres-Prävalenz (%)	3-Jahres-Prävalenz (%)	5-Jahres-Prävalenz (%)	10-Jahres-Prävalenz (%)	Bevölkerung (%)
Frauen						
0 - 49	-14	-7	-2	+10	+34	-1
50 - 59	+9	+16	+24	+40	+68	-5
60 - 69	+39	+49	+55	69	+101	+14
70 - 79	+48	+58	+65	+73	+79	+14
80 +	+53	+63	+72	+83	+86	+18
Gesamt	+28	+36	+42	+54	+75	+3
Männer						
0 - 49	+9	+15	+19	+30	+52	-1
50 - 59	+17	+22	+23	+26	+42	-7
60 - 69	+61	+73	+79	+86	+105	+45
70 - 79	+88	+101	+109	+114	+126	+61
80 +	+48	+58	+64	+67	+75	+16
Gesamt	+41	+48	+53	+59	+76	+5
+ Anstieg, - Abnahme						

Änderung der Inzidenz

Seit der Jahrtausendwende nahmen die Inzidenzraten geringfügig ab oder blieben unverändert. Die Zunahme der Erkrankungszahlen bis Ende der 1990er-Jahre und deutlich verbesserte Überlebensaussichten haben zusammen mit demografischen Effekten einen Anstieg der Zahl der Patientinnen und Patienten bewirkt, die wegen eines Non-Hodgkin Lymphoms in Behandlung sind. [7].

Genauere Angaben zum Anwendungsgebiet von Pixantron gehen aus den vorliegenden Daten nicht hervor, jedoch kann anhand der 1-Jahres-Prävalenz von 11.000 Personen (5.800 Männer und 5.200 Frauen, s. Tabelle 3-12) und der Inzidenz von 14.300 Personen angegeben werden, dass 3.300 Menschen innerhalb eines Jahres mit NHL sterben. Patienten mit indolenten Lymphomen haben im Mittel eine Überlebensrate von acht bis zehn Jahren. Hingegen haben Patienten mit aggressiven Lymphomen und mehreren Risikofaktoren, welche die Prognose negativ beeinflussen nur eine 5-Jahres-Überlebensrate von 26% [4]. Von den Teilnehmern der PIX301-Studie starben im ersten Jahr 60% der Patienten und innerhalb des zweiten Jahres war dieser Wert auf 74% angestiegen (s. Dossier Pixantron Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.1).

Es wird geschätzt, dass die vorhergehenden Behandlungen zukünftig erfolgreicher verlaufen und damit den Anteil der Patienten im Anwendungsgebiet von Pixantron eher senken. Das Therapieziel ist es, die Erstlinientherapie dahingehend zu verbessern, dass 90% der Patienten geheilt werden. Statt 30% der Patienten würden nur noch 10% einen Rückfall erleiden oder nicht auf die Therapie ansprechen.

Im Folgenden soll dargestellt werden, wie sich die Patientenzahlen bis 2017 entwickeln könnten. Ausgehend von den vorliegenden Zahlen und der Annahme, dass der Therapieerfolg von 90% in erster Linie erreicht wird, ergäbe sich für das Jahr 2017 eine Anzahl von 365 Neuerkrankungen im Anwendungsgebiet.

Tabelle 3-15: Hochrechnung für die Inzidenz in Deutschland im Jahr 2017 – Annahme 1

NHL Subtyp	Anteil NHL Subtyp (%)	Anzahl Personen
NHL gesamt [43]		14.300
FL Grad 3	6,4 (alle FL Grad 3) (Annahme 10% FL Grad 3B)	92
DLBCL	30,6	4376
FL (indolent transformiert)	3% aller FL (Anteil aller FL: 22,1%)	95
Anzahl der aggressiven B-Zell-NHL	DLBCL + FL Grad 3 + FL (indolent transformiert)	4562

Anzahl rezidierte/refraktäre aggressive B-Zell-NHL nach Erstlinientherapie	10 % der aggressiven NHL	456
Anzahl rezidierte/refraktäre aggressive B-Zell-NHL nach Zweitlinientherapie	80% der Anzahl rezidierte/refraktäre aggressive B-Zell-NHL nach Erstlinientherapie (Annahme 20% Heilung in zweiter Linie)	365
<i>Berechnung unter der Annahme, dass bis 2017 der Therapieerfolg der Erstlinientherapie auf 90% angestiegen ist.</i>		

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Die Behandlung mit Pixantron ist eine Therapie über bis zu sechs Zyklen á 28 Tage und zielt nicht auf die Heilung der Erkrankung ab, sondern verlangsamt den Verlauf. Die Pixantron-Therapie ist keine Dauermedikation. Daher und aufgrund der kurzen Überlebenszeit, die Patienten der Zielgruppe erwartet, kann zur Berechnung der Zielpopulation die Neuerkrankungsrate angegeben werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Pixantron	974*
<i>*Diese Zahl zeigt nur eine theoretische obere Schätzung der Patientenzahl.</i>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Anteil der gesetzlich krankenversicherten Patienten

Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit waren im Jahr 2011 69.637.277 Bürger in Deutschland gesetzlich krankenversichert [44]. Die Versichertenanzahl im privaten

Bereich (PKV) liegt nach aktuellem Geschäftsbericht des Verbands der privaten Krankenversicherung bei 8.949.500 Bürgern für das Jahr 2011 [45]. Aus der Anzahl an gesetzlich versicherten Bürgern (69.637.277) und privat versicherten Bürgern (8.949.500) ergibt sich eine Gesamtanzahl von privat und gesetzlich Versicherten in Deutschland von 78.586.777 Personen. D.h. im Jahr 2011 waren 89% der Versicherten in Deutschland gesetzlich krankenversichert. Für das Verhältnis zwischen privat und gesetzlich Versicherten bezüglich der ca. drei Mio. Einwohner in Deutschland, die nicht von den offiziellen Statistiken erfasst werden, wird ebenfalls dieser Prozentsatz angenommen.

In Tabelle 3-13 ist eine Anzahl von 1095 neu erkrankten Patienten im Anwendungsgebiet von Pixantron angegeben. Bezogen auf einen Anteil von 89% gesetzlich Versicherter ergibt sich eine Anzahl von 974 Patienten als GKV-Zielpopulation.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17: die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pixantron	erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapie-refraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen.	Nicht quantifizierbar	974*
<i>*Diese Zahl zeigt nur eine theoretische obere Schätzung der Patientenzahl.</i>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17: unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis der Inzidenzraten der Erkrankung des aggressiven mehrfach rezidierten refraktären B-Zell-NHL wurde eine Anzahl von 974 erwachsenen GKV-Patienten (Zielpopulation) ermittelt, bei welchen eine Behandlung mit Pixantron möglich ist. Die Prävalenz wurde nicht berücksichtigt da sich auf Grundlage der öffentlich zugänglichen Prävalenzzahlen die Situation des mehrfachen Rezidivs bzw. refraktären Lymphoms nicht abbilden lässt.

Die Daten – insbesondere aus den Subgruppenanalysen – der klinischen Studie mit hoher Ergebnissicherheit PIX301 zeigen, dass für diese Zielpopulation keine Unterschiede bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens zu erwarten sind.

Daher ist davon auszugehen, dass alle 974 GKV-Patienten bei einer Therapie mit Pixantron von dem Zusatznutzen (nicht quantifizierbar) profitieren.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Um den aktuellen medizinischen Kenntnisstand zu ermitteln, wurde sowohl eine systematische Leitlinienrecherche als auch eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Eine detaillierte Beschreibung findet sich in Abschnitt 3.1.3.

Ergänzt wurden die Recherchen durch Fachpublikationen zur Beschreibung der Erkrankung und des Krankheitsverlaufs. Diese wurden durch orientierende Recherchen und Internetsuchen identifiziert.

Der Zulassungsstatus von Arzneimitteln wurde anhand der Fachinformationen des jeweiligen Wirkstoffes ermittelt. Die Fachinformationen wurden über die Internetseite www.fachinfo.de heruntergeladen.

Für die Identifikation von Prävalenz- und Inzidenzdaten sowie für die zukünftige Entwicklung der Erkrankungshäufigkeit wurden die Internetseiten des Statistischen Bundesamtes, des Robert-Koch-Institutes (www.rki.de) konsultiert und die Literaturangaben der systematischen Recherchen sowie das Internet nach weiteren möglichen Quellen durchsucht. [46]

Die Berechnung des GKV-Versichertenanteils basiert auf Daten des BMG und des Verbands der Privaten Krankenversicherung die Gesamtpopulation wurde DESTATIS entnommen. [7; 44; 46]

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Steidl, C., Connors, J.M., & Gascoyne, R.D., 2011. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment. *Journal of Clinical Oncology*, 29 (14), 1812-1826.

2. National Institute for Clinical Excellence, 2003. *Rituximab for aggressive non-Hodgkin's lymphoma - Technology appraisal 65*.
3. National Cancer Institute, 2011. *Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ) - Treatment statement for health professionals*. [online] URL: <http://imsdd.meb.uni-bonn.de/cancer.gov/CDR0000062707.html>. Access: 22-6-2012
4. Knight, C., Hind, D., Brewer, N., & Abbott, V., 2004. Rituximab (MabThera) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 8 (37), iii-82.
5. Wake, B., Hyde, C., Bryan, S., Barton, P., Song, F., Fry-Smith, A., & Davenport, C., 2002. Rituximab as third-line treatment for refractory or recurrent Stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 6 (3), 1-85.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2009. *Non-Hodgkin-Lymphome - AWMF online Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/013, Entwicklungsstufe: 1 + IDA*.
7. Robert Koch-Institut, 2010. *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland*.
8. Zelenetz, A.D., Abramson, J.S., Advani, R.H., Andreadis, C.B., Byrd, J.C., Czuczman, M.S., Fayad, L., Forero, A., Glenn, M.J., Gockerman, J.P., Gordon, L.I., Harris, N.L., Hoppe, R.T., Horwitz, S.M., Kaminski, M.S., Kim, Y.H., LaCasce, A.S., Mughal, T.I., Nademanee, A., Porcu, P., Press, O., Prosnitz, L., Reddy, N., Smith, M.R., Sokol, L., Swinnen, L., Vose, J.M., Wierda, W.G., Yahalom, J., & Yunus, F., 2010. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-Hodgkin's lymphomas. *J.Natl.Compr.Canc.Netw.*, 8 (3), 288-334.
9. Manual Maligne Lymphome 2008. *Maligne Lymphome* Zuckschwerdt.
10. Lennert, K., Stein, H., & Kaiserling, E., 1975. Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata. *British Journal of Cancer*, 31 (Suppl 2), 29-43.
11. Jaffe, E.S., 2009. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology.Am.Soc.Hematol.Educ.Program*. 523-531.
12. World Health Organisation, 2011. *DIMDI - ICD-10-WHO Version 2011*. [online] URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/kodesuche/onlinefassungen/htmlamtl/>. Access: 5-9-2012
13. Carbone, P.P., Kaplan, H.S., Musshoff, K., Smithers, D.W., & Tubiana, M., 1971. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Research*, 31 (11), 1860-1861.
14. Shipp, M.A., 1994. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high-risk" disease? *Blood*, 83 (5), 1165-1173.

15. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project, 1997. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*, 89 (11), 3909-3918.
16. Jost, L., 2007. Relapsed large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 18 (Suppl 2), ii57-ii58.
17. Shipp, M.A., Anderson, J.R., Armitage, J.O., Bonadonna, G., & Brittinger, G., 1993. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *New England Journal of Medicine*, 329 (14), 987-994.
18. Friedberg, J.W., 2011. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology.Am.Soc.Hematol.Educ.Program.*, 2011 498-505.
19. Larouche, J.F., Berger, F., Chassagne-Clément, C., Ffrench, M., Callet-Bauchu, E., Sebban, C., Ghesquières, H., Broussais-Guillaumot, F., Salles, G., & Coiffier, B., 2010. Lymphoma recurrence 5 years or later following diffuse large B-cell lymphoma: clinical characteristics and outcome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28 (12), 2094-2100.
20. Gisselbrecht, C., Glass, B., Mounier, N., Singh, G.D., Linch, D.C., Trneny, M., Bosly, A., Ketterer, N., Shpilberg, O., Hagberg, H., Ma, D., Briere, J., Moskowitz, C.H., & Schmitz, N., 2010. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of Clinical Oncology*, 28 (27), 4184-4190.
21. European Medicines Agency, 2012. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*.
22. Pettengell, R., Coiffier, B., Narayanan, G., de Mendoza, F.H., Digumarti, R., Gomez, H., Zinzani, P.L., Schiller, G., Rizzieri, D., Boland, G., Cernohous, P., Wang, L., Kuepfer, C., Gorbachevsky, I., & Singer, J.W., 2012. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *The lancet oncology*, 13 (7), 696-706.
23. Wong, E. & Dickinson, M., 2012. Transformation in follicular lymphoma: biology, prognosis, and therapeutic options. *Curr.Oncol.Rep.*, 14 (5), 424-432.
24. 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.
25. Simon Kucher & Partners, 2012. *Befragung von Meinungsbildnern*.
26. Janssen Cilag GmbH, 2012. *Rote-Hand-Brief zu Caelyx vom 29.10.2012*.
27. Zhang, S., Liu, X., Bawa-Khalife, 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.

28. 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.
29. CTI Life Sciences Ltd, 2012. *Supplementary Data: Product Characteristics for Safety & Risk Evaluation*.
30. Steinherz, L.J., Steinherz, P.G., Tan, C.T., Heller, G., & Murphy, M.L., 1991. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA*, 266 (12), 1672-1677.
31. van Dalen, E.C., van der Pal, H.J., Bakker, P.J., Caron, H.N., & Kremer, L.C., 2004. Cumulative incidence and risk factors of mitoxantrone-induced cardiotoxicity in children: a systematic review. *European Journal of Cancer*, 40 (5), 643-652.
32. Bendalis, 2008. *Fachinformation Doxorubicin Bendalis*. [online] URL: www.fachinfo.de.
33. 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.
34. 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.
35. Lefrak, E.A., Pitha, J., Rosenheim, S., & Gottlieb, J.A., 1973. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*, 32 (2), 302-314.
36. Von Hoff, D.D., Layard, M.W., Basa, P., Davis, H.L., Jr., Von Hoff, A.L., Rozenzweig, M., & Muggia, F.M., 1979. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Annals of Internal Medicine*, 91 (5), 710-717.
37. Baxter Oncology, 2010. *Fachinformation Onkotrone*. [online] URL: www.fachinfo.de.
38. Oechsle, K. & Bokemeyer, C., 2004. Fortbildungsreihe Supportivtherapie, Folge 35 Kardiotoxizität und ihre therapeutischen Optionen. *Im Fokus Onkologie*, 10/2004
39. Food and Drug Administration, 2008. *FDA Alert [7/29/2008] Mitoxantrone Hydrochloride*.
40. European Society of Medical Oncology, 2012. ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 23 (Suppl 7), vii78-vii82.
41. Kantar Health, 2012. *Befragung*.
42. Bundessozialgericht, 1962. *BSG Urteil vom 29.05.1962, 6 RKA 24/59, Fundstellen: BSGE 17, 79 – 89, NJW 1963, 410-413 (Volltext mit aml. LS)*.

43. Robert Koch-Institut, 2012. *Krebs in Deutschland 2007/2008 8.Ausgabe*.
44. Bundesministerium für Gesundheit, 2012. *Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2011, Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13*.
45. Verband der Privaten Krankenversicherung, 2011. *Zahlenbericht der Privaten Krankenversicherung 2010/2011*.
46. Destatis Statistisches Bundesamt, 2012. *Bevölkerung Deutschland*. [online] URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Aktuell.html>. Access: 6-9-2012

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18: an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (s. Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs- dauer je Behandlung (Tage)
Pixantron	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B- Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien- Therapie	in Zyklen (28 Tage)	4	3
Ifosfamid*		in Zyklen (28 Tage)	3	2
Etoposid i.v.*		in Zyklen (28 Tage)	3	5
Etoposid oral*		in Zyklen (28 Tage)	3	21
Mitoxantron*		in Zyklen (21 Tage)	3	1
Rituximab		wöchentlich	4	1
Trofosfamid		kontinuierlich	1	63
Vinblastin		wöchentlich	9	1
Vincristin		wöchentlich	9	1
ACVBP (Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison + Methotrexat)		in Zyklen (21 Tage)	4	5
CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison)		in Zyklen (21 Tage)	4	1
CHASE (Cyclophosphamid, hochdosiertes Cytarabin, Dexamethason, Etoposid)		in Zyklen (21 Tage)	5	3
CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin,		in Zyklen (21 Tage)	6	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Prednisolon)			
CNOP (Cyclophosphamid, Mitoxantron, Vincristin, Prednison)	in Zyklen (21 Tage)	8	1
CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon)	in Zyklen (21 Tage)	8	1
EPOCH (Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin)	in Zyklen (21 Tage)	6	5
R-FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron, Rituximab)	in Zyklen (28 Tage)	4	3
IMVP (Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid + Mesna)	in Zyklen (21-28 Tage)	4	6
IVAD (Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin, Dexamethason, Mesna)	in Zyklen (21 Tage)	4	5
MACOP-B (Methotrexat, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Bleomycin, Leucovorin (Folinsäure))	12 Wochen	1	6
m-BACOD: (Methotrexat, Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Dexamethason, Leucovorin)	in Zyklen (21 Tage)	10	7
MINE: (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantrone, Etoposid)	in Zyklen (21-28 Tage)	6	3
Mitoxantron + Cytarabin	in Zyklen (21-28 Tage)	4	5
ProMACE CytaBOM (Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, Bleomycin, Vincristin, Methotrexat, Leucovorin (Folinsäure))	in Zyklen (21 Tage)	6	2
R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)	in Zyklen (21 Tage)	8	1

*Nicht als Monotherapie zugelassen.

Da es keine Standardtherapie und somit keinen anerkannten Behandlungsmodus gibt, wurde dieser und die Behandlungsdauer für jede Vergleichstherapie aus den bei NHL Patienten üblichen Regimen mit Informationen aus der Fachinformation oder anerkannten publizierten Kombinationsregimen oder aus den Daten der klinischen Zulassungsstudie PIX301 hergeleitet (s. unten).

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18: unter Nennung der verwendeten Quellen.

Aus den Ergebnissen der Leitlinienbetrachtung und Literaturrecherche ließ sich kein anerkannter Therapiestandard für die vom G-BA benannten möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapien für mehrfach rezidierte oder therapierefraktäre aggressive Non-Hodgkin B-Zell-Lymphome (B-Zell-NHL) herleiten (s. Abschnitt 3.1.2). Somit lässt sich auch kein anerkannter Behandlungsmodus für die vom G-BA benannten möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapien für mehrfach rezidierte oder therapierefraktäre aggressive B-Zell- NHL ableiten.

Für Rituximab Monotherapie wurde der Behandlungsmodus aus der Fachinformation für das Anwendungsgebiet rezidiertes/refraktäres folliculäres Lymphom entnommen.[1]

Für die weiteren Monotherapien, die als zweckmäßige Vergleichstherapien für mehrfach rezidierte oder therapierefraktäre Non-Hodgkin Lymphomen (NHL) vom G-BA genannt wurden (Trofosamid, Vinblastin, Vincristin), gibt es in den Fachinformationen keine Information zur Länge der Behandlung bei einer Monotherapie [2; 3; 4]. Auch aus den Ergebnissen der Leitlinienbetrachtung und Literaturrecherche (s. Abschnitt 3.1.2) ließ sich kein Behandlungsmodus ableiten, so dass die Anzahl der Behandlungen mittels der medianen Dauer der Monotherapien aus der Zulassungsstudie PIX301 geschätzt wurde (Drei Zyklen, Annahme: Ein Zyklus hat eine Länge von 21 Tagen).

Für die möglichen Kombinationstherapien, die als zweckmäßige Vergleichstherapien für mehrfach rezidierte oder therapierefraktäre Non-Hodgkin B-Zell-Lymphome (B-Zell-NHL) vom G-BA in Erwägung gezogen wurden, gibt es in den entsprechende Fachinformationen keine Information zur Länge der Behandlung bei der zu bewertenden Patientenpopulation. Aus diesem Grund wurde der Behandlungsmodus für jede Vergleichstherapie aus den bei NHL Patienten üblichen Regimen mit Informationen aus der Fachinformation oder anerkannten publizierten Kombinationsregimen abgeleitet. [1; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 16; 17; 18; 19; 20; 21; 22; 23; 24; 25; 26; 27; 28; 29; 30; 31; 32; 33; 34; 35]

Die weiteren Vergleichstherapien, die auch im Rahmen der Zulassungsstudie PIX301 im Vergleichsarm eingesetzt wurden (MEIR: Ifosamid, Etoposid i.v., Etoposid oral, Mitoxantron), haben zusätzlich verschiedene Indikationen und Dosierungen. Zusätzlich hat keine der Vergleichstherapien eine Zulassung zur Monotherapie im Anwendungsgebiet. Somit lässt sich auch kein Behandlungsschema aus den Fachinformationen für eingesetzte Therapien ableiten (für Indikationen und Dosierungen s. Fachinformationen Ifosamid, Etoposid i.v., Etoposid oral und Mitoxantron [6; 8; 15; 36]). Daher wurden der Behandlungsmodus und die Behandlungsdauer für jede relevante Vergleichstherapie aus den Daten der klinischen Zulassungsstudie PIX301 hergeleitet [37]. Für die durchschnittliche Behandlungsdauer zur Kostenberechnung wurde in diesem Dossier die durchschnittliche Behandlungsdauer aus der Zulassungsstudie PIX301 genutzt. Ein Grund hierfür ist, dass nur 28,6% in der Pixantron-Gruppe und 22,9% in der Vergleichsgruppe alle sechs geplanten Zyklen erhalten konnten und somit die durchschnittliche Behandlungsdauer in der klinischen Zulassungsstudie PIX301 als Abbild der zu erwartenden Behandlungsrealität gesehen wird und nicht die im Protokoll geplanten Behandlungsmodi. Ein weiterer Grund ist, wie oben beschrieben, dass es für dieses Anwendungsgebiet keinen anerkannten Therapiestandard gibt, so dass die Zulassungsstudie PIX301 als bestes Mittel zu Abschätzung geeignet ist. Die

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

mediane Behandlungsdauer für die Pixantron-Gruppe betrug in der Zulassungsstudie PIX301 vier Zyklen. Die mediane Behandlungsdauer für die Vergleichsgruppe in der Zulassungsstudie PIX301 betrug drei Zyklen, was drei Zyklen á 28 Tagen oder 21 Tagen entspricht. [37]

Behandlungsmodus Pixantron

Laut Produktinformation beträgt das Dosierungsschema drei Gaben pro vierwöchigem Zyklus und wird an Tag 1, 8 und 15 von bis zu sechs Zyklen verabreicht. Der Schätzer für den Zeitraum der durchschnittlichen Behandlungsdauer beträgt laut Schätzung aus der Zulassungsstudie PIX301, wie oben erwähnt 4 Zyklen je 3 Gaben. [37; 38]

Behandlungsmodus Rituximab

Laut Fachinformation beträgt das Dosierungsschema von Rituximab bei Monotherapie eine Gabe pro Woche für bis zu vier Wochen. Dieses Behandlungsschema wurde auch im Studienprotokoll der PIX301 Zulassungsstudie festgelegt. [1; 37, Amendment 5]

Behandlungsmodus Trofosfamid

Laut Fachinformation beträgt das Dosierungsschema von Trofosfamid bei Monotherapie drei Tabletten täglich. Da es in der Fachinformation und der medizinischen Fachliteratur keine Information zur Länge der Behandlung bei einer Monotherapie gibt, wird die Länge der Behandlungen mittels der medianen Dauer der Monotherapien aus dem Vergleichsarm der Zulassungsstudie PIX301 geschätzt. [2; 37]

Behandlungsmodus Vinblastin

Laut Fachinformation beträgt das Dosierungsschema von Vinblastin bei Monotherapie eine Gabe wöchentlich. Da es in der Fachinformation und der medizinischen Fachliteratur keine Information zur Länge der Behandlung bei einer Monotherapie gibt, wird die Länge der Behandlungen mittels der medianen Dauer der Monotherapien aus dem Vergleichsarm der Zulassungsstudie PIX301 geschätzt. [3; 37]

Behandlungsmodus Vincristin

Laut Fachinformation beträgt das Dosierungsschema von Vincristin bei Monotherapie eine Gabe wöchentlich. Da es in der Fachinformation und der medizinischen Fachliteratur keine Information zur Länge der Behandlung bei einer Monotherapie gibt, wird die Länge der Behandlungen mittels der medianen Dauer der Monotherapien aus dem Vergleichsarm der Zulassungsstudie PIX301 geschätzt. [4; 37]

Behandlungsmodus ACVBP (Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison + Methotrexat)

Die Kombinationstherapie ACVBP wird über fünf Behandlungstage von bis zu vier Zyklen verabreicht; die Zykluslänge beträgt drei Wochen (s. Tabelle 3-21). Das Dosierungsschema wurde aus Tilly et al. 2003 übernommen. [33]

Behandlungsmodus CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison)

Die Kombinationstherapie CEOP wird an Tag 1 jedes dreiwöchigen Zyklus verabreicht (s. Tabelle 3-21). Da es keine Angabe über die Anzahl der Zyklen gab, wurde eine Behandlungsdauer von vier Zyklen angenommen, was der geringsten Anzahl von Zyklen für Kombinationsschemata in diesem Anwendungsgebiet entspricht. Das Dosierungsschema wurde aus Economopoulos et al. 2002 übernommen. [22]

Behandlungsmodus CHASE (Cyclophosphamid, hochdosiertes Cytarabin, Dexamethason, Etoposid)

Die Kombinationstherapie CHASE wird über drei Behandlungstage von bis zu fünf Zyklen verabreicht; die Zykluslänge beträgt drei Wochen (s. Tabelle 3-21). Das Dosierungsschema wurde aus Ogura et al. 2003 übernommen. [29]

Behandlungsmodus CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)

Die Kombinationstherapie CHOP wird über einen Behandlungstag von bis zu sechs Zyklen verabreicht; die Zykluslänge beträgt drei Wochen (s. Tabelle 3-21). Das Dosierungsschema wurde aus Feugier et al. 2005 übernommen. [24]

Behandlungsmodus CNOP (Cyclophosphamid, Mitoxantron, Vincristin, Prednison)

Die Kombinationstherapie CNOP wird über einen Behandlungstag von bis zu acht Zyklen verabreicht; die Zykluslänge beträgt drei Wochen (s. Tabelle 3-21). Das Dosierungsschema wurde aus Ösby et al. 2003 übernommen. [30]

Behandlungsmodus CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon)

Die Kombinationstherapie CVP wird über einen Behandlungstag von bis zu acht Zyklen verabreicht; die Zykluslänge beträgt drei Wochen (s. Tabelle 3-21) verabreicht. Das Dosierungsschema wurde aus Marcus et al. 2005 übernommen. [28]

Behandlungsmodus EPOCH (Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin)

Die Kombinationstherapie EPOCH wird über fünf Behandlungstage für sechs bis acht Zyklen verabreicht; die Zykluslänge beträgt drei Wochen. Für die Berechnungen im Dossier wurde von sechs Zyklen ausgegangen (s. Tabelle 3-21). Das Dosierungsschema wurde aus Wilson et al. 1993 übernommen. [35]

Behandlungsmodus R-FCM: Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron, Rituximab

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Die Kombinationstherapie R-FCM wird über drei Behandlungstage von bis zu vier Zyklen verabreicht; die Zykluslänge beträgt vier Wochen (s. Tabelle 3-21). Das Dosierungsschema wurde aus dem Beschluss des G-BA über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use entnommen. [25]

Behandlungsmodus IMVP (Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid + Mesna)

Die Kombinationstherapie IMVP wird über sechs Behandlungstage jedes drei- bis vierwöchigen Zyklus verabreicht (s. Tabelle 3-21). Da es keine Angabe über die Anzahl der Zyklen gab, wurde eine Behandlungsdauer von vier Zyklen angenommen, was der geringsten Anzahl von Zyklen für Kombinationsschemata in diesem Anwendungsgebiet entspricht. Das Dosierungsschema wurde aus Aurer et al. 2002 übernommen. [20]

Behandlungsmodus IVAD (Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin, Dexamethason + Mesna)

Die Kombinationstherapie IVAD wird über fünf Behandlungstage von bis zu vier Zyklen verabreicht; die Zykluslänge beträgt drei Wochen (s. Tabelle 3-21). Das Dosierungsschema wurde aus Schütt et al. 2007 übernommen. [32]

Behandlungsmodus MACOP-B (Methotrexat, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Bleomycin, Leucovorin (Folinsäure))

Die Kombinationstherapie MACOP-B wird über sechs Behandlungstage während eines einmaligen zwölfwöchigen Zyklus verabreicht (s. Tabelle 3-21). Das Dosierungsschema wurde aus Joensuu et al. 1992 übernommen. [27]

Behandlungsmodus m-BACOD: (Methotrexat, Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Dexamethason, Leucovorin)

Die Kombinationstherapie m-BACOD wird über sieben Behandlungstage von bis zu zehn Zyklen verabreicht; die Zykluslänge beträgt drei Wochen (s. Tabelle 3-21). Das Dosierungsschema wurde aus Canellos et al. 1987 übernommen. [21]

Behandlungsmodus MINE: (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantrone, Etoposid)

Die Kombinationstherapie MINE wird über drei Behandlungstage von bis zu sechs Zyklen verabreicht; die Zykluslänge ist abhängig vom individuellen Zustand des Patienten und beträgt drei bis vier Wochen (s. Tabelle 3-21). Das Dosierungsschema wurde aus Rodriguez et al. 1995 übernommen. [31]

Behandlungsmodus Mitoxantron + Cytarabin

Die Kombinationstherapie Mitoxantron + Cytarabin wird über fünf Behandlungstage verabreicht (s. Tabelle 3-21). Da es keine Angabe über die Länge und die Anzahl der Zyklen gab, wurde eine Behandlungsdauer von vier Zyklen angenommen, was der geringsten Anzahl von Zyklen für Kombinationsschemata in diesem Anwendungsgebiet entspricht. Die

Zykluslänge wurde mit drei bis vier Wochen angenommen. Das Dosierungsschema wurde aus Wang et al. 1997 übernommen. [34]

Behandlungsmodus ProMACE CytaBOM (Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, Bleomycin, Vincristin, Methotrexat, Leucovorin (Folinsäure))

Die Kombinationstherapie ProMACE CytaBOM wird über acht Behandlungstage von bis zu sechs Zyklen verabreicht; die Zykluslänge beträgt drei Wochen (s. Tabelle 3-21). Das Dosierungsschema wurde aus Federico et al. 1998 übernommen. [23]

Behandlungsmodus R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)

Die Kombinationstherapie R-CHOP wird über einen Behandlungstag von bis zu acht Zyklen verabreicht; die Zykluslänge beträgt drei Wochen (s. Tabelle 3-21). Das Dosierungsschema wurde aus Habermann et al. 2006 übernommen. [26]

Behandlungsmodus Ifosfamid

Laut Studienprotokoll beträgt das Dosierungsschema von Ifosfamid zwei Gaben pro vierwöchigem Zyklus und wird an Tag 1 und 2 von bis zu sechs Zyklen verabreicht. Der Schätzer für den Zeitraum der durchschnittlichen Behandlungsdauer beträgt laut Schätzung aus der Zulassungsstudie PIX301, wie oben erwähnt drei Zyklen, was drei Zyklen von 28 Tagen je zwei Gaben entspricht [37, Amendement 5]

Behandlungsmodus Etoposid i.v.

Laut Studienprotokoll beträgt das Dosierungsschema von Etoposid i.v. fünf Gaben pro vierwöchigem Zyklus und wird an Tag 1, 2, 3, 4 und 5 von bis zu sechs Zyklen verabreicht. Der Schätzer für den Zeitraum der durchschnittlichen Behandlungsdauer beträgt laut Schätzung aus der Zulassungsstudie PIX301, wie oben erwähnt drei Zyklen, was drei Zyklen von 28 Tagen je fünf Gaben entspricht [37, Amendement 5]

Behandlungsmodus Etoposid oral

Laut Studienprotokoll beträgt das Dosierungsschema von Etoposid oral eine Gabe täglich für 21 Tage pro vierwöchigem Zyklus und wird an Tag 1 bis 21 von bis zu sechs Zyklen verabreicht. Der Schätzer für den Zeitraum der durchschnittlichen Behandlungsdauer beträgt laut Schätzung aus der Zulassungsstudie PIX301, wie oben erwähnt drei Zyklen, was drei Zyklen von 28 Tagen je 21 Gaben entspricht [37, Amendement 5]

Behandlungsmodus Mitoxantron

Laut Studienprotokoll beträgt das Dosierungsschema von Mitoxantron eine Gabe pro dreiwöchigem Zyklus und wird an Tag 1 von bis zu sechs Zyklen verabreicht. Der Schätzer für den Zeitraum der durchschnittlichen Behandlungsdauer beträgt laut Schätzung aus der

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Zulassungsstudie PIX301, wie oben erwähnt drei Zyklen, was drei Zyklen von 21 Tagen je einer Gabe entspricht [37, Amendment 5]

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19: die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (s. Tabelle 3-18:). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Pixantron	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	12
<i>Ifosfamid*</i>		6
<i>Etoposid i.v.*</i>		15
<i>Etoposid oral*</i>		63
<i>Mitoxantron*</i>		3
Rituximab		4
Trofosfamid		63
Vinblastin		9
Vincristin		9
ACVBP (Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison + Methotrexat)		8
Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison)		4
CHASE (Cyclophosphamid, hochdosiertes Cytarabin, Dexamethason, Etoposid)		15
CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)		6
CNOP (Cyclophosphamid, Mitoxantron, Vincristin, Prednison)		8
CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon)		8
EPOCH (Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin)		30
R-FCM: Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron, Rituximab	12	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

IMVP (Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid + Mesna)	24
IVAD (Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin, Dexamethason + Mesna)	20
MACOP-B (Methotrexat, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Bleomycin, Leucovorin (Folinsäure))	6
m-BACOD: (Methotrexat, Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Dexamethason, Leucovorin)	70
MINE: (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantrone, Etoposid)	18
Mitoxantron + Cytarabin	20
ProMACE CytaBOM (Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, Bleomycin, Vincristin, Methotrexat, Leucovorin (Folinsäure))	12
R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)	8
*Nicht als Monotherapie zugelassen. Vergleichstherapie aus der klinischen Studie PIX301.	

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20: den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in mg (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (mg pro Patient und Jahr; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Pixantron	1.134mg
<i>Ifosfamid*</i>	34.020mg
<i>Etoposid i.v.*</i>	2.835mg
<i>Etoposid oral*</i>	6.300mg
<i>Mitoxantron*</i>	79mg
Rituximab	2.835mg
Trofosfamid	9.450mg
Vinblastin	85mg
Vincristin	18mg
ACVBP (Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison + Methotrexat)	Doxorubicin 567mg Cyclophosphamid 9.072mg Vindesin 32mg Bleomycin 80mg Prednison 2.400mg Methotrexat 113mg
CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison)	Cyclophosphamid 7.560mg Etoposid 529mg Vincristin 8mg Prednison 1.680mg
CHASE (Cyclophosphamid, hochdosiertes Cytarabin, Dexamethason, Etoposid)	Cyclophosphamid 11.340mg Cytarabin 37.800mg Dexamehtason 1.134mg Etoposid 2.835mg
CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)	Cyclophosphamid 8.505mg Doxorubicin 567mg Vincristin 12mg Prednison 3.000mg
CNOP (Cyclophosphamid, Mitoxantron, Vincristin, Prednison)	Cyclophosphamid 11.340mg Mitoxantron 151mg Vincristin 21mg Prednison 4.000mg
CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon)	Cyclophosphamid 11.340mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	Vincristin 16mg Prednison 3.200mg
EPOCH (Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin)	Etoposid 2.268mg Prednison 3.600mg Vincristin 18mg Cyclophosphamid 8.505mg Doxorubicin 454mg
R-FCM: Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron, Rituximab	Fludarabin 567mg Cyclophosphamid 4.536mg Mitoxantron 60,48mg Rituximab:2.835mg
IMVP (Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid + Mesna)	Ifosfamid 37.800mg Methotrexat 454mg Etoposid 2.268mg Mesna 28.350mg
IVAD (Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin, Dexamethason + Mesna)	Ifosfamid 56.700mg Etoposid 3.780mg Cytarabin 3.780mg Dexamethason 800mg Mesna 56.700mg
MACOP-B (Methotrexat, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Bleomycin, Leucovorin (Folinsäure))	Methotrexat 2.268mg Doxorubicin 567mg Cyclophosphamid 3.969mg Vincristin 16mg Prednison 6.300mg Bleomycin 57mg Leucovorin 360mg
m-BACOD: (Methotrexat, Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Dexamethason, Leucovorin)	Methotrexat 7.560mg Bleomycin 76mg Doxorubicin 851mg Cyclophosphamid 11.340mg Vincristin 19mg Dexamethason 567mg Leucovorin 2400mg
MINE: (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantrone, Etoposid)	Mesna i.v 45.247mg Mesna oral 10.800mg Ifosfamid 45.247mg Mitoxantron 91mg Etoposid 2.211mg
Mitoxantron + Cytarabin	Mitoxantron 227mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	Cytarabin 181.400mg
ProMACE CytaBOM (Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, Bleomycin, Vincristin, Methotrexat, Leucovorin (Folinsäure))	Prednison 10.080mg Doxorubicin 340mg Cyclophosphamid 7.371mg Etoposid 1.361mg Cytarabin 3.402mg Bleomycin 57mg Vincristin 12mg Methotrexat 1.361mg Leucovorin 900mg
R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)	Rituximab 5.670mg Cyclophosphamid 11.340mg Doxorubicin 756mg Vincristin 16mg Prednison 8.000mg
*Nicht als Monotherapie zugelassen. Vergleichstherapie aus der klinischen Studie PIX301.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20: unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Jahresdurchschnittsverbrauch für Pixantron

Pixantron ist im ATC-Index (amtliche deutsche Fassung 2012) noch nicht aufgeführt [39]. Es liegt keine DDD vor.

Daher wird der Jahresdurchschnittsverbrauch von Pixantron anhand des im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaßes bestimmt (s.u.).

Jahresdurchschnittsverbrauch für Vergleichstherapien

Für Vindesin, Trofosfamid, Cytarabin, Dexamethason, Cyclophosphamid, Mesna i.v und oral und Prednison sind im ATC-Index (amtliche deutsche Fassung 2012) keine Angaben zur DDD [39]. Daher wird der Jahresdurchschnittsverbrauch von diesen Wirkstoffen anhand des im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaßes bestimmt (s.u.).

Für Ifosfamid ist im ATC-Index (amtliche deutsche Fassung 2012) eine DDD von 0,79mg zur parenteralen Verabreichung angegeben [39].

Für Etoposid i.v.ist im ATC-Index (amtliche deutsche Fassung 2012) eine DDD von 25mg zur parenteralen Verabreichung angegeben. Für Etoposid oral ist im ATC-Index (amtliche deutsche Fassung 2012) eine DDD von 50mg zur oralen Verabreichung angegeben [39].

Für Mitoxantron ist im ATC-Index (amtliche deutsche Fassung 2012) eine DDD von 10mg zur parenteralen Verabreichung angegeben [39].

Für Rituximab ist im ATC-Index (amtliche deutsche Fassung 2012) eine DDD von 32mg zur parenteralen Verabreichung angegeben [39].

Für Methotrexat ist im ATC-Index (amtliche deutsche Fassung 2012) eine DDD von 1 Applikationsform als Standarddosis zur parenteralen Verabreichung angegeben [39].

Für Fludarabin ist im ATC-Index (amtliche deutsche Fassung 2012) eine DDD von 8mg zur parenteralen Verabreichung angegeben [39].

Für Vinblastin ist im ATC-Index (amtliche deutsche Fassung 2012) eine DDD von 11,61mg zur parenteralen Verabreichung angegeben [39].

Für Vincristin ist im ATC-Index (amtliche deutsche Fassung 2012) eine DDD von 0,36mg zur parenteralen Verabreichung angegeben [39].

Für Bleomycin ist im ATC-Index (amtliche deutsche Fassung 2012) eine DDD von 3mg zur parenteralen Verabreichung angegeben [39].

Für Doxorubicin ist im ATC-Index (amtliche deutsche Fassung 2012) eine DDD von 5mg zur parenteralen Verabreichung angegeben [39].

Für Leucovorin/Calciumfolinat ist im ATC-Index (amtliche deutsche Fassung 2012) eine DDD von 60mg zur parenteralen Verabreichung angegeben [39].

Obwohl für diese Vergleichstherapien laut Wissenschaftlichem Institut der AOK (WiDO) 2011 DDDs vorliegen, ist eine Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient als DDD im Rahmen dieses Dokuments nicht zweckmäßig, da die DDD laut Definition eine „angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen“ ist. Laut Aussage des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) „ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis eines Arzneimittels wiedergibt. Die Dosierungen für einen bestimmten Patienten oder eine Patientengruppe können sich in Abhängigkeit von individuellen Gegebenheiten wie Körpergewicht und Alter oder pharmakokinetischen Faktoren von der DDD unterscheiden“ [40].

Da alle Vergleichstherapien zusätzlich verschiedene Indikationen und Dosierungen haben, kann der Jahresdurchschnittsverbrauch nicht korrekt auf Basis einer DDD, wenn dieser vorhanden ist, dargestellt werden (für Indikationen und Dosierungen s. Fachinformationen).

Daher wird der Jahresdurchschnittsverbrauch aller Vergleichstherapien anhand des im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaßes bestimmt.

Im Anwendungsgebiet gebräuchliches Verbrauchsmaß

Im Rahmen dieses Dokuments wird daher das gebräuchliche Verbrauchsmaß „Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche“ für die zweckmäßige Vergleichstherapie verwendet. Die Dosierungen wurden der Zulassungsstudie PIX301 entnommen. Somit beziehen sich die Argumentation für den (Zusatz-)Nutzen und die der Kosten auf die gleiche Datenbasis.

Pixantron wird in einer Dosis von 50mg Pixantronbase pro m² pro Tag verabreicht [38]. Das Dosierungsschema beträgt laut Produktinformation drei Gaben pro vierwöchigem Zyklus. Der Schätzer für den Zeitraum der durchschnittlichen Behandlungsdauer beträgt, wie oben beschrieben vier Zyklen [37].

In der Studie PIX301 wird Ifosfamid in einer Dosis von 3000mg pro m² Körperoberfläche zweimal alle vier Wochen verabreicht. Der Schätzer für den Zeitraum der durchschnittlichen Behandlungsdauer beträgt, wie oben beschrieben drei Zyklen, was drei Zyklen von 28 Tagen je zwei Gaben entspricht [37].

In der Studie PIX301 wird Etoposid i.v. in einer Dosis von 100mg pro m² Körperoberfläche einmal alle vier Wochen verabreicht. Der Schätzer für den Zeitraum der durchschnittlichen Behandlungsdauer beträgt, wie oben beschrieben drei Zyklen, was drei Zyklen von 28 Tagen je fünf Gaben entspricht [37]. Etoposid oral wird in der PIX301 Studie in einer Dosis von 50mg pro m² Körperoberfläche täglich für 21 Tage alle vier Wochen verabreicht. Der Schätzer für den Zeitraum der durchschnittlichen Behandlungsdauer beträgt, wie oben beschrieben drei Zyklen, was drei Zyklen von 28 Tagen je 21 Gaben entspricht [37].

In der Studie PIX301 wird Mitoxantron in einer Dosis von 14mg pro m² Körperoberfläche einmal alle drei Wochen verabreicht. Der Schätzer für den Zeitraum der durchschnittlichen Behandlungsdauer beträgt, wie oben beschrieben drei, was drei Zyklen von 28 Tagen je einer Gabe entspricht [37].

Rituximab wird als Monotherapie mit einer Dosis von 375mg pro m² Körperoberfläche einmal pro Woche verabreicht. Die Behandlungsdauer beträgt gemäß Fachinformation (und PIX301 Studienprotokoll) vier Wochen, was vier Gaben entspricht. [1; 37, Amendement 5]

Für die weiteren Monotherapien, die als zweckmäßigen Vergleichstherapien für mehrfach rezidierte oder therapierefraktäre Non-Hodgkin B-Zell-Lymphomen (B-Zell-NHL) vom G-BA genannt wurden (Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin), wurden die Dosierungsangaben der Fachinformationen bei einer Monotherapie entnommen [2; 3; 4]. Trofosfamid wird laut Fachinformation als Monotherapie mit einer Dosis von dreimal 50mg täglich als Manteltablette verabreicht. Vinblastin wird laut Fachinformation als Monotherapie mit einer durchschnittlichen Dosis von 4-6mg pro m² Körperoberfläche einmal pro Woche verabreicht (Annahme bei der Kostenberechnung: 5mg pro m² Körperoberfläche). Vincristin wird laut Fachinformation als Monotherapie mit einer Dosis von 1,4mg pro m² Körperoberfläche, aber maximal 2mg pro m² Körperoberfläche einmal pro Woche verabreicht.

Für die möglichen Kombinationstherapien, die als zweckmäßige Vergleichstherapien für mehrfach rezidierte oder therapierefraktäre B-Zell-NHL vom G-BA in Erwägung gezogen wurden, gibt es in den entsprechenden Fachinformationen keine ausreichenden Informationen

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

zur Dosierung bei einer Kombinationstherapie. Aus diesem Grund wurde die Dosierung für jede Vergleichstherapie aus den bei NHL Patienten üblichen Regimen aus Publikationen von anerkannten Kombinationsregimen abgeleitet (s. Tabelle 3-21). [1; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 13; 14; 15; 16; 17; 18; 19; 20; 21; 22; 23; 24; 25; 26; 27; 28; 29; 30; 31; 32; 33; 34; 35; 41]

Tabelle 3-21: Dosierungsschemata Kombinationsregime

Therapieschema	mg/m ²	Gaben pro Zyklus
ACVBP		
Doxorubicin	75	1
Cyclophosphamid	1200	1
Vindesin	2	2
Bleomycin	NA	2
Prednison oral	60	5
Methotrexat	15	1
CEOP		
Cyclophosphamid	1000	1
Etoposid	70	1
Vincristin	NA	1
Prednison oral	NA	7
CHASE		
Cyclophosphamid	1200	1
Hochdosiertes Cytarabin	2000	2
Dexamethason	40	3
Etoposid	100	3
CHOP		
Cyclophosphamid	750	1
Doxorubicin	50	1
Prednison oral	NA	5
Vincristin	1,4	1
CNOP		
Cyclophosphamid	750	1
Mitoxantron	10	1
Vincristin	1,4	1
Prednison oral	50	5
CVP		
Cyclophosphamid	750	1
Vincristin	1,4	1
Prednison oral	40	5
EPOCH		
Etoposid	50	4
Prednison oral	60	5
Vincristin	0,4	4
Cyclophosphamid	750	1
Doxorubicin	10	4
R-FCM		

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Fludarabin	25	3
Cyclophosphamid	200	3
Mitoxantron	8	1
Rituximab	375	1
IMVP		
Ifosfamid	1000	5
Methotrexat	30	2
Etoposid	100	3
Mesna	750	5
IVAD		
Ifosfamid	1500	5
Etoposid	100	5
Cytarabin	100	5
Dexamethason	NA	5
Mesna	1500	5
MACOP-B		
Methotrexat	400	3
Doxorubicin	50	6
Cyclophosphamid	350	6
Vincristin	1,4	6
Prednison orally	75	84
Bleomycin	10	3
Leucovorin oral	NA	3
m-BACOD		
Methotrexat	200	2
Bleomycin	4	1
Doxorubicin	45	1
Cyclophosphamid	600	1
Vincristin	1	1
Dexamethason	6	5
Leucovorin oral	10	8
MINE		
Mesna i.v	1330	3
Mesna oral	NA	3
Ifosfamid	1330	3
Mitoxantron	8	1
Etoposid	65	3
Mitoxantron + Cytarabin		
Mitoxantron	6	5
Cytarabin	6	4
ProMACE CytaBOM		
Prednison oral	60	14
Doxorubicin	30	1
Cyclophosphamid	650	1
Etoposid	120	1

Cytarabin	300	1
Bleomycin	5	1
Vincristin	1,4	1
Methotrexat	120	1
Leucovorin oral	10	5
R-CHOP		
Rituximab	375	1
Cyclophosphamid	750	1
Doxorubicin	50	1
Vincristin	1,4	1
Prednison oral	100	5

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs unter Verwendung der Daten eines „Durchschnittspatienten“ auf Basis der Destatis Mikrozensus-Daten bietet bestmögliche Genauigkeit [42]. Der Durchschnittspatient wurde mit einer Körpergröße von 172cm und einem Körpergewicht von 75,6kg definiert. Diese Werte entsprechen dem durchschnittlichen deutschen Bundesbürger laut Destatis Mikrozensus-Daten [42]. Die entsprechende Körperoberfläche (KOF) in Quadratmeter (m²) berechnet sich aus der Formel von Dubois & Dubois [43].

In diesem Fall: $O = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 71,84$ (O = Oberfläche, G = Gewicht, H = Körpergröße);
 $O = 1,8858025$ (gerundet auf zwei Nachkommastellen = 1,89 m² KOF).

3.3.3 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (s. Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Pixantron	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	3	12
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	3	12
		Blutbild	1 (vor Beginn jedes 4 Wochen Zyklus)	4
		Serumspiegel von Gesamtbilirubin und Gesamtkreatinin	1 (vor Beginn der Erstbehandlung)	1
		Kontrolle Herzfunktion	1-2 (vor Beginn der Erstbehandlung und in regelmäßigen Abständen)	5
Ifosfamid*	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	2	6
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	2	6
		Blutbild	1 (vor Beginn jedes 4 Wochen Zyklus)	3
		Prophylaxe mit Mesna	1 (während jeder Behandlung mit Ifosfamid jedes 4 Wochen Zyklus)	3

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Kontrolle Nierenfunktion	1 (regelmäßig während jedes 4 Wochen Zyklus)	3
		Kontrolle Urinstatus	1 (regelmäßig während jedes 4 Wochen Zyklus)	3
		Sedimentkontrolle	1 (regelmäßig während jedes 4 Wochen Zyklus)	3
Etoposid i.v.*	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	5	15
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	5	15
		Blutbild	1 (vor Beginn jedes 4 Wochen Zyklus)	3
		Kontrolle Nierenfunktion	1 (vor Beginn jedes 4 Wochen Zyklus)	3
		Kontrolle Leberfunktion	1 (regelmäßig während jedes 4 Wochen Zyklus)	3
Etoposid oral*	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen (zu Beginn jedes Zyklus)	1	3
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen) (zu Beginn jedes Zyklus)	1	3
		Blutbild	2 (vor Beginn und während jedes 4 Wochen Zyklus)	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Kontrolle Nierenfunktion	2 (vor Beginn und während jedes 4 Wochen Zyklus)	6
		Kontrolle Leberfunktion	2 (vor Beginn und während jedes 4 Wochen Zyklus)	6
		Neurologische Untersuchung (wird pauschal abgerechnet)	2 (vor Beginn und während jedes 4 Wochen Zyklus)	6
		Hämatologische Kontrolle des Knochenmarks	1 (vor jedem 4 Wochen Zyklus)	3
Mitoxantron*	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	1	3
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	1	3
		Serumspiegel von Gesamtbilirubin	1 (vor Beginn der Behandlung)	1
		Blutbild	2 (vor Beginn und während jedes 3 Wochen Zyklus)	6
		Kontrolle Herzfunktion	2 (in regelmäßigen Abständen jedes 3 Wochen Zyklus)	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Rituximab	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	1	4
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	1	4
		Prämedikation mit einem Antipyretikum und einem Antihistaminikum (Paracetamol und Diphenhydramin)	1 (vor jeder Behandlung)	4
		Blutbild	1 (vor jeder Behandlung)	4
		Neurologische Untersuchung (wird pauschal abgerechnet)	1 (vor jeder Behandlung)	4
		Hepatitisserologie	1 (vor Beginn der Erstbehandlung)	1
		Kontrolle Herzfunktion	2 (in regelmäßigen Abständen während Behandlung)	8
Trofosamid	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen (zu Beginn jeder Woche)	1	9
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen) (zu Beginn jeder Woche)	1	9
		Kontrolle Nierenfunktion	1 (vor Beginn der Behandlung)	1
		Kontrolle Leberfunktion	1 (vor Beginn der Behandlung)	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Blutbild	1 (regelmäßig während der Behandlung)	9
		Sedimentkontrolle	1 (regelmäßig während der Behandlung)	9
Vinblastin	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	1	9
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	1	9
		Neurologische Untersuchung (wird pauschal abgerechnet)	1 (engmaschige Überwachung)	9
		Blutbild	1 (engmaschige Überwachung)	9
		Kontrolle Harnsäure	1 (engmaschige Überwachung)	9
		Serumspiegel von Gesamtbilirubin	1 (vor Beginn der Erstbehandlung)	1
Vincristin	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologe/Onkologen	1	9
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologe/Onkologen)	1	9
		Serumspiegel von Gesamtbilirubin	1 (vor Beginn der Erstbehandlung)	1
		Blutbild	1 (vor und nach jeder Dosis)	18
ACVBP (Doxorubicin, Cyclophosphamid,	Erwachsene Patienten mit mehrfach	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	2	8

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Vindesin, Bleomycin, Prednison + Methotrexat	rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	2	8
		Kontrolle Leberfunktion	1-2 (vor und während der Behandlung)	5
		Untersuchung Kreatinin-Clearance	1 (vor Beginn der Behandlung)	1
		Untersuchung Lungenfunktion (wird pauschal abgerechnet)	1-2 (vor, während Behandlung und 6 Wochen nach Therapieende 1x)	6
		Röntgenuntersuchung Lunge und Thorax	1-2 (vor, während Behandlung und 6 Wochen nach Therapieende 1x)	6
		CT-Untersuchung des Thorax	1 (während Behandlung und 6 Wochen nach Therapieende 1x)	5
		Kontrolle Herzfunktion	1-2 (vor und während der Behandlung)	5
		Blutbild	3-4 (vor Therapiebeginn und wöchentlich)	13
		Kontrolle LDH	1-2 (vor und während der Behandlung)	5
		Kontrolle Harnsäure	1-2 (vor und während der Behandlung)	5
		Sedimentkontrolle	1 (regelmäßig während der Behandlung)	4
		Hepatitisserologie	1 (vor Beginn der Erstbehandlung)	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Methotrexat Serumspiegel	1 (regelmäßig während der Behandlung)	4
		Kontrolle Nierenfunktion	1 (regelmäßig während jedes Zyklus)	4
		Kontrolle Urinstatus	1 (regelmäßig während jedes Zyklus)	4
Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison)	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	1	4
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	1	4
		Untersuchung Kreatinin-Clearance	1 (vor Beginn der Behandlung)	1
		Sedimentkontrolle	1 (regelmäßig während der Behandlung)	4
		Blutbild	2 (vor und nach jeder Dosis)	8
		Kontrolle Nierenfunktion	1 (vor Beginn jedes 3 Wochen Zyklus)	4
		Kontrolle Leberfunktion	1 (regelmäßig während jedes 3 Wochen Zyklus)	4
		Serumspiegel von Gesamtbilirubin	1 (vor Beginn der Erstbehandlung)	1
CHASE (Cyclophosphamid, hochdosiertes Cytarabin, Dexamethason, Etoposid)	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	3	15
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	3	15

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Untersuchung Kreatinin-Clearance	1 (vor Beginn der Behandlung)	1
		Sedimentkontrolle	1 (regelmäßig während der Behandlung)	5
		Blutbild	2 (vor Beginn jedes Zyklus und regelmäßig)	10
		Kontrolle Nierenfunktion	2 (vor Beginn jedes Zyklus und regelmäßig)	10
		Kontrolle Leberfunktion	1 (regelmäßig während jedes 3 Wochen Zyklus)	5
		Kontrolle Harnsäure	1 (regelmäßig während jedes 3 Wochen Zyklus)	5
CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	1	6
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	1	6
		Untersuchung Kreatinin-Clearance	1 (vor Beginn der Behandlung)	1
		Sedimentkontrolle	1 (regelmäßig während der Behandlung)	6
		Röntgenuntersuchung Lunge und Thorax	1-2 (vor und während der Behandlung)	7
		Kontrolle Herzfunktion	1-2 (vor und während der Behandlung)	7

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Blutbild	3 (vor und nach jeder Dosis; regelmäßig während jedes 3 Wochen Zyklus)	18
		Kontrolle Harnsäure	1-2 (vor und während der Behandlung)	7
		Kontrolle LDH	1-2 (vor und während der Behandlung)	7
		Kontrolle Leberfunktion	1-2 (vor und während der Behandlung)	7
CNOP (Cyclophosphamid, Mitoxantron, Vincristin, Prednison)	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	1	8
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	1	8
		Sedimentkontrolle	1 (regelmäßig während der Behandlung)	8
		Blutbild	3 (vor und nach jeder Dosis; regelmäßig während jedes 3 Wochen Zyklus)	24
		Kontrolle Herzfunktion	1 (in regelmäßigen Abständen jedes 3 Wochen Zyklus)	8
		Serumspiegel von Gesamtbilirubin	1 (vor Beginn der Erstbehandlung)	1
CVP (Cyclophosphamid, Vincristin,	Erwachsene Patienten mit mehrfach	Betreuung während der Therapie durch Hämatologe/Onkologen	1	8

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Prednison)	rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologe/Onkologen)	1	8
		Sedimentkontrolle	1 (regelmäßig während der Behandlung)	8
		Blutbild	3 (vor und nach jeder Dosis; regelmäßig während jedes 3 Wochen Zyklus)	24
		Serumspiegel von Gesamtbilirubin	1 (vor Beginn der Erstbehandlung)	1
EPOCH (Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin)	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur dritt- oder viert-Linien Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	5	30
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	5	30
		Sedimentkontrolle	1 (regelmäßig während der Behandlung)	6
		Untersuchung Kreatinin-Clearance	1 (vor Beginn der Behandlung)	1
		Blutbild	3 (vor und nach jeder Dosis; regelmäßig während jedes 3 Wochen Zyklus)	18
		Kontrolle Nierenfunktion	1 (vor Beginn jedes 3 Wochen Zyklus)	6
		Kontrolle Leberfunktion	2 (vor und während der Behandlung)	12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Röntgenuntersuchung Lunge und Thorax	2 (vor und während der Behandlung)	12
		Kontrolle Herzfunktion	2 (vor und während der Behandlung)	12
		Kontrolle Harnsäure	2 (vor und während der Behandlung)	12
		Kontrolle LDH	2 (vor und während der Behandlung)	12
R-FCM: Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron, Rituximab	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	3	12
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	3	12
		Blutbild	2 (vor Beginn und während jedes 4 Wochen Zyklus)	8
		Kontrolle Herzfunktion	2 (in regelmäßigen Abständen jedes 4 Wochen Zyklus)	8
		Sedimentkontrolle	1 (regelmäßig während der Behandlung)	4
		Untersuchung Kreatinin-Clearance	1 (vor Beginn der Behandlung)	1
		Kontrolle Leberfunktion	1 (vor Beginn der Behandlung)	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Neurologische Untersuchung (wird pauschal abgerechnet)	2 (vor jeder Behandlung und engmaschige Überwachung)	8
		Prämedikation mit einem Antipyretikum und einem Antihistaminikum (Paracetamol und Diphenhydramin)	1 (vor jeder Behandlung)	4
		Hepatitisserologie	1 (vor Beginn der Erstbehandlung)	1
IMVP (Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid + Mesna)	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	6	24
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	6	24
		Blutbild	4 (vor Beginn jedes Zyklus und wöchentlich)	16
		Kontrolle Nierenfunktion	1 (regelmäßig während jedes Zyklus)	4
		Kontrolle Urinstatus	1 (regelmäßig während jedes Zyklus)	4
		Sedimentkontrolle	1 (regelmäßig während jedes Zyklus)	4
		Kontrolle Leberfunktion	1 (regelmäßig während jedes Zyklus)	4
		Hepatitisserologie	1 (vor Beginn der Erstbehandlung)	1
Methotrexat Serumspiegel	1 (regelmäßig während der Behandlung)	4		

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Untersuchung Kreatinin-Clearance	1 (vor Beginn der Behandlung)	1
IVAD (Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin, Dexamethason + Mesna)	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	5	20
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	5	20
		Untersuchung Kreatinin-Clearance	1 (vor Beginn der Behandlung)	1
		Blutbild	2 (vor Beginn und regelmäßig während jedes Zyklus)	8
		Kontrolle Nierenfunktion	1 (regelmäßig während jedes Zyklus)	4
		Kontrolle Urinstatus	1 (regelmäßig während jedes Zyklus)	4
		Sedimentkontrolle	1 (regelmäßig während jedes Zyklus)	4
		Kontrolle Leberfunktion	1 (regelmäßig während jedes Zyklus)	4
		Kontrolle Harnsäure	1 (regelmäßig während jedes 3 Wochen Zyklus)	4
MACOP-B (Methotrexat, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Bleomycin, Leucovorin (Folinsäure))	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	6	6
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	6	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Kontrolle Leberfunktion	7 (vor und während der Behandlung)	7
		Untersuchung Kreatinin-Clearance	1 (vor Beginn der Behandlung)	1
		Untersuchung Lungenfunktion (wird pauschal abgerechnet)	8 (vor, während Behandlung und 6 Wochen nach Therapieende 1x)	8
		Röntgenuntersuchung Lunge und Thorax	8 (vor, während Behandlung und 6 Wochen nach Therapieende 1x)	8
		CT-Untersuchung des Thorax	7 (während Behandlung und 6 Wochen nach Therapieende 1x)	7
		Kontrolle Herzfunktion	7 (vor und während der Behandlung)	7
		Blutbild	13 (vor Therapiebeginn und wöchentlich)	13
		Kontrolle LDH	7 (vor und während der Behandlung)	7
		Kontrolle Harnsäure	7 (vor und während der Behandlung)	7
		Sedimentkontrolle	6 (regelmäßig während der Behandlung)	6
		Hepatitisserologie	1 (vor Beginn der Erstbehandlung)	1
Methotrexat Serumspiegel	6 (regelmäßig während der Behandlung)	6		

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Kontrolle Nierenfunktion	6 (regelmäßig während jedes Zyklus)	6
		Kontrolle Urinstatus	6 (regelmäßig während jedes Zyklus)	6
		Kontrolle Serumkreatinin	84 (täglich)	84
m-BACOD: (Methotrexat, Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Dexamethason, Leucovorin)	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	7	70
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	7	70
		Kontrolle Leberfunktion	1-2 (vor und während der Behandlung)	11
		Untersuchung Kreatinin-Clearance	1 (vor Beginn der Behandlung)	1
		Untersuchung Lungenfunktion (wird pauschal abgerechnet)	1-2 (vor, während Behandlung und 6 Wochen nach Therapieende 1x)	12
		Röntgenuntersuchung Lunge und Thorax	1-2 (vor, während Behandlung und 6 Wochen nach Therapieende 1x)	12
		CT-Untersuchung des Thorax	1-2 (während Behandlung und 6 Wochen nach Therapieende 1x)	11
		Kontrolle Herzfunktion	1-2 (vor und während der Behandlung)	11
		Blutbild	3-4 (vor Therapiebeginn und wöchentlich)	31

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Kontrolle LDH	1-2 (vor und während der Behandlung)	11
		Kontrolle Harnsäure	1-2 (vor und während der Behandlung)	11
		Sedimentkontrolle	1 (regelmäßig während der Behandlung)	10
		Hepatitisserologie	1 (vor Beginn der Erstbehandlung)	1
		Methotrexat Serumspiegel	1 (regelmäßig während der Behandlung)	10
		Kontrolle Nierenfunktion	1 (regelmäßig während jedes Zyklus)	10
		Kontrolle Urinstatus	1 (regelmäßig während jedes Zyklus)	10
		Kontrolle Serumkreatinin	21 (täglich)	210
MINE: (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantrone, Etoposid)	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	3	18
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	3	18
		Untersuchung Kreatinin-Clearance	1 (vor Beginn der Behandlung)	1
		Blutbild	2 (vor Beginn und während jedes 3 Wochen Zyklus)	12
		Kontrolle Nierenfunktion	1 (regelmäßig während jedes Zyklus)	6

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Kontrolle Urinstatus	1 (regelmäßig während jedes Zyklus)	6
		Sedimentkontrolle	1 (regelmäßig während jedes Zyklus)	6
		Kontrolle Leberfunktion	1 (regelmäßig während jedes Zyklus)	6
		Kontrolle Herzfunktion	2 (in regelmäßigen Abständen jedes 3 Wochen Zyklus)	12
Mitoxantron + Cytarabin	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	5	20
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	5	20
		Serumspiegel von Gesamtbilirubin	1 (vor Beginn der Behandlung)	1
		Blutbild	2 (vor Beginn und regelmäßig während jedes Zyklus)	8
		Untersuchung Lungenfunktion (wird pauschal abgerechnet)	1 (laufende Kontrollen)	4
		Neurologische Untersuchung (wird pauschal abgerechnet)	1 (laufende Kontrollen)	4
		Kontrolle Nierenfunktion	1 (regelmäßig während jedes Zyklus)	4

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Kontrolle Leberfunktion	1 (regelmäßig während jedes Zyklus)	4
		Kontrolle Harnsäure	1 (regelmäßig während jedes Zyklus)	4
		Kontrolle Herzfunktion	2 (in regelmäßigen Abständen jedes Zyklus)	8
ProMACE CytaBOM (Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, Bleomycin, Vincristin, Methotrexat, Leucovorin (Folinsäure))	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	2	12
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	2	12
		Kontrolle Leberfunktion	1-2 (vor und während der Behandlung)	7
		Untersuchung Kreatinin-Clearance	1 (vor Beginn der Behandlung)	1
		Untersuchung Lungenfunktion (wird pauschal abgerechnet)	1-2 (vor, während Behandlung und 6 Wochen nach Therapieende 1x)	8
		Röntgenuntersuchung Lunge und Thorax	1-2 (vor, während Behandlung und 6 Wochen nach Therapieende 1x)	8
		CT-Untersuchung des Thorax	1-2 (während Behandlung und 6 Wochen nach Therapieende 1x)	7
		Kontrolle Herzfunktion	1-2 (vor und während der Behandlung)	7

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Blutbild	3-4 (vor Therapiebeginn und wöchentlich)	19
		Kontrolle LDH	1-2 (vor und während der Behandlung)	7
		Kontrolle Harnsäure	1-2 (vor und während der Behandlung)	7
		Sedimentkontrolle	1 (regelmäßig während der Behandlung)	6
		Hepatitisserologie	1 (vor Beginn der Erstbehandlung)	6
		Methotrexat Serumspiegel	1 (regelmäßig während der Behandlung)	6
		Kontrolle Nierenfunktion	1 (regelmäßig während jedes Zyklus)	6
		Kontrolle Urinstatus	1 (regelmäßig während jedes Zyklus)	6
		Kontrolle Serumkreatinin	21 (täglich)	126
R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	1	8
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	1	8
		Untersuchung Kreatinin-Clearance	1 (vor Beginn der Behandlung)	1
		Sedimentkontrolle	1 (regelmäßig während der Behandlung)	8

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Röntgenuntersuchung Lunge und Thorax	2 (vor und während der Behandlung)	16
		Kontrolle Herzfunktion	2 (vor und während der Behandlung)	16
		Blutbild	3 (vor und nach jeder Dosis; regelmäßig während jedes 3 Wochen Zyklus)	24
		Kontrolle Harnsäure	2 (vor und während der Behandlung)	16
		Kontrolle LDH	2 (vor und während der Behandlung)	16
		Kontrolle Leberfunktion	2 (vor und während der Behandlung)	16
		Prämedikation mit einem Antipyretikum und einem Antihistaminikum (Paracetamol und Diphenhydramin)	1 (vor jeder Behandlung)	8
		Neurologische Untersuchung (wird pauschal abgerechnet)	1 (vor jeder Behandlung)	8
		Hepatitisserologie	1 (vor Beginn der Erstbehandlung)	1
*Nicht als Monotherapie zugelassen. Vergleichstherapie aus der klinischen Studie PIX301.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Alle betrachteten Chemotherapien erfordern die Verabreichung durch einen im Umgang mit zytotoxischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt bzw. eines Onkologen [1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 16; 17; 18; 19; 36; 41]. Somit sind hier jeweils die Kosten der ambulanten Verabreichung und Betreuung durch einen Onkologen anzusetzen. Die einzelnen GKV-Leistungen der ambulanten Verabreichung durch einen Onkologen sind im Rahmen der näheren Beschreibung der einzelnen Kostenpunkte aufgeführt (s.u.). Dabei wurde eine konservative Kostenschätzung angenommen, da es in den Fachinformationen größtenteils keine genauen Angaben zur Anzahl der Behandlungen und/oder Tests gab, so dass es sich nach Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers bei der Berechnung der Kosten um potentiell zu niedrige Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen handeln könnte.

Laut den Fachinformationen der Vergleichstherapien sind für die einzelnen Wirkstoffe folgende zusätzliche Leistungen zu berücksichtigen.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung von Pixantron

Gemäß Abschnitt 4.4 der Produktinformation sind folgende zusätzliche GKV-Leistungen für Pixantron notwendig [38]:

- Vor jeder Erstbehandlung mit Pixantron sollten Ausgangswerte folgender Parameter bestimmt werden: Blutbild, Serumspiegel von Gesamtbilirubin und Gesamtkreatinin sowie LVEF als Parameter der Herzfunktion.
- Engmaschige Blutbildkontrollen (einschließlich Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten und absoluter Neutrophilenzahl) sind erforderlich.
- Die Herzfunktion sollte vor Beginn der Behandlung mit Pixantron kontrolliert und dann in regelmäßigen Abständen überwacht werden. Wenn eine kardiale Toxizität während der Behandlung nachgewiesen wird, muss das Risiko-Nutzen-Verhältnis einer Fortsetzung der Therapie mit Pixantron überprüft werden.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung von Ifosfamid

Gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation sind folgende zusätzliche GKV-Leistungen für Ifosfamid notwendig [6]:

- Abschnitt 4.2: Wie bei anderen Zytostatika müssen auch bei Ifosfamid vor jedem Chemotherapiezyklus und in den Intervallen zwischen den Zyklen Kontrollen des Blutbildes erfolgen.
- Abschnitt 4.2: Es sind regelmäßige Kontrollen des Blutbildes, der Nierenfunktion sowie des Urinstatus und Sediments erforderlich.
- Abschnitt 4.2: Wegen seiner Urotoxizität soll Ifosfamid grundsätzlich mit Mesna kombiniert werden.

- Abschnitt 4.2: Bei einer längerdauernden Behandlung mit Ifosfamid sind eine ausreichende Diurese und regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion erforderlich.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung von Etoposid i.v.

Gemäß Fachinformation sind folgende zusätzliche GKV-Leistungen für Etoposid i.v. notwendig [15]:

- Abschnitt 4.2: Auf keinen Fall dürfen Etoposid-Zyklen wiederholt angewandt werden, bevor das Blutbild auf Anzeichen auf eine Myelosuppression überprüft und als zufrieden stellend beurteilt wurde.
- Abschnitt 4.2: Bei Patienten mit einer gemessenen Kreatinin-Clearance von mehr als 50ml/Minute ist eine Anpassung der Anfangsdosis nicht erforderlich.
- Abschnitt 4.4: Das periphere Blutbild sowie die Leberfunktion sollten überwacht werden.
- Abschnitt 4.4: Eine engmaschige Überwachung der Patienten ist notwendig, um frühe Anzeichen eines Tumorlyse-Syndroms, besonders bei Patienten mit Risikofaktoren wie behandlungs-empfindlichen Tumoren mit großer Masse und Niereninsuffizienz, zu erkennen.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung von Etoposid oral

Gemäß Fachinformation sind folgende zusätzliche GKV-Leistungen für Etoposid oral notwendig [36]:

- Abschnitt 4.2: Ein Zyklus sollte generell erst dann wiederholt werden, wenn eine Erholung des Knochenmarks durch hämatologische Kontrollen bestätigt worden ist.
- Abschnitt 4.2: Insbesondere bei der chronischen oralen Behandlung werden wöchentliche hämatologische Kontrollen empfohlen.
- Abschnitt 4.4: Vor Therapiebeginn, während der Therapie und vor jedem Behandlungskursus sollten das Blutbild (Leukozyten, Thrombozyten und Hämoglobin), die Leber- und Nierenfunktion überprüft und die neurologischen Funktionen untersucht werden.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung von Mitoxantron

Gemäß Fachinformation sind folgende zusätzliche GKV-Leistungen für Mitoxantron notwendig [8]:

- Abschnitt 4.2: Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kann eine Reduzierung der nachstehend genannten Dosen in Abhängigkeit von den Leberwerten (ab Bilirubin 3,5mg/dl) notwendig sein.
- Abschnitt 4.2: Ferner ist das Blutbild – hier insbesondere die Leukozyten- und Thrombozytenzahl – zu berücksichtigen.
- Abschnitt 4.4: Bei Patienten mit einem oder mehreren dieser genannten Risikofaktoren und bei Kombination von Mitoxantron mit kardiotoxischen Zytostatika bzw. anderen kardiotoxischen Medikamenten sind die Behandlungen sorgfältig zu überwachen (ggf. Dosisanpassung) sowie regelmäßige Kontrollen der Herzfunktion mit dafür geeigneten Methoden durchzuführen.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung von Rituximab

Gemäß Fachinformation sind folgende zusätzliche GKV-Leistungen für Rituximab notwendig [1]:

- Abschnitt 4.2: Vor jeder Infusion von MabThera sollte immer eine Prämedikation mit einem Antipyretikum und einem Antihistaminikum, z. B. Paracetamol und Diphenhydramin, verabreicht werden.
- Abschnitt 4.4: Die Patienten müssen in regelmäßigen Abständen auf jegliche neu auftretende oder sich verschlechternde neurologische Symptome oder auf Anzeichen, die auf eine PML hindeuten, überwacht werden.
- Abschnitt 4.4: Daher sollten Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen und/oder kardiotoxischer Chemotherapie engmaschig überwacht werden.
- Abschnitt 4.4: Regelmäßige Kontrollen des großen Blutbilds, einschließlich der Neutrophilen- und Thrombozytenzahl, sollten während der Behandlung mit MabThera durchgeführt werden.
- Abschnitt 4.4: Bei Patienten, bei denen das Risiko einer HBV-Infektion besteht, sollte vor Beginn der Behandlung mit MabThera immer eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus (HBV) durchgeführt werden. Träger des Hepatitis-B-Virus und Patienten mit einer Hepatitis-B-Infektion in der Vorgeschichte sollten während und für einige (bis zu sieben) Monate nach der Therapie mit MabThera engmaschig sowohl auf klinische Anzeichen als auch auf Laborwertveränderungen, die auf eine akute HBV-Infektion hinweisen, überwacht werden.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung von Methotrexat

Gemäß Fachinformation sind folgende zusätzliche GKV-Leistungen für Methotrexat notwendig [19]:

- Abschnitt 4.2 (Untersuchung Kreatinin-Clearance): Die entsprechenden Dosierungsschemata sollten daher bei eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend der Kreatinin-Clearance und dem Verlauf des Methotrexat-Serumspiegels wie folgt angepasst werden.
- Abschnitt 4.4: Folgende Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen werden empfohlen (insbesondere bei der Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung): Vor Therapiebeginn sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden: komplettes Blutbild mit Differentialblutbild, Leukozyten und Thrombozyten, Leberenzyme (ALT [GPT], AST [GOT], AP), Bilirubin, Serumalbumin, Nierenretentionstest (ggf. mit Kreatinin-Clearance), Hepatitis-Serologie (A,B,C), ggf. Tuberkulose-Ausschluss sowie Thorax-Röntgen. Lungenfunktionstests können bei Vermutung einer Lungenerkrankung bzw. bei Vorliegen entsprechender Referenzwerte aus der Eingangsuntersuchung von Nutzen sein. Regelmäßige Kontrollen des Methotrexat-Serumspiegels sind in Abhängigkeit von der Dosierung bzw. dem angewandten Therapieprotokoll erforderlich, insbesondere während und nach einer Therapie mit Methotrexat in hoher Dosierung.
- Abschnitt 4.4: Während der Therapie mit Methotrexat muss eine ständige Kontrolle des Blutbildes, einschließlich der Thrombozyten- und Leukozytenzahl (täglich bis einmal wöchentlich) erfolgen.
- Abschnitt 4.4: Leber- und Nierenfunktionsprüfungen sowie Urinuntersuchungen sollten in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung von Fludarabin

Gemäß Fachinformation sind folgende zusätzliche GKV-Leistungen für Fludarabin notwendig [17]:

- Abschnitt 4.2 (Untersuchung Kreatinin-Clearance): Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigten eine erhöhte Gesamtexposition (AUC von 2F-ara-A).
- Abschnitt 4.4: Obwohl die chemotherapieinduzierte Myelosuppression oft reversibel ist, erfordert die Verabreichung von Fludarabinphosphat eine sorgfältige hämatologische Überwachung.
- Abschnitt 4.4: Eine regelmäßige Beurteilung des peripheren Blutbilds wird empfohlen, um die Entwicklung einer Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie festzustellen.
- Abschnitt 4.4: Patienten sind engmaschig auf Anzeichen neurologischer Nebenwirkungen zu überwachen.
- Abschnitt 4.4: Fludarabin ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht zu verabreichen. Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-

Clearance zwischen 30 und 70 ml/min) sollte die Dosis um bis zu 50% reduziert und eine engmaschige Überwachung durchgeführt werden (s. Abschnitt 4.2).

- Abschnitt 4.4: Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sind engmaschig auf übermäßige Toxizität zu überwachen und entsprechend ist die Dosis anzupassen oder das Arzneimittel abzusetzen (s. auch Abschnitt 4.2.)

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung von Vinblastin

Gemäß Fachinformation sind folgende zusätzliche GKV-Leistungen für Vinblastin notwendig [3]:

- Abschnitt 4.2 (Untersuchung Leberfunktion): Wenn am ersten Behandlungstag eine eingeschränkte Leberfunktion vorliegt, sind in Abhängigkeit von der Bilirubinkonzentration folgende Vinblastin-Dosen zu wählen: 100% bei $<25\mu\text{mol/l}$ und 50% bei $20\text{-}50\mu\text{mol/l}$; bei einem Bilirubinwert von $>50\mu\text{mol/l}$ ist die Anwendung zu unterbrechen.
- Abschnitt 4.4: Falls nach einer Verabreichung von Vinblastin Leukopenie mit einer Leukozytenzahl von weniger als $2000/\text{mm}^3$ auftritt, ist der Patient auf Anzeichen einer Infektion engmaschig zu überwachen, bis die Leukozytenzahl wieder auf normale Werte angestiegen ist.
- Abschnitt 4.4: Es wird eine engmaschige Überwachung des peripheren Nervensystems empfohlen, um eine Dosisanpassung zu ermöglichen. Während der Remissionseinleitung bei Lymphomen kann es zu einer Erhöhung der Harnsäurespiegel im Serum kommen; daher sollte die Serumharnsäure überwacht oder es sollten geeignete Maßnahmen getroffen werden.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung von Vincristin

Gemäß Fachinformation sind folgende zusätzliche GKV-Leistungen für Vincristin notwendig [4]:

- Abschnitt 4.2 (Untersuchung Leberfunktion): Bei Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion oder mit einem direkten Serumbilirubinwert über $3\text{mg}/100\text{ml}$ wird empfohlen, die Vincristinsulfat-Dosis um 50% zu reduzieren.
- Abschnitt 4.2: Die Dosis darf nicht über die Menge hinaus erhöht werden, die einen therapeutischen Nutzen erzielt. Im Allgemeinen sollte die Einzeldosis 2mg nicht überschreiten; vor und nach Verabreichung jeder Dosis ist ein weißes Blutbild anzufertigen.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung von Bleomycin

Gemäß Fachinformation sind folgende zusätzliche GKV-Leistungen für Bleomycin notwendig [11]:

- Abschnitt 4.2 (Untersuchung Kreatinin-Clearance): Bei eingeschränkter Nierenfunktion, insbesondere bei einer Kreatinin-clearance <35 ml/min, ist die Ausscheidung von Bleomycin verzögert.
- Abschnitt 4.4: Die Anwendung von Bleomycin darf nur bei strenger Indikationsstellung und laufender Kontrolle der Lungen- und Nierenfunktion.
- Abschnitt 4.4: Lungenfunktionsuntersuchungen, insbesondere die Messung der Kohlenmonoxiddiffusion und der Vitalkapazität, erlauben häufig eine Frühdiagnose der pulmonalen Toxizität. Eine sorgfältige Überwachung der Patienten zur Erfassung frühzeitiger pathologischer pulmonaler Symptome, einschließlich physikalischer Untersuchungen und Röntgenaufnahmen der Lunge, ggf. ergänzt durch eine Computertomographie, sollte während der gesamten Behandlungsdauer und bis etwa sechs Wochen nach Therapieende erfolgen.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung von Doxorubicin

Gemäß Fachinformation sind folgende zusätzliche GKV-Leistungen für Doxorubicin notwendig [5]:

- Abschnitt 4.2.1 (Untersuchung Leberfunktion): Bei eingeschränkter Leberfunktion ist die Dosierung von Serum-Bilirubinspiegel wie folgt: [...]
- Abschnitt 4.2.1 (Untersuchung Kreatinin-Clearance): Bei Niereninsuffizienz mit einer GFR unter 10 ml/min sind 75% der berechneten Dosis zu verabreichen.
- Abschnitt 4.4: Vor bzw. während der Behandlung mit Doxorubicin werden die folgenden Kontrolluntersuchungen empfohlen (die Häufigkeit der Untersuchungen hängt vom Allgemeinzustand, der Dosis und der Begleitmedikation ab):
 - Röntgenaufnahmen von Lunge und Thorax sowie EKG
 - regelmäßige Kontrollen der Herzfunktion (LVEF z. B. durch EKG, UKG und MUGA Scan)
 - tägliche Inspektion der Mundhöhle und des Rachenraumes auf Schleimhautveränderungen
 - Blutuntersuchungen: Hämatokrit, Thrombozyten, Differentialblutbild, AST, ALT, LDH, Bilirubin, Harnsäure.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung von Trofosamid

Gemäß Fachinformation sind folgende zusätzliche GKV-Leistungen für Trofosamid notwendig [2]:

- Abschnitt 4.4: Die Leukozyten-, Thrombozyten-, Erythrozyten- sowie Hämoglobinwerte und das Urinsediment sind in Abhängigkeit von Dosierung und Begleitmedikation regelmäßig zu kontrollieren.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung von Cytarabin

Gemäß Fachinformation sind folgende zusätzliche GKV-Leistungen für Cytarabin notwendig [41]:

- Abschnitt 4.4: Regelmäßige Blutbildkontrollen sind erforderlich, ferner die Überwachung der Leber- und Nierenfunktion sowie der Serum-Harnsäure-Werte.
- Abschnitt 4.4: Bei *Hochdosisbehandlungen* sollten laufende Kontrollen der ZNS- und Lungenfunktion durch Ärzte erfolgen, die mit dieser Therapie nachweislich Erfahrung haben.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung von Cyclophosphamid

Gemäß Fachinformation sind folgende zusätzliche GKV-Leistungen für Cyclophosphamid notwendig [9]:

- Abschnitt 4.2: Die Therapiedauer bzw. Intervallabstände richten sich nach Indikation, angewandtem Kombinationschemotherapieplan, den Laborparametern, dem Zustand des Patienten und der Erholung des Blutbildes.
- Abschnitt 4.4: Während der Behandlung mit Endoxan[®] sollten regelmäßige Blutbild und Urinsedimentkontrollen erfolgen. Die Leukozyten sind regelmäßig, gegebenenfalls täglich (bei Zeichen einer Knochenmarkschädigung) zu kontrollieren. Wenn Zeichen einer Knochenmarkschädigung bestehen, ist auch eine häufigere Kontrolle des roten Blutbilds und der Thrombozyten anzuraten. Vor Therapiebeginn sind mögliche Abflussbehinderungen innerhalb der ableitenden Harnwege auszuschließen und gegebenenfalls Störungen des Elektolythaushalts zu korrigieren.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung von Vindesin

Gemäß Fachinformation sind folgende zusätzliche GKV-Leistungen für Vindesin notwendig [14]:

- Abschnitt 4.2: Die Dosis ist der Indikation, dem angewandten Chemotherapieplan und dem Zustand des Patienten individuell anzupassen. Bei normaler Knochenmarkfunktion beträgt die übliche Dosis [..].
- Abschnitt 4.2 (Untersuchung Leberfunktion): Bei Patienten mit einem direkten Serum-bilirubin über 3mg/100ml wird eine Reduktion der Vindesin-Dosis um 50% empfohlen.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23: an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	s. Tabelle 3-24
Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen) Praxisklinische Betreuung 2h [EBM Ziffer 01510]	1.420 Punkte \triangleq 49,77 EUR
Neurologische Untersuchung (wird pauschal abgerechnet 1x pro Quartal) Gewichtete neurologische Grundpauschale* (Grundpauschale 6.- 59. Lebensjahr [EBM Ziffer 16211] 645 Punkte \triangleq 22,61 EUR; Grundpauschale ab 60. Lebensjahr [EBM Ziffer 16212] 650 Punkte \triangleq 22,78 EUR) Zusatzpauschale Abklärung einer peripheren neuromuskulären Erkrankung [EBM Ziffer 16322] 520 Punkte \triangleq 18,22 EUR x2	22,69 EUR 36,44 EUR
Untersuchung Lungenfunktion (wird pauschal abgerechnet 1x pro Quartal) Gewichtete pneumologische Grundpauschale* (Grundpauschale 6.- 59. Lebensjahr [EBM Ziffer 13641] 570 Punkte \triangleq 19,98 EUR; Grundpauschale ab 60. Lebensjahr [EBM Ziffer 13642] 595 Punkte \triangleq 20,85 EUR) Zusatzpauschale Pneumologisch-Diagnostischer Komplex [EBM Ziffer 13650]	20,42 EUR 1.065 Punkte \triangleq 37,33 EUR
Röntgenuntersuchung Lunge und Thorax Übersichtsaufnahmen und Durchleuchtung der Brustorgane [EBM Ziffer 34242]	835 Punkte \triangleq 29,27 EUR
CT-Untersuchung des Thorax CT-Untersuchung des Thorax [EBM Ziffer 34330]	1.865 Punkte \triangleq 65,36 EUR

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Kontrolle Herzfunktion Duplex-Echokardiographie (Farbduplex) [EBM Ziffer 33022]	950 Punkte \triangleq 33,30 EUR
Blutbild Mechanisierter vollständiger Blutstatus [EBM Ziffer 32122]	1,10 EUR
Serumspiegel von Gesamtbilirubin und Gesamtkreatinin Bilirubin gesamt [EBM Ziffer 32058] Kreatinin (Jaffé-Methode) [EBM Ziffer 32066]	0,50 EUR
Kontrolle Nierenfunktion Harnstoff [EBM Ziffer 32065] Kreatinin (Jaffé-Methode) [EBM Ziffer 32066]	0,50 EUR
Kontrolle Leberfunktion Alkalische Phosphatase [EBM Ziffer 32068] GOT [EBM Ziffer 32069] GPT [EBM Ziffer 32070] Bilirubin gesamt [EBM Ziffer 32058]	1,00 EUR
Kontrolle Urinstatus Orientierende Untersuchung [EBM Ziffer 32030]	0,50 EUR
Sedimentkontrolle Harn-Mikroskopie [EBM Ziffer 32031]	0,25 EUR
Hämatologische Kontrolle des Knochenmarks Vergleichende Begutachtung von Knochenmarks- und Blutausstrich [EBM Ziffer 32169]	15,30 EUR
Hepatitisserologie Nachweis von HBsAg [EBM Ziffer 32781]	5,50 EUR
Kontrolle Harnsäure Harnsäure [EBM Ziffer 32064]	0,25 EUR
Kontrolle LDH LDH [EBM Ziffer 32075]	0,25 EUR
Methotrexat Serumspiegel Konzentrationsbestimmung eines Arzneimittels [EBM Ziffer 32055]	2,05 EUR
Kontrolle Serumkreatinin Kreatinin (Jaffé-Methode) [EBM Ziffer 32066]	0,25 EUR
Untersuchung Kreatinin-Clearance Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance [EBM Ziffer 32197]	10,00 EUR
Serumspiegel von Gesamtbilirubin Bilirubin gesamt [EBM Ziffer 32058]	0,25 EUR

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Prophylaxe mit Mesna	60,19 EUR
Prämedikation mit einem Antipyretikum und einem Antihistaminikum (Paracetamol und Diphenhydramin)	0,14 EUR (Paracetamol) 0,65 EUR (Diphenhydramin)
<p>*Es wurde angenommen, dass ungefähr 50% der Patienten unter 60 Jahre sind und ungefähr 50% der Patienten über 60 Jahre, was ungefähr dem Patientenprofil in der PIX301 Studie entspricht.</p> <p>Die EBM Ziffern wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen [44].</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23: unter Nennung der verwendeten Quellen.

Grundlage für die Kostenberechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen stellt die für den ambulanten Bereich maßgebliche Vergütungsregelung dar (Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung für das Jahr 2012) [44]. In der Tabelle 3-23 sind entsprechende GKV-Leistungen mit der entsprechenden EBM Ziffer und Punktezahlg gekennzeichnet und mit dem bundeseinheitlichen Orientierungswert zur Ermittlung der Kosten multipliziert. Gemäß Beschluss des Erweiterten Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 4 SGB V in seiner 23. Sitzung am 5./11. Oktober 2010 wird der Bundeseinheitliche Basisfallwert, wie folgt, quantifiziert: „Der bundeseinheitliche Orientierungswert gemäß § 87 Abs. 2e Satz 1 Nr. 1 SGB V für die Jahre 2011 und 2012 beträgt 3,5048 Cent.“ [45]

Zur Berechnung der Kosten der ambulanten Verabreichung und Betreuung durch einen Onkologen/Hämatologen wurden folgende Leistungen angesetzt:

- Praxisklinische Betreuung (pro Infusion)
- Durchschnittliche Grundpauschale für Onkologen (pro Quartal)
- Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (pro Quartal)
- Grundpauschale Labormedizin (pro Quartal)

Für die Kosten der ambulanten Verabreichung jeder Therapie wurde die praxisklinische Betreuung angenommen. Die praxisklinische Betreuung kann für jede Anwendung einzeln abgerechnet werden und wird pro Behandlung angesetzt. Aus diesem Grund wird für die Kostenberechnung die EBM-Kennziffer 01510 (Praxisklinische Betreuung 2h) pro Infusion zu Grunde gelegt. Mit der Kostenberechnung mittels der EBM-Kennziffer 01510 (Praxisklinische Betreuung 2h) wird für alle Vergleichstherapien die gleichen Kosten pro Verabreichung angesetzt, was einer konservativen Schätzung entspricht, da die Kombinationsschemata mit eher längeren Infusionsdauern einhergehen.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Für die Kosten der während der Therapie erfolgenden ambulanten Betreuung durch einen Onkologen/Hämatologen wurde als Leistungen eine onkologische Grundpauschale mit entsprechenden Zusatzpauschalen angesetzt, welche quartalsweise abgerechnet werden (s. Tabelle 3-24).

Tabelle 3-24: Onkologische Grundpauschale und Zusatzpauschalen zur ambulanten Betreuung durch einen Onkologen/Hämatologen

Pauschale	EBM Ziffer	Kosten pro Quartal
Grundpauschale für Onkologen Grundpauschale 6.- 59. Lebensjahr	13491	865 Punkte \cong 30,32 EUR
Grundpauschale für Onkologen Grundpauschale ab 60. Lebensjahr	13492	905 Punkte \cong 31,72 EUR
Durchschnittliche Grundpauschale*		31,02 EUR
Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung	13500	540 Punkte \cong 18,93 EUR
Grundpauschale Labormedizin	12220	40 Punkte \cong 1,40 EUR
*Es wurde angenommen, dass ungefähr 50% der Patienten unter 60 Jahre sind und ungefähr 50% der Patienten über 60 Jahre, was ungefähr dem Patientenprofil in der PIX301 Studie entspricht.		

Da die Grundpauschale mit den entsprechenden Zusatzpauschalen sowie die Zusatzvereinbarung Onkologie nur quartalsweise abgerechnet werden können, ist bei der späteren Berechnung der Jahrestherapiekosten zu beachten, wie viele Quartale im Laufe der Gesamtbehandlung abrechenbar sind. Aus der Gesamtzahl der Quartale pro Behandlung wurden die Gesamtkosten der Pauschalen für jede Therapieoption (=Jahrestherapiekosten) berechnet. Zur Berechnung der anfallenden Kosten pro Behandlung wurden dann die Jahrestherapiekosten der Pauschalen durch die Anzahl der Behandlungen geteilt (s. Tabelle 3-25).

Geschätzte Kosten der Betreuung durch einen erfahrenen Onkologen pro Behandlung über die gesamte Behandlungsdauer:

Kosten pro Behandlung = ((Grundpauschale + Zusatzpauschale + Grundpauschale Labormedizin) x Anzahl der Quartale)/Anzahl der Behandlungen

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Behandlung bei ambulanter Betreuung durch einen Onkologen/Hämatologen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Anzahl Quartale pro Patient pro Jahr	Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Durchschnittliche Kosten pro Behandlungstag pro Patient
Pixantron	2	12	8,56 EUR
<i>Ifosfamid*</i>	1	6	8,56 EUR
<i>Etoposid i.v.*</i>	1	15	3,42 EUR
<i>Etoposid oral*</i>	1	63	0,82 EUR
<i>Mitoxantron*</i>	1	3	17,12 EUR
Rituximab	1	4	12,84 EUR
Trofosfamid	1	63	0,82 EUR
Vinblastin	1	9	5,71 EUR
Vincristin	1	9	5,71 EUR
ACVBP (Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison + Methotrexat)	1	8	6,42 EUR
Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison)	1	4	12,84 EUR
CHASE (Cyclophosphamid, hochdosiertes Cytarabin, Dexamethason, Etoposid)	2	15	6,85 EUR
CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)	2	6	17,12 EUR
CNOP (Cyclophosphamid, Mitoxantron, Vincristin, Prednison)	2	8	12,84 EUR
CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon)	2	8	12,84 EUR
EPOCH (Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin)	2	30	3,42 EUR
R-FCM: Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron, Rituximab	2	12	8,56 EUR
IMVP (Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid + Mesna)	1	24	2,14 EUR
IVAD (Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin, Dexamethason + Mesna)	1	20	2,57 EUR
MACOP-B (Methotrexat, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Bleomycin, Leucovorin (Folinsäure))	1	6	8,56 EUR

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

m-BACOD: (Methotrexat, Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Dexamethason, Leucovorin)	3	70	2,20 EUR
MINE: (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantrone, Etoposid)	2	18	5,71 EUR
Mitoxantron + Cytarabin	1	20	2,57 EUR
ProMACE CytaBOM (Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, Bleomycin, Vincristin, Methotrexat, Leucovorin (Folinsäure))	2	12	8,56 EUR
R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)	2	8	12,84 EUR
*Nicht als Monotherapie zugelassen. Vergleichstherapie aus der klinischen Studie PIX301.			

Die Kosten für neurologische Untersuchungen sind als Pauschalen angegeben, da diese nur quartalsweise (gewichtete neurologische Grundpauschale aus Grundpauschale 6.- 59. Lebensjahr [EBM Ziffer 16211] und Grundpauschale ab 60. Lebensjahr [EBM Ziffer 16212]) beziehungsweise maximal zwei Mal pro Quartal abgerechnet werden können (Zusatzpauschale Abklärung einer peripheren neuromuskulären Erkrankung [EBM Ziffer 16322]). In der Kostenberechnung wurde angenommen, dass pro Quartal auch zwei Untersuchungen durchgeführt werden, so dass die Kosten pro angefangenes Quartal mit 59,13 EUR berechnet wurden.

Die Kosten für die Untersuchungen der Lungenfunktion sind als Pauschale angegeben, da diese nur quartalsweise (gewichtete pneumologische Grundpauschale aus Grundpauschale 6.- 59. Lebensjahr [EBM Ziffer 13641] und Grundpauschale ab 60. Lebensjahr [EBM Ziffer 13642] plus Zusatzpauschale Pneumologisch-Diagnostischer Komplex [EBM Ziffer 13650]) abgerechnet werden kann. Die Kosten pro angefangenes Quartal wurden somit mit 57,75 EUR berechnet.

Die Kosten für die Prophylaxe bei der Behandlung mit Ifosfamid (Holoxan®) wurden auf Basis der Handelsform mit dem günstigsten Preis pro Milligramm gemäß Apothekenabgabepreis der Lauer-Taxe berechnet. Gemäß der Mesna-Fachinformation sind drei mal 20% der Ifosfamiddosis an Mesna zu verabreichen [10]. Das entspricht bei einer Gabe von 3,4g pro 3g/m² Ifosfamid Infusion. Das günstigste Mesna Präparat (Mesna-cell® 1x 5000mg Injektionslösung) hat einen GKV-relevanten Preis von 44,26 EUR pro 5000mg. Dies entspricht bei einer benötigten Menge von 6,8g 60,19 EUR (zwei Ifosfamid Dosen) je Zyklus bzw. 180,58 EUR je Behandlung (3 Zyklen).

Die Kosten für die Prämedikation - Diphenhydramin und Paracetamol - bei der Behandlung mit Rituximab (MabThera®) wurden auf Basis der Handelsform mit dem günstigsten Preis pro Milligramm gemäß Apothekenabgabepreis der Lauer-Taxe berechnet. Gemäß der Fachinformation beträgt die Dosierung von Diphenhydramin 50mg pro Anwendung [46]. Das

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

günstigste Diphenhydramin Präparat für die orale Gabe (Dolestan[®] 25mg, 20 Tabletten) hat einen GKV-relevanten Preis von 6,48 EUR pro 500mg. Dies entspricht bei einer benötigten Menge von 50mg 0,65 EUR je Gabe bzw. Zyklus. Gemäß der Fachinformation beträgt die Dosierung von Paracetamol 1000mg pro Anwendung [47]. Das günstigste Paracetamol Präparat für die intravenöse Gabe (Teva Paracetamol[®] 500mg, 20 Tabletten) hat einen GKV-relevanten Preis von 1,44 EUR pro 10 g. Dies entspricht bei einer benötigten Menge von 1 g zu 0,14 EUR je Gabe bzw. Zyklus.

Es besteht für bestimmte Patientenpopulationen (z. B. ältere Patienten) eine Leitlinienempfehlung zur prophylaktischen Behandlung mit Granulozyten-koloniestimulierendem Faktor (G-CSF: (Filgrastim, Lenograstim [glykosyliert], Pegfilgrastim), um einer febrilen Neutropenie vorzubeugen [48]. Die Kosten dieser zusätzlichen Therapie bei jeder Chemotherapiemöglichkeit wurden im Rahmen dieses Dossiers nicht betrachtet.

Geben Sie in Tabelle 3-26: an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-23: (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-16 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-17: (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe** insgesamt in Euro
Pixantron	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	102,70 EUR	100.030 EUR
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	597,24 EUR	581.712 EUR
		Blutbild	4,40 EUR	4.286 EUR
		Serumspiegel von Gesamtbilirubin und Gesamtkreatinin	0,50 EUR	487 EUR

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe** insgesamt in Euro
		Kontrolle Herzfunktion	166,50 EUR	162.171 EUR
<i>Ifosfamid*</i>	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	51,35 EUR	50.015 EUR
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	298,62 EUR	290.856 EUR
		Blutbild	3,30 EUR	3.214 EUR
		Prophylaxe mit Mesna	180,57 EUR	175.875 EUR
		Kontrolle Nierenfunktion	1,50 EUR	1.461 EUR
		Kontrolle Urinstatus	1,50 EUR	1.461 EUR
		Sedimentkontrolle	0,75 EUR	731 EUR
<i>Etoposid i.v.*</i>	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	51,35 EUR	50.015 EUR
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	746,55 EUR	727.140 EUR
		Blutbild	3,30 EUR	3.214 EUR
		Kontrolle Nierenfunktion	1,50 EUR	1.461 EUR
		Kontrolle Leberfunktion	3,00 EUR	2.922 EUR
<i>Etoposid oral*</i>	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen (zu Beginn jedes Zyklus)	51,35 EUR	50.015 EUR
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen) (zu Beginn jedes Zyklus)	149,31 EUR	145.428 EUR
		Blutbild	6,60 EUR	6.428 EUR

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe** insgesamt in Euro
		Kontrolle Nierenfunktion	3,00 EUR	2.922 EUR
		Kontrolle Leberfunktion	6,00 EUR	5.844 EUR
		Neurologische Untersuchung (wird pauschal abgerechnet)	59,13 EUR	57.593 EUR
		Hämatologische Kontrolle des Knochenmarks	45,90 EUR	14.902 EUR
Mitoxantron*	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	51,35 EUR	50.015 EUR
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	149,31 EUR	145.428 EUR
		Serumspiegel von Gesamtbilirubin	0,25 EUR	244 EUR
		Blutbild	6,60 EUR	6.428 EUR
		Kontrolle Herzfunktion	199,80 EUR	194.605 EUR
Rituximab	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	51,35 EUR	50.015 EUR
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	199,08 EUR	193.904 EUR
		Prämedikation mit einem Antipyretikum und einem Antihistaminikum (Paracetamol und Diphenhydramin)	3,16 EUR	3.078 EUR
		Blutbild	4,40 EUR	4.286 EUR
		Neurologische Untersuchung (wird pauschal abgerechnet)	59,13 EUR	57.593 EUR
		Hepatitisserologie	5,50 EUR	5.357 EUR

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe** insgesamt in Euro
		Kontrolle Herzfunktion	266,40 EUR	259.474 EUR
Trofosamid	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen (zu Beginn jeder Woche)	51,35 EUR	50.015 EUR
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen) (zu Beginn jeder Woche)	447,93 EUR	436.284 EUR
		Kontrolle Nierenfunktion	0,50 EUR	487 EUR
		Kontrolle Leberfunktion	1,00 EUR	974 EUR
		Blutbild	9,90 EUR	9.643 EUR
		Sedimentkontrolle	2,25 EUR	2.192 EUR
		Vinblastin	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen
Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	447,93 EUR			436.284 EUR
Neurologische Untersuchung (wird pauschal abgerechnet)	59,13 EUR			57.593 EUR
Blutbild	9,90 EUR			9.643 EUR
Kontrolle Harnsäure	2,25 EUR			2.192 EUR
Serumspiegel von Gesamtbilirubin	0,25 EUR			244 EUR
Vincristin	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur			Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	447,93 EUR	436.284 EUR

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe** insgesamt in Euro
	Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Serumspiegel von Gesamtbilirubin	0,25 EUR	244 EUR
		Blutbild	19,80 EUR	19.285 EUR
ACVBP (Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison + Methotrexat)	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	51,35 EUR	50.015 EUR
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	398,16 EUR	387.808 EUR
		Kontrolle Leberfunktion	5,00 EUR	4.870 EUR
		Untersuchung Kreatinin-Clearance	10,00 EUR	9.740 EUR
		Untersuchung Lungenfunktion (wird pauschal abgerechnet)	57,75 EUR	56.249 EUR
		Röntgenuntersuchung Lunge und Thorax	175,62 EUR	171.054 EUR
		CT-Untersuchung des Thorax	326,80 EUR	318.303 EUR
		Kontrolle Herzfunktion	166,50 EUR	162.171 EUR
		Blutbild	14,30 EUR	13.928 EUR
		Kontrolle LDH	1,25 EUR	1.218 EUR
		Kontrolle Harnsäure	1,25 EUR	1.218 EUR
		Sedimentkontrolle	1,00 EUR	974 EUR
		Hepatitisserologie	5,50 EUR	5.357 EUR
		Methotrexat Serumspiegel	8,20 EUR	7.987 EUR
		Kontrolle Nierenfunktion	2,00 EUR	1.948 EUR
Kontrolle Urinstatus	2,00 EUR	1.948 EUR		
Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin,	Erwachsene Patienten mit mehrfach	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	51,35 EUR	50.015 EUR

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe** insgesamt in Euro
Prednison)	rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	199,08 EUR	193.904 EUR
		Untersuchung Kreatinin-Clearance	10,00 EUR	9.740 EUR
		Sedimentkontrolle	1,00 EUR	974 EUR
		Blutbild	8,80 EUR	8.571 EUR
		Kontrolle Nierenfunktion	2,00 EUR	1.948 EUR
		Kontrolle Leberfunktion	4,00 EUR	3.896 EUR
		Serumspiegel von Gesamtbilirubin	0,25 EUR	244 EUR
CHASE (Cyclophosphamid, hochdosiertes Cytarabin, Dexamethason, Etoposid)	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	102,70 EUR	100.030 EUR
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	746,55 EUR	727.140 EUR
		Untersuchung Kreatinin-Clearance	10,00 EUR	9.740 EUR
		Sedimentkontrolle	1,25 EUR	1.218 EUR
		Blutbild	11,00 EUR	10.714 EUR
		Kontrolle Nierenfunktion	5,00 EUR	4.870 EUR
		Kontrolle Leberfunktion	5,00 EUR	4.870 EUR
		Kontrolle Harnsäure	1,25 EUR	1.218 EUR
CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	102,70 EUR	100.030 EUR
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	298,62 EUR	290.856 EUR

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe** insgesamt in Euro
	Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Untersuchung Kreatinin-Clearance	10,00 EUR	9.740 EUR
		Sedimentkontrolle	1,50 EUR	1.461 EUR
		Röntgenuntersuchung Lunge und Thorax	204,89 EUR	199.563 EUR
		Kontrolle Herzfunktion	233,10 EUR	227.039 EUR
		Blutbild	19,80 EUR	19.285 EUR
		Kontrolle Harnsäure	1,75 EUR	1.705 EUR
		Kontrolle LDH	1,75 EUR	1.705 EUR
		Kontrolle Leberfunktion	7,00 EUR	6.818 EUR
CNOP (Cyclophosphamid, Mitoxantron, Vincristin, Prednison)	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	102,70 EUR	100.030 EUR
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	398,16 EUR	387.808 EUR
		Sedimentkontrolle	2,00 EUR	1.948 EUR
		Blutbild	26,40 EUR	25.714 EUR
		Kontrolle Herzfunktion	266,40 EUR	259.474 EUR
		Serumspiegel von Gesamtbilirubin	0,25 EUR	244 EUR
CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison)	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	102,70 EUR	100.030 EUR
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	398,16 EUR	387.808 EUR
		Sedimentkontrolle	2,00 EUR	1.948 EUR
		Blutbild	26,40 EUR	25.714 EUR
		Serumspiegel von	0,25 EUR	244 EUR

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe** insgesamt in Euro
		Gesamtbilirubin		
EPOCH (Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin)	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	102,70 EUR	100.030 EUR
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	1.493,10 EUR	1.454.279 EUR
		Sedimentkontrolle	1,50 EUR	1.461 EUR
		Untersuchung Kreatinin-Clearance	10,00 EUR	9.740 EUR
		Blutbild	19,80 EUR	19.285 EUR
		Kontrolle Nierenfunktion	3,00 EUR	2.922 EUR
		Kontrolle Leberfunktion	12,00 EUR	11.688 EUR
		Röntgenuntersuchung Lunge und Thorax	351,24 EUR	342.108 EUR
		Kontrolle Herzfunktion	399,60 EUR	389.210 EUR
		Kontrolle Harnsäure	3,00 EUR	2.922 EUR
		Kontrolle LDH	3,00 EUR	2.922 EUR
R-FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron, Rituximab)	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	102,70 EUR	100.030 EUR
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	597,24 EUR	581.712 EUR
		Blutbild	8,80 EUR	8.571 EUR
		Kontrolle Herzfunktion	266,40 EUR	259.474 EUR
		Sedimentkontrolle	1,00 EUR	974 EUR
		Untersuchung Kreatinin-Clearance	10,00 EUR	9.740 EUR
		Kontrolle Leberfunktion	1,00 EUR	974 EUR

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe** insgesamt in Euro
		Neurologische Untersuchung (wird pauschal abgerechnet)	118,26 EUR	115.185 EUR
		Prämedikation mit einem Antipyretikum und einem Antihistaminikum (Paracetamol und Diphenhydramin)	3,16 EUR	3.078 EUR
		Hepatitisserologie	5,50 EUR	5.357 EUR
IMVP (Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid + Mesna)	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	51,35 EUR	50.015 EUR
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	1.194,48 EUR	1.163.424 EUR
		Blutbild	17,60 EUR	17.142 EUR
		Kontrolle Nierenfunktion	2,00 EUR	1.948 EUR
		Kontrolle Urinstatus	2,00 EUR	1.948 EUR
		Sedimentkontrolle	1,00 EUR	974 EUR
		Kontrolle Leberfunktion	4,00 EUR	3.896 EUR
		Hepatitisserologie	5,50 EUR	5.357 EUR
		Methotrexat Serumspiegel	8,20 EUR	7.987 EUR
		Untersuchung Kreatinin-Clearance	10,00 EUR	9.740 EUR
IVAD (Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin, Dexamethason + Mesna)	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	51,35 EUR	50.015 EUR
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	995,40 EUR	969.520 EUR
		Untersuchung Kreatinin-Clearance	10,00 EUR	9.740 EUR

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe** insgesamt in Euro
	Therapie	Blutbild	8,80 EUR	8.571 EUR
		Kontrolle Nierenfunktion	2,00 EUR	1.948 EUR
		Kontrolle Urinstatus	2,00 EUR	1.948 EUR
		Sedimentkontrolle	1,00 EUR	974 EUR
		Kontrolle Leberfunktion	4,00 EUR	3.896 EUR
		Kontrolle Harnsäure	1,00 EUR	974 EUR
MACOP-B (Methotrexat, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Bleomycin, Leucovorin (Folinsäure))	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	51,35 EUR	50.015 EUR
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	298,62 EUR	290.856 EUR
		Kontrolle Leberfunktion	7,00 EUR	6.818 EUR
		Untersuchung Kreatinin-Clearance	10,00 EUR	9.740 EUR
		Untersuchung Lungenfunktion (wird pauschal abgerechnet)	57,75 EUR	56.249 EUR
		Röntgenuntersuchung Lunge und Thorax	234,16 EUR	228.072 EUR
		CT-Untersuchung des Thorax	457,52 EUR	445.624 EUR
		Kontrolle Herzfunktion	233,10 EUR	227.039 EUR
		Blutbild	14,30 EUR	13.928 EUR
		Kontrolle LDH	1,75 EUR	1.705 EUR
		Kontrolle Harnsäure	1,75 EUR	1.705 EUR
		Sedimentkontrolle	1,50 EUR	1.461 EUR
		Hepatitisserologie	5,50 EUR	5.357 EUR
		Methotrexat Serumspiegel	12,30 EUR	11.980 EUR

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe** insgesamt in Euro
		Kontrolle Nierenfunktion	3,00 EUR	2.922 EUR
		Kontrolle Urinstatus	3,00 EUR	2.922 EUR
		Kontrolle Serumkreatinin	21,00 EUR	20.454 EUR
m-BACOD: (Methotrexat, Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Dexamethason, Leucovorin)	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	154,05 EUR	150.045 EUR
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	3.483,90 EUR	3.393.319 EUR
		Kontrolle Leberfunktion	11,00 EUR	10.714 EUR
		Untersuchung Kreatinin-Clearance	10,00 EUR	9.740 EUR
		Untersuchung Lungenfunktion (wird pauschal abgerechnet)	173,25 EUR	168.746 EUR
		Röntgenuntersuchung Lunge und Thorax	351,24 EUR	342.108 EUR
		CT-Untersuchung des Thorax	718,96 EUR	700.267 EUR
		Kontrolle Herzfunktion	366,30 EUR	356.776 EUR
		Blutbild	34,10 EUR	33.213 EUR
		Kontrolle LDH	2,75 EUR	2.679 EUR
		Kontrolle Harnsäure	2,75 EUR	2.679 EUR
		Sedimentkontrolle	2,50 EUR	2.435 EUR
		Hepatitisserologie	5,50 EUR	5.357 EUR
		Methotrexat Serumspiegel	20,50 EUR	19.967 EUR
		Kontrolle Nierenfunktion	5,00 EUR	4.870 EUR
		Kontrolle Urinstatus	5,00 EUR	4.870 EUR
Kontrolle Serumkreatinin	52,50 EUR	51.135 EUR		

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe** insgesamt in Euro
MINE: (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantrone, Etoposid)	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	102,70 EUR	100.030 EUR
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	895,86 EUR	872.568 EUR
		Untersuchung Kreatinin-Clearance	10,00 EUR	9.740 EUR
		Blutbild	13,20 EUR	12.857 EUR
		Kontrolle Nierenfunktion	3,00 EUR	2.922 EUR
		Kontrolle Urinstatus	3,00 EUR	2.922 EUR
		Sedimentkontrolle	1,50 EUR	1.461 EUR
		Kontrolle Leberfunktion	6,00 EUR	5.844 EUR
		Kontrolle Herzfunktion	399,60 EUR	389.210 EUR
Mitoxantron + Cytarabin	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	51,35 EUR	50.015 EUR
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	995,40 EUR	969.520 EUR
		Serumspiegel von Gesamtbilirubin	0,25 EUR	244 EUR
		Blutbild	8,80 EUR	8.571 EUR
		Untersuchung Lungenfunktion (wird pauschal abgerechnet)	57,75 EUR	56.249 EUR
		Neurologische Untersuchung (wird pauschal abgerechnet)	59,13 EUR	57.593 EUR
		Kontrolle Nierenfunktion	2,00 EUR	1.948 EUR
		Kontrolle Leberfunktion	4,00 EUR	3.896 EUR

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe** insgesamt in Euro
		Kontrolle Harnsäure	1,00 EUR	974 EUR
		Kontrolle Herzfunktion	266,40 EUR	259.474 EUR
ProMACE CytaBOM (Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, Bleomycin, Vincristin, Methotrexat, Leucovorin (Folinsäure))	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Betreuung während der Therapie durch Hämatologen/Onkologen	102,70 EUR	100.030 EUR
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	597,24 EUR	581.712 EUR
		Kontrolle Leberfunktion	7,00 EUR	6.818 EUR
		Untersuchung Kreatinin-Clearance	10,00 EUR	9.740 EUR
		Untersuchung Lungenfunktion (wird pauschal abgerechnet)	115,50 EUR	112.497 EUR
		Röntgenuntersuchung Lunge und Thorax	234,16 EUR	228.072 EUR
		CT-Untersuchung des Thorax	457,52 EUR	445.624 EUR
		Kontrolle Herzfunktion	233,10 EUR	227.039 EUR
		Blutbild	20,90 EUR	20.357 EUR
		Kontrolle LDH	1,75 EUR	1.705 EUR
		Kontrolle Harnsäure	1,75 EUR	1.705 EUR
		Sedimentkontrolle	1,50 EUR	1.461 EUR
		Hepatitisserologie	33,00 EUR	32.142 EUR
		Methotrexat Serumspiegel	12,30 EUR	11.980 EUR
		Kontrolle Nierenfunktion	3,00 EUR	2.922 EUR
Kontrolle Urinstatus	3,00 EUR	2.922 EUR		
Kontrolle Serumkreatinin	31,50 EUR	30.681 EUR		
R-CHOP (Rituximab +	Erwachsene Patienten mit	Betreuung während der Therapie durch	102,70 EUR	100.030 EUR

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe** insgesamt in Euro
Cyclophosphamid Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)	mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	Hämatologen/Onkologen		
		Praxisklinische Betreuung (Verabreichung durch Hämatologen/Onkologen)	398,16 EUR	387.808 EUR
		Untersuchung Kreatinin-Clearance	10,00 EUR	9.740 EUR
		Sedimentkontrolle	2,00 EUR	1.948 EUR
		Röntgenuntersuchung Lunge und Thorax	468,32 EUR	456.144 EUR
		Kontrolle Herzfunktion	532,80 EUR	518.947 EUR
		Blutbild	26,40 EUR	25.714 EUR
		Kontrolle Harnsäure	4,00 EUR	3.896 EUR
		Kontrolle LDH	4,00 EUR	3.896 EUR
		Kontrolle Leberfunktion	16,00 EUR	15.584 EUR
		Prämedikation mit einem Antipyretikum und einem Antihistaminikum (Paracetamol und Diphenhydramin)	6,32 EUR	6.156 EUR
		Neurologische Untersuchung (wird pauschal abgerechnet)	118,26 EUR	115.185 EUR
		Hepatitisserologie	5,50 EUR	5.357 EUR
*Nicht als Monotherapie zugelassen. Vergleichstherapie aus der klinischen Studie PIX301.				
**Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 974 (s. Abschnitt 3.2.4)				

3.3.4 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-27 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (s. §130 und §130a SGB V mit Ausnahme der

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

in §130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Pixantron	PIXUVRI® 29mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Durchstechflasche 29mg/1.034,83 EUR	903,15 EUR (31,14 EUR pro mg)
Ifosfamid*	HOLOXAN® 3 g Trockensubstanz ohne Loesungsmittel 1 Flasche 3000mg/135,37 EUR	117,51 EUR (0,04 EUR pro mg)
Etoposid i.v.*	Eto-GRY® 20mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche 1000mg/50ml 403,06 EUR	382,38 EUR (0,38 EUR pro mg)
Etoposid oral*	LASTET® 100mg Weichkapseln 100mg/10 St. 392,57 EUR	342,17 EUR (0,34 EUR pro mg)
Mitoxantron*	Onkotrone® 30mg 15 ml Injektionsflaschen, 1 Durchstechflasche 30mg 407,36 EUR	355,09 EUR (11,84 EUR pro mg)
Rituximab	MabThera® 500mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche 500mg 2044,00 EUR	1.744,17 EUR (3,49 EUR pro mg)
Trofosfamid	Ixoten® 50mg, Manteltabletten, 50 Stück 378,42 EUR	329,81 EUR (0,13 EUR pro mg)
Vinblastin	VINBLASTINSULFAT Teva® 1mg/ml Inj.Lsg.Durchstechflasche., 1 Flasche 10 ml 128,08 EUR	111,15 EUR (11,12 EUR pro mg)
Vincristin	VINCRISTINSULFAT Teva® 1mg/ml Inj.-Lsg. Durchstechflasche., 1 Glasflasche (5 ml Lsg.) 5mg 81,43 EUR	74,40 EUR (14,88 EUR pro mg)
ACVBP (Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison + Methotrexat)	AXIDOXO® 2mg/ml Infusionslösung 1 Glasflasche 100ml Lsg., 200mg 455,23 EUR	453,18 EUR (2,27 EUR pro mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	<p>ENDOXAN® 1 g Trockensubstanz ohne Lösungsmittel 1 Glasflasche 1000mg, 6 Flaschen 123,15 EUR</p> <p>ELDISINE® Pulver.zur Herstellung.einer Inj.Lsg.Durchstechflasche. 1 Flasche 5mg Vendesin sulfat 242,22 EUR</p> <p>BLEO CELL® Trockensubstanz ohne Lösungsmittel 15000 IE, 15mg 10 Flaschen 597,88 EUR</p> <p>DECORTIN® 20mg Tabletten 20mg/100 St 28,46 EUR</p> <p>METHOTREXAT GRY® 5000 Infusionslösungskonzentrat 1 Glasflasche (50ml Konzentrat) 5g 368,33 EUR</p>	<p>106,84 EUR (0,02 EUR pro mg)</p> <p>210,84 EUR (42,17 EUR pro mg)</p> <p>521,86 EUR (3,48 EUR pro mg)</p> <p>26,15 EUR (0,01 EUR pro mg)</p> <p>349,30 EUR (0,07 EUR pro mg)</p>
CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison)	<p>ENDOXAN® 1 g Trockensubstanz ohne Lösungsmittel 1 Glasflasche 1000mg, 6 Flaschen 123,15 EUR</p> <p>Eto-GRY® 20mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche 1000mg/50ml 403,06 EUR</p> <p>VINCRISTINSULFAT Teva® 1mg/ml Inj.-Lsg. Durchstechflasche., 1 Glasflasche (5 ml Lsg.) 5mg 81,43 EUR</p> <p>DECORTIN® 20mg Tabletten 20mg/100 St 28,46 EUR</p>	<p>106,84 EUR (0,02 EUR pro mg)</p> <p>382,38 EUR (0,38 EUR pro mg)</p> <p>74,40 EUR (14,88 EUR pro mg)</p> <p>26,15 EUR (0,01 EUR pro mg)</p>
CHASE (Cyclophosphamid, hochdosiertes Cytarabin, Dexamethason, Etoposid)	<p>ENDOXAN® 1 g Trockensubstanz ohne Lösungsmittel 1 Glasflasche 1000mg, 6 Flaschen 123,15 EUR</p> <p>ARA CELL® 4 g Inf., 1 Durchstechflasche (0,08l Lsg.) 4000mg 219,95 EUR</p>	<p>106,84 EUR (0,02 EUR pro mg)</p> <p>191,39 EUR (0,05 EUR pro mg)</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	DEXA RATIOPHARM® 8mg Injektionsloesung Ampullen 8mg/150 Ampullen 135,59 Eto-GRY® 20mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche 1000mg/50ml 403,06 EUR	127,60 EUR (0,11 EUR pro mg) 382,38 EUR (0,38 EUR pro mg)
CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)	ENDOXAN® 1 g Trockensubstanz ohne Lösungsmittel 1 Glasflasche 1000mg, 6 Flaschen 123,15 EUR AXIDOXO® 2mg/ml Infusionslösung 1 Glasflasche 100ml Lsg., 200mg 455,23 EUR VINCRISTINSULFAT Teva® 1mg/ml Inj.- Lsg. Dsfl., 1 Glasflasche (5 ml Lsg.) 5mg 81,43 EUR DECORTIN® 20mg Tabletten 20mg/100 St 28,46 EUR	106,84 EUR (0,02 EUR pro mg) 453,18 EUR (2,27 EUR pro mg) 74,40 EUR (14,88 EUR pro mg) 26,15 EUR (0,01 EUR pro mg)
CNOP (Cyclophosphamid, Mitoxantron, Vincristin, Prednison)	ENDOXAN® 1 g Trockensubstanz ohne Lösungsmittel 1 Glasflasche 1000mg, 6 Flaschen 123,15 EUR Onkotrone® 30mg 15 ml Injektionsflaschen, 1 Durchstechflasche 30mg 407,36 EUR VINCRISTINSULFAT Teva® 1mg/ml Inj.- Lsg. Durchstechflasche., 1 Glasflasche (5 ml Lsg.) 5mg 81,43 EUR DECORTIN® 20mg Tabletten 20mg/100 St 28,46 EUR	106,84 EUR (0,02 EUR pro mg) 355,09 EUR (11,84 EUR pro mg) 74,40 EUR (14,88 EUR pro mg) 26,15 EUR (0,01 EUR pro mg)
CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison)	ENDOXAN® 1 g Trockensubstanz ohne Lösungsmittel 1 Glasflasche 1000mg, 6 Flaschen 123,15 EUR VINCRISTINSULFAT Teva® 5mg 1 Glasflasche 5mg 81,43 EUR	106,84 EUR (0,02 EUR pro mg) 74,40 EUR (14,88 EUR pro mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	DECORTIN® 20mg Tabletten 20mg/100 St 28,46 EUR	26,15 EUR (0,01 EUR pro mg)
EPOCH (Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin)	Eto-GRY® 20mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche 1000mg/50ml 403,06 EUR DECORTIN® 20mg Tabletten 20mg/100 St 28,46 EUR VINCRISTINSULFAT Teva® 1mg/ml Inj.- Lsg. Durchstechflasche., 1 Glasflasche (5 ml Lsg.) 5mg 81,43 EUR ENDOXAN® 1 g Trockensubstanz ohne Lösungsmittel 1 Glasflasche 123,15 EUR AXIDOXO® 2mg/ml Infusionslösung 1 Glasflasche 100ml Lsg., 200mg 455,23 EUR	382,38 EUR (0,38 EUR pro mg) 26,15 EUR (0,01 EUR pro mg) 74,40 EUR (14,88 EUR pro mg) 106,84 EUR (0,02 EUR pro mg) 453,18 EUR (2,27 EUR pro mg)
R-FCM: Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron, Rituximab	FLUDARABINPHOSPHAT GRY® 25mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Inf. 1 Glasflasche (2ml Konzentrat) Fludarabin-5'- dihydrogenphosphat 50mg/118,35 EUR ENDOXAN® 1 g Trockensubstanz ohne Loesungsmittel 1 Glasflasche 1000mg, 6 Flaschen 123,15 EUR Onkotron® 30mg 15 ml Injektionsflaschen, 1 Durchstechflasche 30mg 407,36 EUR MabThera® 500mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche 500mg 2044,00 EUR	111,18 EUR (2,22 EUR pro mg) 106,84 EUR (0,02 EUR pro mg) 355,09 EUR (11,84 EUR pro mg) 1.744,17 EUR (3,49 EUR pro mg)
IMVP (Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid + Mesna)	HOLOXAN® 3 g Trockensubstanz ohne Lösungsmittel 1 Flasche 3000mg/135,37 EUR	117,51 EUR (0,04 EUR pro mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	<p>METHOTREXAT GRY® 5000 Infusionslösungskonzentrat 1 Glasflasche (50ml Konzentrat) 5g 368,33 EUR</p> <p>Eto-GRY® 20mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche 1000mg/50ml 403,06 EUR</p> <p>UROMITEXAN® 600mg Tabletten 600mg/20 St. 124,94 EUR</p>	<p>349,30 EUR (0,07 EUR pro mg)</p> <p>382,38 EUR (0,38 EUR pro mg)</p> <p>106,56 EUR (0,01 EUR pro mg)</p>
IVAD (Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin, Dexamethason + Mesna nicht angegeben ob oral oder i.v)	<p>HOLOXAN® 3 g Trockensubstanz ohne Lösungsmittel 1 Flasche 3000mg/135,37 EUR</p> <p>Eto-GRY® 20mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche 1000mg/50ml 403,06 EUR</p> <p>ARA CELL® 4 g Inf., 1 Durchstechflasche (0,08l Lsg.) 4000mg 219,95 EUR</p> <p>DEXA RATIOPHARM® 8mg Injektionsloesung Ampullen 8mg/150 Ampullen 135,59</p> <p>MESNA CELL® 5000 mg Injektionslösung 5000mg/1 Glasflasche 50 ml Lsg. 50,35 EUR</p>	<p>117,51 EUR (0,04 EUR pro mg)</p> <p>382,38 EUR (0,38 EUR pro mg)</p> <p>191,39 EUR (0,05 EUR pro mg)</p> <p>127,60 EUR (0,11 EUR pro mg)</p> <p>43,26 EUR (0,01 EUR pro mg)</p>
MACOP-B (Methotrexat, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Bleomycin, Leucovorin (Folinsäure))	<p>METHOTREXAT GRY® 5000 Infusionslösungskonzentrat 1 Glasflasche (50 ml Konzentrat) 5g 368,33 EUR</p> <p>AXIDOXO® 2mg/ml Infusionslösung 1 Glasflasche 100ml Lsg., 200mg 455,23 EUR</p> <p>ENDOXAN® 1 g Trockensubstanz ohne Lösungsmittel 1 Glasflasche 1000mg, 6</p>	<p>349,30 EUR (0,07 EUR pro mg)</p> <p>453,18 EUR (2,27 EUR pro mg)</p> <p>106,84 EUR (0,02 EUR pro mg)</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	<p>Flaschen 123,15 EUR</p> <p>VINCRISTINSULFAT Teva® 1mg/ml Inj.- Lsg. Durchstechflasche., 1 Glasflasche (5 ml Lsg.) 5mg 81,43 EUR</p> <p>DECORTIN® 20mg Tabletten 20mg/100St 28,46 EUR</p> <p>BLEO CELL® Trockensubstanz ohne Lösungsmittel, 15000 IE 15mg/10 Flaschen 597,88 EUR</p> <p>Calciumfolinat-GRY® 15mg Tabletten 15mg/90 St. 635,98 EUR</p>	<p>74,40 EUR (14,88 EUR pro mg)</p> <p>26,15 EUR (0,01 EUR pro mg)</p> <p>521,86 EUR (3,48 EUR pro mg)</p> <p>547,08 EUR (0,41 EUR pro mg)</p>
m-BACOD: (Methotrexat, Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Dexamethason, Leucovorin)	<p>METHOTREXAT GRY® 5000 Infusionslösungskonzentrat 1 Glasflasche (50ml Konzentrat) 5g 368,33 EUR</p> <p>BLEO CELL® Trockensubstanz ohne Lösungsmittel, 15000 I.E., 15mg/10 Flaschen 597,88 EUR</p> <p>AXIDOXO® 2mg/ml Infusionslösung 1 Glasflasche 100ml Lsg., 200mg 455,23 EUR</p> <p>ENDOXAN® 1 g Trockensubstanz ohne Lösungsmittel 1 Glasflasche 1000mg, 6 Flaschen 123,15 EUR</p> <p>VINCRISTINSULFAT Teva® 1mg/ml Inj.- Lsg. Durchstechflasche, 1 Glasflasche (5 ml Lsg.) 5mg 81,43 EUR</p> <p>DEXA RATIOPHARM® 8mg Injektionslösung Ampullen 8mg/150 Ampullen 135,59 EUR</p> <p>Calciumfolinat-GRY® 15mg Tabletten 15mg/90 St. 635,98 EUR</p>	<p>349,30 EUR (0,07 EUR pro mg)</p> <p>521,86 EUR (3,48 EUR pro mg)</p> <p>453,18EUR (2,27 EUR pro mg)</p> <p>106,84 EUR (0,02 EUR pro mg)</p> <p>74,40 EUR (14,88 EUR pro mg)</p> <p>127,60 EUR (0,11 EUR pro mg)</p> <p>547,08 EUR (0,41 EUR pro mg)</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
MINE: (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantrone, Etoposid)	UROMITEXAN® 600mg Tabletten 600mg/20 St. 124,94 EUR MESNA CELL® 5000 mg Injektionslösung 5000mg/1 Glasflasche 50 ml Lsg. 50,35 EUR HOLOXAN® 3 g Trockensubstanz ohne Lösungsmittel 1 Flasche 3000mg/135,37 EUR Onkotron® 30mg 15 ml Injektionsflaschen, 1 Durchstechflasche 30mg 407,36 EUR Eto-GRY® 20mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche 1000mg/50ml 403,06 EUR	106,56 EUR (0,01 EUR pro mg) 43,26 EUR (0,01 EUR pro mg) 117,51 EUR (0,04 EUR pro mg) 355,09 EUR (11,84 EUR pro mg) 382,38 EUR (0,38 EUR pro mg)
Mitoxantron + Cytarabin	Onkotrone® 30mg 15 ml Injektionsflaschen, 1 Durchstechflasche 30mg 407,36 EUR ARA CELL® 4 g Inf., 1 Durchstechflasche (0,08l Lsg.) 4000mg 219,95 EUR	355,09 EUR (11,84 EUR pro mg) 191,39 EUR (0,05 EUR pro mg)
ProMACE CytaBOM (Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, Bleomycin, Vincristin, Methotrexat, Leucovorin (Folinsäure))	DECORTIN® 20mg Tabletten 20mg/100 St 28,46 EUR AXIDOXO® 2mg/ml Infusionslösung 1 Glasflasche 100ml Lsg., 200mg 455,23 EUR ENDOXAN® 1 g Trockensubstanz ohne Lösungsmittel 1 Glasflasche 1000mg, 6 Flaschen 123,15 EUR Eto-GRY® 20mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche 1000mg/50ml 403,06 EUR ARA CELL® 4 g Inf., 1 Durchstechflasche (0,08l Lsg.) 4000mg	26,15 EUR (0,01 EUR pro mg) 453,18 EUR (2,27 EUR pro mg) 106,84 EUR (0,02 EUR pro mg) 382,38 EUR (0,38 EUR pro mg) 191,39 EUR (0,05 EUR pro mg)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	219,95 EUR BLEO CELL® Trockensubstanz ohne Lösungsmittel, 15000 I.E., 15mg/10 Flaschen 597,88 EUR VINCRISTINSULFAT Teva® 1mg/ml Inj.-Lsg. Durchstechflasche., 1 Glasflasche (5 ml Lsg.) 5mg 81,43 EUR METHOTREXAT GRY® 5000 Infusionslösungskonzentrat 1 (50ml Konzentrat) 5g/368,33 EUR Calciumfolinat-GRY® 15mg Tabletten 15mg/90 St. 635,98 EUR	521,86 EUR (3,48 EUR pro mg) 74,40 EUR (14,88 EUR pro mg) 349,30 EUR (0,07 EUR pro mg) 547,08 EUR (0,41 EUR pro mg)
R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid Doxorubicin, Vincristin, Prednison)	ENDOXAN® 1 g Trockensubstanz ohne Lösungsmittel 1 Glasflasche 1000mg, 6 Flaschen 123,15 EUR AXIDOXO® 2mg/ml Infusionslösung 1 Glasflasche 100ml Lsg., 200mg 455,23 EUR VINCRISTINSULFAT Teva® 1mg/ml Inj.-Lsg. Dsfl., 1 Glasflasche (5 ml Lsg.) 5mg 81,43 EUR DECORTIN® 20mg Tabletten 20mg/100 St 28,46 EUR MabThera® 500mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche 500mg 2044,00 EUR	106,84 EUR (0,02 EUR pro mg) 453,18 EUR (2,27 EUR pro mg) 74,40 EUR (14,88 EUR pro mg) 26,15 EUR (0,01 EUR pro mg) 1.744,17 EUR (3,49 EUR pro mg)
*Nicht als Monotherapie zugelassen. Vergleichstherapie aus der klinischen Studie PIX301.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Maßgeblich für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis in der jeweiligen Dosierung gemäß den Angaben in Abschnitt 3.3.2,

abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte). Dazu wurde die Handelsform mit dem günstigsten Preis pro mg gemäß Apothekenabgabepreis der Lauer-Taxe (Preisstand 15.10.2012, Online-Version) aus den im Beratungsprotokoll genannten Arzneiprodukten herangezogen [49]. Die Kosten werden auf Basis der Kosten pro mg gemäß Apotheken Rahmenvertrag berechnet.

Zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen auf Basis der Maßeinheit Milligramm wurden in Tabelle 3-27 zusätzlich die Kosten pro Milligramm nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte angegeben.

Kostenberechnung Pixantron (Pixuvri®)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom errechneten Apothekenabgabepreis, in Höhe von 1.034,83 EUR, folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 129,63 EUR Rabatt (Berechnet sich aus 16% Rabatt auf einen Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers von 810,19 EUR) für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130a Abs. 1a SGB V
- 2,05 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 903,15 EUR.

Kostenberechnung Ifosfamid (Holoxan®)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe in Höhe von 135,37 EUR, folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen [50]:

- 15,81 EUR Pflichtrabatte der pharmazeutischen Unternehmer gemäß §130a SGB V
- 2,05 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 117,51 EUR.

Kostenberechnung Etoposid i.v. (Eto-GRY®)

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Etoposid i.v. wurde die Handelsform mit dem günstigsten Preis pro Milligramm gemäß Apothekenabgabepreis auf Basis der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten verwendet (Eto-GRY® - s. Tabelle 3-27).

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe in Höhe von 403,06 EUR, folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen [50]:

- 18,63 EUR Pflichtrabatte der pharmazeutischen Unternehmer gemäß §130a SGB V
- 2,05 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 382,38 EUR.

Kostenberechnung Etoposid oral (LASTET®)

LASTET® 100mg Weichkapseln

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe in Höhe von 392,57 EUR, folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen [50]:

- 48,35 EUR Pflichtrabatte der pharmazeutischen Unternehmer gemäß §130a SGB V
- 2,05 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 342,17 EUR.

Kostenberechnung Mitoxantron (Onkotrone®)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe in Höhe von 407,36 EUR, folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen [50]:

- 50,22 EUR Pflichtrabatte der pharmazeutischen Unternehmer gemäß §130a SGB V
- 2,05 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 355,09 EUR.

Kostenberechnung Rituximab (MabThera®)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis von MabThera® gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 2.044,00 EUR, folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen [50]:

- 297,78 EUR Pflichtrabatte der pharmazeutischen Unternehmer gemäß §130a SGB V
- 2,05 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 1.744,17 EUR.

Kostenberechnung Trofosamid (Ixoten[®])

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis von Ixoten[®] gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 378,42 EUR, folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen [50]:

- 46,56 EUR Pflichtrabatte der pharmazeutischen Unternehmer gemäß §130a SGB V
- 2,05 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 329,81 EUR.

Kostenberechnung Vinblastin (Vinblastinsulfat Teva[®])

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis von Vinblastinsulfat[®] gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 128,08 EUR, folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen [50]:

- 14,88 EUR Pflichtrabatte der pharmazeutischen Unternehmer gemäß §130a SGB V
- 2,05 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 111,15 EUR.

Kostenberechnung Vincristin (Vincristinsulfat Teva[®])

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis von Vincristinsulfat[®] gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 81,43 EUR, folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen [50]:

- 4,98 EUR Pflichtrabatte der pharmazeutischen Unternehmer gemäß §130a SGB V
- 2,05 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 74,40 EUR.

Kostenberechnung Doxorubicin (Axidoxo[®])

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Doxorubicin wurde die Handelsform mit dem günstigsten Preis pro Milligramm gemäß Apothekenabgabepreis auf Basis der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten verwendet (Axidoxo[®] - s. Tabelle 3-27).

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis von Axidoxo[®] gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 455,23 EUR, folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen [50]:

- 18,63 EUR Pflichtrabatte der pharmazeutischen Unternehmer gemäß §130a SGB V
- 2,05 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 453,18 EUR.

Kostenberechnung Cyclophosphamid (Endoxan®)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis von Endoxan® gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 123,15 EUR, folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen [50]:

- 14,26 EUR Pflichtrabatte der pharmazeutischen Unternehmer gemäß §130a SGB V
- 2,05 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 106,84 EUR.

Kostenberechnung Vindesine (Eldisine®)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis von Eldisine® gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 242,22 EUR, folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen [50]:

- 29,33 EUR Pflichtrabatte der pharmazeutischen Unternehmer gemäß §130a SGB V
- 2,05 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 210,84 EUR.

Kostenberechnung Bleomycin (Bleo Cell®)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis von Bleo Cell® gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 597,88 EUR, folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen [50]:

- 73,97 EUR Pflichtrabatte der pharmazeutischen Unternehmer gemäß §130a SGB V
- 2,05 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 521,86 EUR.

Kostenberechnung Prednison (Decortin®)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis von Decortin® gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 28,46 EUR, folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen [50]:

- 0,26 EUR Pflichtrabatte der pharmazeutischen Unternehmer gemäß §130a SGB V
- 2,05 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 26,15 EUR.

Kostenberechnung high-dose Cytarabin (Ara Cell®)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis von Ara Cell® gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 219,95 EUR, folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen [50]:

- 26,51 EUR Pflichtrabatte der pharmazeutischen Unternehmer gemäß §130a SGB V
- 2,05 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 191,39 EUR.

Kostenberechnung Dexamethason (Dexa Ratiopharm®)

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Dexamethason wurde die Handelsform mit dem günstigsten Preis pro Milligramm gemäß Apothekenabgabepreis auf Basis der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten verwendet (Dexa Ratiopharm® - s. Tabelle 3-27).

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis von Dexa Ratiopharm® gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 135,59 EUR, folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen [50]:

- 5,94 EUR Pflichtrabatte der pharmazeutischen Unternehmer gemäß §130a SGB V
- 2,05 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 127,60 EUR.

Kostenberechnung Fludarabin (Fludarabinphosphat GRY®)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis von Fludarabinphosphat GRY® gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 118,35 EUR, folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen [50]:

- 5,12 EUR Pflichtrabatte der pharmazeutischen Unternehmer gemäß §130a SGB V
- 2,05 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 111,18 EUR.

Kostenberechnung Methotrexat (Methotrexat GRY®)

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis von Methotrexat GRY® gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 368,33 EUR, folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen [50]:

- 16,98 EUR Pflichtrabatte der pharmazeutischen Unternehmer gemäß §130a SGB V
- 2,05 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 349,30 EUR.

Kostenberechnung Leucovorin (Calciumfolinat-GRY®)

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Leucovorin wurde die Handelsform mit dem günstigsten Preis pro Milligramm gemäß Apothekenabgabepreis auf Basis der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten verwendet (Calciumfolinat-GRY® - s. Tabelle 3-27).

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis von Calciumfolinat-GRY® gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 635,98 EUR, folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen [50]:

- 57,10 EUR Pflichtrabatte der pharmazeutischen Unternehmer gemäß §130a SGB V
- 31,80 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 547,08 EUR.

Kostenberechnung Mesna oral (Uromitexan®)

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Mesna oral wurde die Handelsform mit dem günstigsten Preis pro Milligramm gemäß Apothekenabgabepreis auf Basis der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten verwendet (Uromitexan® - s. Tabelle 3-27).

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis von Uromitexan® gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 124,94 EUR, folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen [50]:

- 16,33 EUR Pflichtrabatte der pharmazeutischen Unternehmer gemäß §130a SGB V

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

- 2,05 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 106,56 EUR.

Kostenberechnung Mesna i.v (Mesna Cell®)

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Mesna i.v. wurde die Handelsform mit dem günstigsten Preis pro Milligramm gemäß Apothekenabgabepreis auf Basis der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten verwendet ((Mesna Cell® - s. Tabelle 3-27).

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis von Mesna Cell® gemäß Lauer-Taxe, in Höhe von 50,35 EUR, folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen [50]:

- 5,04 EUR Pflichtrabatte der pharmazeutischen Unternehmer gemäß §130a SGB V

- 2,05 EUR Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V

Daraus ergibt sich ein Betrag von 43,26 EUR.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-28: die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.3 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-16, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-17:) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro** ^a
Pixantron	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	36.187,62 EUR	35.246.741 EUR
<i>Ifosfamid*</i>		1.870,15 EUR	1.821.529 EUR
<i>Etoposid i.v.*</i>		1.889,75 EUR	1.840.614 EUR
<i>Etoposid oral*</i>		2.476,96 EUR	2.412.560 EUR
<i>Mitoxantron*</i>		1.346,88 EUR	1.311.859 EUR
Rituximab		10.478,46 EUR	10.206.024 EUR
Trofosfamid		928,49 EUR	904.350 EUR
Vinblastin		1.516,14 EUR	1.476.721 EUR
Vincristin		787,17 EUR	766.704 EUR
ACVBP (Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison + Methotrexat)		4.265,78 EUR	4.154.865 EUR
CEOP (cyclophosphamid, etoposid, vincristin, prednison)		754,46 EUR	734.844 EUR
CHASE (Cyclophosphamid, hochdosiertes Cytarabin, Dexamethason, Etoposid)		4.097,94 EUR	3.991.396 EUR
CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)		2.535,11 EUR	2.469.193 EUR
CNOP (Cyclophosphamid, Mitoxantron, Vincristin, Prednison)		3.154,77 EUR	3.072.747 EUR
CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon)		1.011,36 EUR	985.062 EUR
EPOCH (Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin)		4.762,49 EUR	4.638.664 EUR
R-FCM: Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron, Rituximab	13.060,92 EUR	12.721.334 EUR	
IMVP (Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid + Mesna)	3.927,43 EUR	3.825.317 EUR	
IVAD (Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin, Dexamethason + Mesna)	5.498,38 EUR	5.355.426 EUR	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro** ^a
MACOP-B (Methotrexat, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Bleomycin, Leucovorin (Folinsäure))		3.589,24 EUR	3.495.921 EUR
m-BACOD: (Methotrexat, Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Dexamethason, Leucovorin)		9.633,64 EUR	9.383.170 EUR
MINE: (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantrone, Etoposid)		5.613,90 EUR	5.467.935 EUR
Mitoxantron + Cytarabin		12.812,01 EUR	12.478.899 EUR
ProMACE CytaBOM (Prednison, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Cytarabin, Bleomycin, Vincristin, Methotrexat, Leucovorin (Folinsäure))		4.418,56 EUR	4.303.674 EUR
R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)		23.730,98 EUR	23.113.970 EUR
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-16, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-17: dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>*Nicht als Monotherapie zugelassen. Vergleichstherapie aus der klinischen Studie PIX301.</p> <p>**Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 974 (s. Abschnitt 3.2.4)</p>			

Die Jahrestherapiekosten der **Pixantron-Behandlung** bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie (Anzahl Patienten 974, s. Abschnitt 3.2.4) summieren sich pro Jahr insgesamt auf circa **36.187,62 EUR pro Patient und Jahr**. Der Anteil der Kosten für das Medikament Pixantron beträgt dabei 35.316,28 EUR mit geschätzten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 871,34 EUR für den Behandlungszeitraum.

Bei den **möglichen Vergleichstherapien** entstehen im Mittel geschätzte Jahrestherapiekosten von **754,46 EUR (CEOP Therapieschema) bis 23.731 EUR (R-CHOP Therapieschema) pro Patient und Jahr**.

In dem übermittelten Beratungsprotokoll des G-BA wurde die Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin B-Zell-Lymphoms wie folgt bestimmt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, insbesondere eine Bleomycin-, Cyclophosphamid-, Etoposid-,

Ifosfamid-, Methotrexat-, Mitoxantron-, Rituximab-, Trofosfamid-, Vinblastin-, Vincristin- oder Vindesin-haltige Therapie, sofern unter Berücksichtigung der Vortherapie die Wirkstoffe erneut für eine Behandlung in Frage kommen sowie unter Berücksichtigung des jeweiligen deutschen Zulassungsstatus und der zugelassenen Dosierungen.“ (s. Abschnitt 3.1). [49]

Weiterhin wurden in dem Beratungsprotokoll in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe, für deren Anwendungsgebiet über die allgemeine Indikationsformulierung „NHL“ eine Schnittmenge mit dem Anwendungsgebiet von Pixantron abgeleitet werden kann, aufgelistet. Dabei handelt es sich um Bleomycin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Etoposid, Fludarabin (anerkannter Off-Label-Use), Ibritumomab-Tiuxetan, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Rituximab, Prednisolon, Prednison, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin und Vindesin. Die jeweiligen Zulassungsumfänge sind in Modul 2 ausführlich dargestellt. Ferner kommen als nicht-medikamentöse Behandlung eine Strahlentherapie sowie eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation in Betracht.

Für die in den oberen Abschnitten betrachteten Wirkstoffe und den relevanten Kombinationen mit diesen Wirkstoffen sind die Jahrestherapiekosten detailliert dargestellt und in Tabelle 3-28 zusammengefasst. Für Ibritumomab-Tiuxetan, Strahlentherapie sowie eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation wurden keine detaillierten Angaben in Abschnitt 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 erfasst, da diese nicht explizit als Vergleichstherapie vom G-BA im Beratungsprotokoll genannt wurden. Jedoch lassen sich diese auch nicht eindeutig ausschließen, da sie eine Zulassung im Anwendungsgebiet haben und somit als Therapieoption in Frage kämen. Der Vollständigkeit halber sind für diese Therapieoptionen die Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-29 dargestellt.

Für eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation wurden die Kosten mittels Diagnosis Related Groups (DRG) für Deutschland berechnet, wobei ein mittlere Verweildauer angenommen wurde [51]. Zur Berechnung wurde der Bundesbasisfallwert von 2991,53 EUR angenommen [52]. Bei nicht mit dem Fallpauschalen-Katalog vergütete vollstationäre Leistungen sind krankenhausesindividuelle Entgelte nach § 6 Abs. 1 Satz 1 des Krankenhausentgeltgesetzes zu vereinbaren, soweit diese als Krankenhausleistung erbracht werden dürfen. [51] In den Berechnungen beispielhaft wurden die krankenhausesindividuelle Entgelte des Universitätsklinikums Erlangen herangezogen [53].

Als relevante DRGs für die Durchführung einer autologen Stammzelltransplantation wurden folgende DRGs mit entsprechenden Kosten angenommen:

- Knochenmarkentnahme bei Eigenspender oder periphere Stammzellenentnahme beim Patienten: DRG: Z41Z [Knochenmarkentnahme bei Eigenspender]; Kosten: 1.023,60 EUR [53]
- Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark oder Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen: DRG: A15B [Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, autogen, außer bei Plasmozytom, Alter >15 Jahre]; Kosten: 24.793,80 EUR

Für die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation wurden folgende DRGs mit entsprechenden angenommen:

- Knochenmarkentnahme bei einem Spender: DRG: Z43Z [Knochenmarkentnahme bei Fremdspender]; Kosten: 1.668,68 EUR [53]
- Periphere Stammzellenentnahme beim Spender: DRG Z42Z [Stammzellentnahme bei Fremdspender]; Kosten: 2.333,94 EUR [53]
- Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark oder Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen:
 - DRG: A04A [Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogene, außer bei Plasmozytom oder mit Graft-versus-host-Krankheit Grad III und IV, mit *in-vitro*-Aufbereitung]; Kosten 92.629,73 EUR oder
 - DRG: A04B [Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogene, außer bei Plasmozytom, HLA-verschieden oder bei Plasmozytom, mit Graft-versus-host-Krankheit Grad III und IV, ohne *in-vitro*-Aufbereitung]; Kosten: 66.444,87 EUR oder
 - DRG: A04C [Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogene, außer bei Plasmozytom, ohne *in-vitro*-Aufbereitung, ohne Graft-versus-host-Krankheit Grad III und IV, HLA-identisch]; Kosten 58.849,38 EUR

Somit ergeben sich Kosten für die Durchführung einer autologen Stammzelltransplantation von 25.817,40 EUR und für die allogene Stammzelltransplantation von 60.518,06 EUR bis 94.963,67 EUR pro Patient und Behandlung. Hierbei handelt es sich um eine konservative Schätzung, da weder Komplikationen oder ein möglicher Stammzellboost in die Kostenberechnung einbezogen wurden.

Grundlage für die Kostenberechnung der Strahlentherapie stellte die für den ambulanten Bereich maßgebliche Vergütungsregelung dar (Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung für das Jahr 2012 [44]). Die EBM Punktezahl der GKV-Leistungen für die Strahlentherapie werden mit dem bundeseinheitlichen Orientierungswert zur Ermittlung der Kosten multipliziert. Gemäß Beschluss des Erweiterten Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 4 SGB V in seiner 23. Sitzung am 5./11. Oktober 2010 wird der Bundeseinheitliche Basisfallwert, wie folgt, quantifiziert: „Der bundeseinheitliche Orientierungswert gemäß § 87 Abs. 2e Satz 1 Nr. 1 SGB V für die Jahre 2011 und 2012 beträgt 3,5048 Cent.“ [45] Die Dosierung für Patienten mit DLBCL beträgt gemäß NCCN Leitlinie 30-50 Gy pro Behandlung [54]. Normalerweise finden fünf Sitzungen pro Woche statt bei einer fraktionierten Gabe von 2 Gy. Somit dauert die Behandlung insgesamt sechs bis acht Wochen [55; 56; 57]. Die Kosten dafür betragen:

- Konsiliarpauschale bei bösartiger Erkrankung [EBM Ziffer 25211; Punktwert 1.765] 53,92 EUR

- Konsiliarpauschale nach strahlentherapeutischer Behandlung [EBM Ziffer 25214; Punktwert 255] 7,79 EUR
- Bestrahlung mit Linearbeschleuniger bei bösartigen Erkrankungen [EBM Ziffer 25321; Punktwert 1.005] 30,70 EUR pro Bestrahlung (18 Bestrahlungen $\hat{=}$ 552,62 EUR; 30 Bestrahlungen $\hat{=}$ 767,52 EUR)
- 3-D-Technik, Großfeld-, Halbkörperbestrahlung [EBM Ziffer 25323; Punktwert 270] 8,25 EUR pro Bestrahlung (18 Bestrahlungen $\hat{=}$ 148,46 EUR; 30 Bestrahlungen $\hat{=}$ 206,20 EUR)

Somit ergeben sich Gesamtkosten von 762,78 EUR bis 1.035,42 EUR pro Patient und pro Strahlentherapie.

Für Ibritumomab-Tiuxetan wurden nur die Arzneimitteljahrestherapiekosten dargestellt. Das Dosierungsschema für Ibritumomab-Tiuxetan ist laut Fachinformation an Tag 1 eine intravenöse Infusion von 250mg/m² Rituximab und an Tag 7 oder 8 oder 9 eine intravenöse Infusion von 250mg/m² Rituximab und eine zehnminütige intravenöse Infusion der [⁹⁰Y]-radiomarkierten Zevalin[®]-Lösung. Die Dosierung entspricht einer Packung mit 3,2mg Ibritumomab-Tiuxetan pro Dosis, da Restlösungen nicht für weitere Patienten verwendet werden dürfen. Maßgeblich für die Berechnung der Kosten von Ibritumomab-Tiuxetan, wie bei den oben genannten Vergleichstherapien, der Apothekenabgabepreis in der Dosierung gemäß Fachinformation, abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte). Dazu wurde das Fertigarzneimittel des im Beratungsprotokoll genannten Arzneistoffs gemäß Apothekenabgabepreis der Lauer-Taxe (Preisstand 15.09.2012, Online-Version) herangezogen [49; 50]. Die Kosten werden auf Basis der Kosten pro mg gemäß Apotheken Rahmenvertrag berechnet. Der Apothekenabgabepreis von Zevalin[®] (Ibritumomab-Tiuxetan) beträgt laut Lauer-Taxe 14.705,78 EUR, abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 – 2,05 EUR und 130a SGB V – 1.918,40 EUR - (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) ergeben sich Kosten von 12.785,33 EUR. Pro mg sind die Kosten 3.995,42 EUR. Die Kosten von Rituximab betragen, wie in Abschnitt 3.3.4 beschrieben, 3,49 EUR pro mg. Dies entspricht bei einer benötigten Menge von 500mg/m² (945mg bei einer KOF von 1,89m²) 3.296,48 EUR pro Patient und Behandlung.

Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und weitere mögliche zweckmäßige Vergleichstherapien (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro**
Pixantron	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinien-Therapie	36.187,62 EUR	35.246.741 EUR
Autologe Stammzellentransplantation		25.817,40 EUR	25.146.148 EUR
Allogene Stammzellentransplantation		60.518,06 EUR bis 94.963,67 EUR	58.944.590 EUR bis 92.494.615 EUR
Strahlentherapie		762,78 EUR bis 1.035,42 EUR	742.948 EUR bis 1.008.499 EUR
Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®)*		16.081,81 EUR	15.663.683 EUR
*Es werden nur die Jahrestherapiekosten für das Medikament dargestellt, Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nicht aufgeführt			
**Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 974 (s. Abschnitt 3.2.4)			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Basierend auf den Angaben einer Marktforschungsstudie von Kantar Health können die im folgenden dargestellten Marktanteile der bei Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressivem Non-Hodgkin B-Zell-Lymphom in der Dritt- und Viertlinientherapie eingesetzten Wirkstoffe angenommen werden [58].

Tabelle 3-30 Eingesetzte Therapien bei mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressivem Non-Hodgkin B-Zell-Lymphom [58]

Therapie	Marktanteile bei Therapie in 3./4. oder höhere Linie
Bendamustin mit oder ohne Rituximab	28% bzw. 15%
FC (Fludarabin, Cyclophosphamid) mit oder ohne Rituximab	15% bzw. 9%
Bortezomib mit oder ohne Rituximab	13% bzw. 7%
DHAP mit oder ohne Rituximab	8% bzw. 3%
ICE mit oder ohne Rituximab	8% bzw. 4%
CHOP mit oder ohne Rituximab	6% bzw. 2%
ESHAP mit oder ohne Rituximab	4% bzw. 3%
Alle anderen Chemotherapien*	9% bzw. 22%
Keine Behandlung (palliative Versorgung) oder andere Versorgung	3% bzw. 32%
Andere	6% bzw. 2%
*EPOCH (CHOEP) mit oder ohne Rituximab, HyperCVAD mit oder ohne Rituximab und alle anderen Chemotherapien	

Wie unter Abschnitt 3.1.2 beschrieben, existiert kein Therapiestandard für die Behandlung des mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL. Als Ergebnis der Leitlinienbetrachtung kann als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für mehrfach rezidivierte oder therapierefraktäre B-Zell NHL ein individuelles Therapieregime, eine palliative Radiotherapie oder eine Best Supportive Care (BSC) möglich sein. Ein anerkannter Therapiestandard jedoch ließ sich nicht herleiten. Die Behandlung hängt immer vom Einzelfall ab. Jedoch wird durch die Ergebnisse der Marktstudie dokumentiert, dass in der Drittlinietherapie nur 3% der Patienten keine Antitumor-Therapie mehr erhalten – und nur eine „palliative“ oder „Best Supportive Care“ bekommen. Weiterhin bestätigt auch diese Studie durch die oben aufgeführte Vielzahl an verschiedenen Therapieschemata, dass bei behandelten Patienten mit B-Zell-NHL in der Drittlinietherapie kein Therapiestandard in der Praxis besteht. Eine seriöse, fundierte Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile und/oder ihrer Veränderungen ist aber mit dieser Marktstudie nicht möglich. [58]

Die in der Fachinformation für Pixantron unter 4.3 aufgeführten Gegenanzeigen sind [38]:

- Überempfindlichkeit gegen Pixantrondimaleat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (Natriumchlorid, Lactose-Monohydrat, Natriumhydroxid, Salzsäure)
- Immunisierung mit Lebendvirusimpfstoff
- Starke Knochenmarkdepression
- Schwere Leberfunktionsstörung.

Der Anteil der Patienten, welche aufgrund der Gegenanzeigen nicht mit Pixantron behandelt wird, ist aufgrund fehlender Daten schwer abzuschätzen.

In der Zulassungsstudie für Pixantron führten unerwünschte Ereignisse bei 42,6% der behandelten Patienten zum Studienabbruch. Diese Patientengruppe hat keinen Einfluss auf den Versorgungsanteil, da die Behandlung bei diesen Patienten begonnen wird. Der Einfluss der kürzeren Behandlungsdauer auf den Verbrauch von Pixantron wurde im Abschnitt 3.3.2 in den Berechnungen mittels der medianen Therapiedauer berücksichtigt, da nur 32% alle sechs Zyklen gemäß Behandlungsplan erhalten haben [37].

Daten zur Differenzierung nach ambulanten und stationären Versorgungsanteilen sind zu dem zu bewertenden Anwendungsgebiet nicht verfügbar. Somit ist eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich mangels geeigneter Daten nicht möglich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie oben beschrieben, ist eine gesicherte Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile und/oder ihrer Veränderungen nicht möglich und somit können auch keine Änderungen von Jahrestherapiekosten aufgrund von Versorgungsanteilen beschrieben werden. Die Marktstudie hat bestätigt, dass in der Drittlinietherapie nur 3% der Patienten keine Antitumor-Therapie mehr erhalten, so dass von einem hohen Versorgungsanteil mit medikamentöser Antitumor-Therapie auch schon unter jetzigen Therapiebedingungen zu rechnen ist. Abzüglich davon sind die Patienten mit Gegenanzeigen zu betrachten, jedoch lassen sich diese nur schwer schätzen. Der pharmazeutische Unternehmer ist der Auffassung, dass Pixantron als erste zugelassene Therapie des mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell NHL sich zur Standardtherapie entwickeln könnte, und somit, solange es keine neue Evidenz oder Therapie gibt, der Versorgungsanteil mit der Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht identisch ist (s. Abschnitt 3.2.4).

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die im Abschnitt 3.3 erforderlichen Daten und Angaben war keine systematische Literaturrecherche notwendig. Die Daten wurden vielmehr direkt bei den entsprechenden Quellen recherchiert.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zur Behandlungsdauer wurden den jeweiligen Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen, wie sie im FachInfo-Service (www.fachinfo.de) zu finden sind, sowie entsprechender Fachliteratur für anerkannte Kombinationsregime. Alle in der klinischen Zulassungsstudie betrachteten Vergleichstherapien haben zusätzlich verschiedenen

Indikationen und Dosierungen und der Großteil der Vergleichstherapien keine Zulassung im Anwendungsgebiet hat. Somit ließ sich auch kein Behandlungsschema aus den Fachinformationen für eingesetzte Therapien ableiten. Daher wurden der Behandlungsmodus und die Behandlungsdauer für jede Vergleichstherapie aus den Daten der klinischen Zulassungsstudie PIX301 hergeleitet, um diese so valide wie möglich darzustellen. Auch für die weiteren Monotherapien, die als zweckmäßigen Vergleichstherapien für mehrfach rezidierte oder therapierefraktäre Non-Hodgkin B-Zell-Lymphomen (B-Zell-NHL) vom G-BA genannt wurden (Trofosamid, Vinblastin, Vincristin), wurde die Anzahl der Behandlungen mittels der medianen Dauer der Monotherapien aus der Zulassungsstudie PIX301 geschätzt wurde [37]. Für die möglichen Kombinationstherapien, wurde der Behandlungsmodus für jede Vergleichstherapie aus den bei NHL Patienten üblichen Regimes mit Informationen aus der Fachinformation oder anerkannten publizierten Kombinationsregimen abgeleitet (s. Abschnitt 3.3.1).

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.3.2

Im Rahmen dieses Dossiers wurde das gebräuchliche Verbrauchsmaß „Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche“ für die zweckmäßige Vergleichstherapie verwendet. Die Dosierungen wurden aus den entsprechenden Fachinformationen, publizierten Kombinationsregimes beziehungsweise der Zulassungsstudie PIX301 entnommen [37]. Die günstigsten Packungsgrößen wurden mit Hilfe der verfügbaren Packungsgrößen und den entsprechenden Preisen wie sie in der Lauer-Taxe gelistet sind, ermittelt [50].

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.3.3

Die Apothekenabgabepreise wurden ausschließlich der Lauer-Taxe (Preisstand 15.09.2012, Online-Version) entnommen.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.3.4

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel wurden den entsprechenden der Fach- oder Gebrauchsinformation (gemäß FachInfo-Service) entnommen [1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 16; 17; 18; 19; 36; 41]. Die Häufigkeit der einzelnen Leistungen wurde anhand der Angaben in der Fachinformation bestimmt. Die monetäre Quantifizierung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung erfolgte anhand des für den ambulanten Bereich maßgeblichen Einheitlichen Bewertungsmaßstabs für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung (mit Wirkung ab 01. Januar 2012) für das Jahr 2012 [44].

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 berechnet.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.3.6

Zur Schätzung der Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets lagen nur sehr begrenzt Daten vor. Zur Schätzung wurde eine Marktforschungsstudie von Kantar Health zur Behandlung der Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressivem Non-Hodgkin B-Zell-Lymphom in der Dritt- und Viertlinientherapie genutzt [58]. Weiterhin wurde die Fachinformation von Pixantron zur Informationsgewinnung herangezogen [38].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Roche, 2011. *Fachinformation MabThera*. [online] URL: www.fachinfo.de.
2. Baxter Oncology, 2008. *Fachinformation Ixoten*. [online] URL: www.fachinfo.de.
3. Teva, 2011. *Fachinformation Vinblastinsulfat Teva*. [online] URL: www.fachinfo.de.
4. Teva, 2011. *Fachinformation Vincristinsulfat Teva*. [online] URL: www.fachinfo.de.
5. axios pharma, 2011. *Fachinformation axidoxo*. [online] URL: www.fachinfo.de.
6. Baxter Oncology, 2008. *Fachinformation Holoxan*. [online] URL: www.fachinfo.de.
7. Baxter Oncology, 2009. *Fachinformation Uromitexan*. [online] URL: www.fachinfo.de.
8. Baxter Oncology, 2010. *Fachinformation Onkotrone*. [online] URL: www.fachinfo.de.
9. Baxter Oncology, 2012. *Fachinformation Endoxan*. [online] URL: www.fachinfo.de.
10. cell pharm, 2011. *Fachinformation Mesna-cell*. [online] URL: www.fachinfo.de.
11. cell pharm, 2012. *Fachinformation Bleo-Cell*. [online] URL: www.fachinfo.de.
12. Merck, 2012. *Fachinformation Decortin H*. [online] URL: www.fachinfo.de.
13. Merck, 2012. *Fachinformation Decortin*. [online] URL: www.fachinfo.de.
14. cell pharm, 2010. *Fachinformation Eldisine*. [online] URL: www.fachinfo.de.
15. Teva, 2011. *Fachinformation Eto-GRY*. [online] URL: www.fachinfo.de.
16. Teva, 2011. *Fachinformation Calciumfolinat-GRY*. [online] URL: www.fachinfo.de.
17. Teva, 2011. *Fachinformation Fludarabinphosphat-GRY*. [online] URL: www.fachinfo.de.
18. ratiopharm GmbH, 2011. *Dexa-ratiopharm*. [online] URL: www.fachinfo.de.

19. Teva, 2010. *Fachinformation Methotrexat-GRY*. [online] URL: www.fachinfo.de.
20. Aurer, I., Durakovic, N., Radman, I., Nemet, D., Zupancic-Salek, S., Kovacevic-Metelko, J., Bogdanic, V., Sertic, D., Mrcic, M., Mikulic, M., & Labar, B., 2002. Combination of ifosfamide, methotrexate, and etoposide (IMVP) as a salvage therapy for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: retrospective study. *Croat.Med J*, 43 (5), 550-554.
21. Canellos, G.P., Skarin, A.T., Klatt, M.M., Rosenthal, D.S., Case, D.C., Jr., Pinkus, G.S., Jochelson, M.S., Yeap, B.Y., & Shipp, M.A., 1987. The m-BACOD combination chemotherapy regimen in the treatment of diffuse large cell lymphoma. *Seminars in Hematology*, 24 (2 Suppl 1), 2-7.
22. Economopoulos, T., Dimopoulos, M.A., Mellou, S., Pavlidis, N., Samantas, E., Nicolaides, C., Tsatalas, C., Papadopoulos, A., Papageorgiou, E., Papasavvas, P., & Fountzilas, G., 2002. Treatment of intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma using CEOP versus CNOP. *Eur J Haematol.*, 68 (3), 135-143.
23. Federico, M., Clo, V., Brugiattelli, M., Carotenuto, M., Gobbi, P.G., Vallisa, D., Lombardo, M., Avanzini, P., Di, R.N., Dini, D., Baldini, L., & Silingardi, V., 1998. Efficacy of two different ProMACE-CytaBOM derived regimens in advanced aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Final report of a multicenter trial conducted by GISL. *Haematologica*, 83 (9), 800-811.
24. 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.
25. 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*.
26. 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.
27. Joensuu, H. & Turpeenniemi-Hujanen, T., 1992. MACOP-B regimen in non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncologica*, 31 (6), 657-661.
28. Marcus, R., Imrie, K., Belch, A., Cunningham, D., Flores, E., Catalano, J., Solal-Celigny, P., Offner, F., Walewski, J., Raposo, J., Jack, A., & Smith, P., 2005. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*, 105 (4), 1417-1423.

29. Ogura, M., Kagami, Y., Taji, H., Suzuki, R., Miura, K., Takeuchi, T., & Morishima, Y., 2003. Pilot phase I/II study of new salvage therapy (CHASE) for refractory or relapsed malignant lymphoma. *Int J Hematol.*, 77 (5), 503-511.
30. Osby, E., Hagberg, H., Kvaloy, S., Teerenhovi, L., Anderson, H., Cavallin-Stahl, E., Holte, H., Myhre, J., Pertovaara, H., & Bjorkholm, M., 2003. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. *Blood*, 101 (10), 3840-3848.
31. Rodriguez, M.A., Cabanillas, F.C., Hagemester, F.B., McLaughlin, P., Romaguera, J.E., Swan, F., & Velasquez, W., 1995. A phase II trial of mesna/ifosfamide, mitoxantrone and etoposide for refractory lymphomas. *Ann Oncol.*, 6 (6), 609-611.
32. Schutt, P., Passon, J., Ebeling, P., Welt, A., Muller, S., Metz, K., Moritz, T., Seeber, S., & Nowrousian, M.R., 2007. Ifosfamide, etoposide, cytarabine, and dexamethasone as salvage treatment followed by high-dose cyclophosphamide, melphalan, and etoposide with autologous peripheral blood stem cell transplantation for relapsed or refractory lymphomas. *Eur J Haematol.*, 78 (2), 93-101.
33. Tilly, H., Lepage, E., Coiffier, B., Blanc, M., Herbrecht, R., Bosly, A., Attal, M., Fillet, G., Guettier, C., Molina, T.J., Gisselbrecht, C., & Reyes, F., 2003. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 102 (13), 4284-4289.
34. Wang, W.S., Tzeng, C.H., Chiou, T.J., Liu, J.H., Hsieh, R.K., Yen, C.C., & Chen, P.M., 1997. High-dose cytarabine and mitoxantrone as salvage therapy for refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Jpn.J Clin Oncol.*, 27 (3), 154-157.
35. Wilson, W.H., Bryant, G., Bates, S., Fojo, A., Wittes, R.E., Steinberg, S.M., Kohler, D.R., Jaffe, E.S., Herdt, J., & Cheson, B.D., 1993. EPOCH chemotherapy: toxicity and efficacy in relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.*, 11 (8), 1573-1582.
36. Cancernova, 2010. *Fachinformation Lastet*. [online] URL: www.fachinfo.de.
37. CTI Studienbericht PIX301, 2010. *Protocol PIX301 Pixantrone (BBR 2778) versus other chemotherapeutic agents for third-line single agent treatment of patients with relapsed aggressive non-hodgkin's lymphoma: A randomized, controlled, phase III comparative trial*.
38. European Medicines Agency, 2012. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*.
39. Wissenschaftliches Institut der AOK, 2012. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen /Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012*.
40. Fricke, U., Günther, J., Zawinell, A., & Zeidan, R., 2012. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt / Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung*.

41. cell pharm, 2011. *Fachinformation ARA-cell*. [online] URL: www.fachinfo.de.
42. Destatis Statistisches Bundesamt, 2009. *Mikrozensus -Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung*.
43. Du, B.D. & Du Bois, E.F., 1916. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*, 5 (5), 303-311.
44. Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2012. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)*.
45. Erweiterter Bewertungsausschuss, 2010. *Beschluss des Erweiterten Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 4 SGB V zur Weiterentwicklung der vertragsärztlichen Vergütung in den Jahren 2011 und 2012 in seiner 23.Sitzung am 5./11. Oktober 2010 mit Wirkung zum 1.Januar 2011*.
46. Krewel Meuselbach GmbH, 2012. *Fachinformation Dolestan*. [online] URL: www.fachinfo.de.
47. Teva, 2012. *Fachinformation Paracetamol 500mg elac*. [online] URL: www.fachinfo.de.
48. European Society of Medical Oncology, 2012. ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 23 (Suppl 7), vii78-vii82.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012. *Niederschrift zum Beratungsprotokoll gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-044, Pixantron zur Behandlung mehrfach rezidivierter oder therapierefraktärer Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphome*.
50. Lauer Fischer Taxe, 2012. URL: lauer-fischer.de.
51. InEK, 2011. *DRG Entgeltkatalog Version G-DRG 2012*.
52. GKV-Spitzenverband, Verband der privaten Krankenversicherung und Deutscher Krankenhausgesellschaft, 2011. *Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2012*.
53. Universitätsklinikum Erlangen, 2012. *DRG-Entgelttarif und Pflegekostentarif 2012*.
54. 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
55. Horning, S.J., Weller, E., Kim, K., Earle, J.D., O'Connell, M.J., Habermann, T.M., & Glick, J.H., 2004. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol.*, 22 (15), 3032-3038.
56. Lowry, L., Smith, P., Qian, W., Falk, S., Benstead, K., Illidge, T., Linch, D., Robinson, M., Jack, A., & Hoskin, P., 2011. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiotherapy and Oncology*, 100 (1), 86-92.

57. Persky, D.O., Unger, J.M., Spier, C.M., Stea, B., LeBlanc, M., McCarty, M.J., Rimsza, L.M., Fisher, R.I., & Miller, T.P., 2008. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol.*, 26 (14), 2258-2263.

58. Kantar Health, 2012. *Befragung*.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Diagnostik

Vor jeder Erstbehandlung mit Pixuvri sollten Ausgangswerte folgender Parameter bestimmt werden: Blutbild, Serumspiegel von Gesamtbilirubin und Gesamtkreatinin sowie LVEF als Parameter der Herzfunktion. [1]

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals

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. [1]

Infrastruktur

Nicht zutreffend.

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit Pixantron umfasst bis zu sechs Zyklen á 28 Tage mit einer Dosis von 50mg/m² an Tag 1, 8 und 15. Die Dosis muss jedoch zu Beginn eines jeden Zyklus auf der Grundlage des Nadirs der hämatologischen Werte bzw. der stärksten toxischen Wirkungen des vorhergehenden Therapiezyklus angepasst werden (s. Abschnitt 3.3.2). [1]

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Myelosuppression

Mit Pixantron behandelte Patienten erleiden häufig eine Myelosuppression (Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie und Lymphopenie), die sich überwiegend als Neutropenie manifestiert. Bei Einhaltung der empfohlenen Dosis und des empfohlenen Dosisschemas ist die Neutropenie in der Regel reversibel; sie erreicht nach der Gabe an den Tagen 1, 8 und 15 den Nadir zwischen Tag 15 und Tag 22 und klingt normalerweise bis Tag 28 wieder ab. [1] Engmaschige Blutbildkontrollen (einschließlich Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten und absoluter Neutrophilenzahl) sind erforderlich. Rekombinante hämatopoetische Wachstumsfaktoren können gemäß den einrichtungsinternen Standard Leitlinien oder den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) angewendet werden [2]. Änderungen der Dosis sollten ggf. in Betracht gezogen werden. [1]

Kardiotoxizität

Kardiale Funktionsstörungen einschließlich verminderter LVEF oder letaler kongestiver Herzinsuffizienz können während oder nach der Behandlung mit Pixuvri[®] auftreten. Ein erhöhtes Risiko für kardiale Toxizität besteht bei aktiver oder latenter Herz-Kreislauf-Erkrankung, vorausgegangener Therapie mit Anthrazyklinen oder Anthrazendionen, vorausgegangener oder begleitender Strahlentherapie im Mediastinalbereich oder gleichzeitiger Anwendung von anderen kardiotoxischen Arzneimitteln. Kardiale Toxizität kann unter Pixantron jedoch auch ohne Vorliegen kardialer Risikofaktoren auftreten. [1]

Bei Patienten mit Herzerkrankungen oder Risikofaktoren (z. B. LVEF-Ausgangswert <45% in der Radionuklidventrikulographie (RNV), klinisch relevante kardiovaskuläre Störungen (Grad 3 oder 4 nach NYHA), Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate, schwere Arrhythmie, unkontrollierte Hypertonie, unkontrollierte Angina pectoris oder vorausgegangene kumulative Dosen von mehr als 450mg/m² Doxorubicin oder Äquivalent) sollte vor der Behandlung mit Pixantron eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung vorgenommen werden. [1]

Die Herzfunktion sollte vor Beginn der Behandlung mit Pixantron kontrolliert und dann in regelmäßigen Abständen überwacht werden. Wenn eine kardiale Toxizität während der Behandlung nachgewiesen wird, muss das Risiko-Nutzen-Verhältnis einer Fortsetzung der Therapie mit Pixantron überprüft werden. [1]

Infektionen

Infektionen einschließlich Pneumonie, Entzündung des Zellgewebes, Bronchitis und Sepsis wurden während klinischer Studien beobachtet und waren mit Krankenhausaufenthalten, septischem Schock und Tod assoziiert. Bei Patienten mit Neutropenie besteht eine erhöhte Infektionsanfälligkeit; dennoch war die Inzidenz von atypischen, schwer zu behandelnden

Infektionen, wie z. B. systemischen Pilzinfektionen oder Infektionen durch opportunistische Erreger wie *Pneumocystis jiroveci*, in den klinischen Studien nicht erhöht. [1]

Pixantron darf nicht angewendet werden bei Patienten mit aktiven, schweren Infektionen und bei Patienten mit anamnestisch bekannten rezidivierenden oder chronischen Infektionen bzw. mit Grunderkrankungen, die eine schwere Infektion zusätzlich begünstigen könnten.

Tumorlyse-Syndrom

Infolge des starken Purinabbaus, der eine arzneimittelinduzierte rasche Lyse von neoplastischen Zellen begleitet (Tumorlyse-Syndrom), kann es tumorspezifisch unter Pixantron-Therapie zu einer Hyperurikämie kommen. Auch Elektrolytentgleisungen, die zu Nierenschäden führen können, sind möglich. Bei Patienten mit hohem Risiko für eine Tumorlyse (erhöhte LDH-Werte, großes Tumolvolumen, hohe Harnsäure- oder Phosphat Spiegel vor Behandlung) sollten nach der Therapie Harnsäure-, Kalium-, Kalziumphosphat- und Kreatininspiegel bestimmt werden. Ausreichende Hydrierung, Alkalisierung des Urins und Prophylaxe mit Allopurinol oder anderen Wirkstoffen zur Verhinderung einer Hyperurikämie können mögliche Komplikationen eines Tumorlyse-Syndroms minimieren. [1]

Immunisierung

Eine während der Behandlung mit Pixantron vorgenommene Immunisierung bleibt möglicherweise wirkungslos. Impfungen mit Lebendviren sind wegen der therapieassoziierten Immunsuppression kontraindiziert. [1]

Extravasation

Bei einer Extravasation muss die Anwendung sofort abgebrochen und in einer anderen Vene neu begonnen werden. Pixantron wirkt nicht gewebsnekrotisierend, so dass das Risiko einer lokalen Reaktion nach Extravasation minimal ist. [1]

Prävention von Fotosensibilitätsreaktionen

Theoretisch besteht aufgrund der *in-vitro*-Daten das Risiko einer Fotosensibilität, im klinischen Studienprogramm wurden jedoch keine bestätigten Fälle beobachtet. Als Vorsichtsmaßnahme sollten die Patienten angewiesen werden, auf ausreichenden Sonnenschutz zu achten, z. B. Sonnenschutzkleidung zu tragen und Sonnenschutzmittel anzuwenden. Da die meisten arzneimittelinduzierten Fotosensibilitätsreaktionen durch Wellenlängen im UV-A-Bereich verursacht sind, werden Sonnenschutzmittel mit hoher UV-A-Absorption empfohlen. [1]

Patienten unter natriumarmer Diät

Dieses Arzneimittel enthält nach Verdünnung ungefähr 1.000mg (43mmol) Natrium pro Dosis. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) Diät. [1]

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 zur Enzyminhibition

In-vitro-Studien mit den häufigsten menschlichen Cytochrom-P450-Isoformen (einschließlich CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4) zeigten, dass es zu einer gemischten Hemmung von CYP1A2 und CYP2C8 kommen kann, die von klinischer Relevanz sein könnte. Signifikante oder klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen Cytochrom-P450-Isoformen wurden nicht beobachtet. [1]

Theophyllin: Bei gleichzeitiger Anwendung von Theophyllin, einem vorwiegend über CYP1A2 metabolisierten Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, kann es theoretisch zu einem Konzentrationsanstieg dieses Substrats und damit zu einer Theophyllin-Toxizität kommen. Der Theophyllinspiegel sollte daher in den ersten Wochen einer gleichzeitigen Behandlung mit Pixantron engmaschig kontrolliert werden. [1]

Warfarin wird teilweise über CYP1A2 metabolisiert; damit bestehen auch hier bei gleichzeitiger Anwendung mit Pixantron theoretische Bedenken in Bezug auf eine Abbauhemmung und deren Einfluss auf die beabsichtigte Wirkung. Die Gerinnungsparameter, insbesondere der INR-Wert (International Normalized Ratio), sollten in den ersten Tagen nach der Einleitung einer gleichzeitigen Behandlung mit Pixantron überwacht werden. [1]

Amitriptylin, Haloperidol, Clozapin, Ondansetron und Propranolol werden über CYP1A2 metabolisiert, so dass die gleichzeitige Anwendung von Pixantron theoretisch zu einem Anstieg der Blutspiegel dieses Arzneimittels führen kann. [1]

Obwohl ein Risiko aufgrund der CYP2C8-Hemmung durch Pixantron nicht nachgewiesen werden konnte, sind bei gleichzeitiger Anwendung von Wirkstoffen, die in erster Linie über CYP2C8 verstoffwechselt werden (wie *Repaglinid, Rosiglitazon oder Paclitaxel*), Vorsichtsmaßnahmen angezeigt, z. B. eine sorgfältige Überwachung in Bezug auf Nebenwirkungen. [1]

In *In-vitro*-Studien wurde festgestellt, dass Pixantron ein Substrat der Membrantransportproteine P-gp/BRCP und OCT1 ist. Wirkstoffe, die diese Transporter hemmen, können somit die hepatische Aufnahme und Eliminationsleistung für Pixantron verringern. Das Blutbild sollte engmaschig kontrolliert werden, wenn solche Wirkstoffe gleichzeitig mit Pixantron gegeben werden. Hemmstoffe für die genannten Transporter sind z. B. Cyclosporin A oder Tacrolimus, die häufig zur Kontrolle einer chronischen Graft-versus-host-Reaktion eingesetzt werden, sowie die Wirkstoffe Ritonavir, Saquinavir oder Nelfinavir zur Behandlung der HIV-Infektion. [1]

Vorsicht ist weiterhin geboten, wenn Pixantron über längere Zeit zusammen mit Induktoren von Efflux-Transportern wie Rifampicin, Carbamazepin und Glukokortikoiden angewendet wird, da die Pixantronausscheidung in diesem Fall beschleunigt und die systemische Exposition entsprechend verringert sein kann. [1]

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pixantron bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. [1]

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahren) ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich. [1]

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pixantron bei eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erwiesen. Patienten mit Serumkreatininwerten $>1,5x$ oberer Grenzwert des Normalbereichs (OGN) waren von der randomisierten Studie ausgeschlossen. Pixantron sollte daher bei niereninsuffizienten Patienten mit Vorsicht angewendet werden. [1]

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pixantron bei eingeschränkter Leberfunktion ist nicht erwiesen. Pixantron sollte bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden und wird für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Exkretionsstörung der Leber nicht empfohlen. [1]

Patienten in schlechtem Allgemeinzustand

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten im schlechtem Allgemeinzustand (ECOG-Leistungsstatus >2) vor. Bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten. [1]

Pharmazeutische Angaben

Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf außer mit isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

Die ungeöffnete Durchstechflasche ist bis zu drei Jahren haltbar. Chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten und verdünnten Lösung nach Zubereitung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur (15°C bis 25°C) und unter Tageslicht in Standardinfusionsbeuteln aus Polyethylen (PE) nachgewiesen. [1]

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach Anbruch bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschreiten, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung haben unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden. [1]

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Eine Lagerung im Kühlschrank bei 2°C bis 8°C wird empfohlen. Die Durchstechflasche ist im Umkarton aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. [1]

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend. Es gibt im European Public Assessment Report für Pixantron keinen Anhang IV. [3]

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgender Abschnitt enthält eine Zusammenfassung des EU-Risk Management Plans [4]. Dieser wurde entwickelt, um die sichere Anwendung von Pixantron zu unterstützen.

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 Fotosensitivität wird, neben der Routine-Pharmakovigilanz, die für alle möglichen Risiken obligat ist, mit regelmäßigen Literaturrecherchen zur Identifizierung von entsprechenden Berichten bzw. mit einer weiteren *in vivo*-Studie an Nagetieren begegnet.

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 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.

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche) Quelle: [1]
Identifizierte Risiken		
Herzinsuffizienz	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Hinweise in Bezug auf Beobachtung und Identifikation von Kardiotoxizität (Abschnitt 4.4):</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Kardiale Funktionsstörungen einschließlich verminderter LVEF oder letaler kongestiver Herzinsuffizienz können während oder nach der Behandlung mit Pixuvri auftreten. Ein erhöhtes Risiko für kardiale Toxizität besteht bei aktiver oder latenter Herz-Kreislauf-Erkrankung, vorausgegangener Therapie mit Anthrazyklinen oder Anthracendionen, vorausgegangener oder begleitender Strahlentherapie im Mediastinalbereich oder gleichzeitiger Anwendung von anderen kardiotoxischen Arzneimitteln. Kardiale Toxizität kann unter Pixuvri jedoch auch ohne Vorliegen kardialer Risikofaktoren auftreten.</i> <p>Weitere Information zur kardialen Toxizität (Abschnitt 4.8):</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>In der Studie PIX 301 trat bei 13 (19,1 %) der Patienten in der Pixuvri-Gruppe eine Abnahme der Auswurfraction auf. In 11 Fällen handelte es sich um erst- bis zweitgradige, in 2 Fällen um drittgradige Ereignisse; die Ereignisse waren reversibel und nicht von der Pixuvri-Dosis abhängig. Eine Herzinsuffizienz (MedDRA-Begriffe Herzinsuffizienz und kongestive Herzinsuffizienz) trat bei 6 (8,8 %) der mit Pixuvri</i>

		<p><i>behandelten Patienten auf (2 erst- bis zweitgradige, 1 drittgradiges und 3 fünftgradige Ereignisse). Drei mit Pixuvri behandelte Patienten (4,4 %) wiesen eine Tachykardie, Arrhythmie, Sinustachykardie oder Bradykardie auf.</i></p> <ul style="list-style-type: none"><i>• Eine kardiale Ausgangsuntersuchung mit RNV oder Echokardiographie ist, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für eine verstärkte kardiale Toxizität, empfehlenswert. Wiederholte RNV- oder Echokardiographie-Kontrollen der LVEF sollten bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen Risikofaktoren wie eine vorausgegangene hohe kumulative Anthrazyklin-Exposition oder relevante kardiale Vorerkrankungen vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).</i> <p>Anweisungen bezüglich Untersuchungen zur Herzfunktion und regelmäßigen Überwachung vor Dosisanpassung (Abschnitte 4.4 und 4.8):</p> <ul style="list-style-type: none"><i>• Vor jeder Erstbehandlung mit Pixuvri sollten Ausgangswerte folgender Parameter bestimmt werden: Blutbild, Serumspiegel von Gesamtbilirubin und Gesamtkreatinin sowie LVEF als Parameter der Herzfunktion.</i><i>• Eine kardiale Ausgangsuntersuchung mit RNV oder Echokardiographie ist, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für eine verstärkte kardiale Toxizität, empfehlenswert. Wiederholte RNV- oder Echokardiographie-Kontrollen der LVEF sollten bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen Risikofaktoren wie eine vorausgegangene hohe</i>
--	--	--

		<p><i>kumulative Anthrazyklin-Exposition oder relevante kardiale Vorerkrankungen vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).</i></p> <p>Hinweise zur Qualifikation der Ärzte (Abschnitt 4.2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>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.</i>
Myelotoxizität	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Besondere Vorsichtsmaßnahmen wie unter Abschnitt 4.4 unter der Überschrift “Myelosuppression” beschrieben (Abschnitt 4.4):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Es können schwere Myelosuppressionen auftreten. Mit Pixuvri behandelte Patienten erleiden häufig eine Myelosuppression (Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie und Lymphopenie), die sich überwiegend als Neutropenie manifestiert. Bei Einhaltung der empfohlenen Dosis und des empfohlenen Dosisschemas ist die Neutropenie in der Regel reversibel; sie erreicht nach der Gabe an den Tagen 1, 8 und 15 den Nadir zwischen Tag 15 und Tag 22 und klingt normalerweise bis Tag 28 wieder ab.</i> • <i>Engmaschige Blutbildkontrollen (einschließlich Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten und absoluter Neutrophilenzahl) sind erforderlich. Rekombinante hämatopoetische Wachstumsfaktoren können gemäß den einrichtungsinternen Standards Leitlinien oder den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) angewendet werden. Änderungen der Dosis sollten ggf. in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).</i>

		<p>Zusätzliche Information ist in Abschnitt 4.8 unter der Überschrift „Hämatologische Toxizität und Komplikationen durch Neutropenie“ zu finden (Abschnitt 4.8):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Hämatologische Veränderungen waren die am häufigsten beobachteten toxischen Wirkungen, sie konnten jedoch im Allgemeinen problemlos mit Immunsuppressantien und Bluttransfusionen nach Bedarf behandelt werden. Neutropenien Grad 3–4 traten in der randomisierten Studie unter den mit Pixuvri behandelten Patienten häufiger auf, verliefen aber in den meisten Fällen unkompliziert, nicht kumulativ und waren selten mit febriler Neutropenie oder Infektionen verbunden. Insbesondere war eine supportive Therapie mit Wachstumsfaktoren nicht routinemäßig erforderlich und Erythrozyten- oder Thrombozytentransfusionen wurden nur gelegentlich vorgenommen (siehe Abschnitt 4.4).</i> <p>Hinweise zur Qualifikation der Ärzte (Abschnitt 4.2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>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.</i> <p>Eine Kontraindikation besteht für Patienten mit starker Knochenmarkdepression (Abschnitt 4.3).</p>
Schwere Infektionen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Hinweise zu finden unter Abschnitt 4.4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pixuvri darf nicht angewendet werden bei Patienten mit aktiven, schweren Infektionen und bei Patienten mit</i>

		<i>anamnestisch bekannten rezidivierenden oder chronischen Infektionen bzw. mit Grunderkrankungen, die eine schwere Infektion zusätzlich begünstigen könnten.</i>
Tumorlyse-Syndrom	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Abschnitt 4.4 der Produktinformationen enthält Hinweise zum potentiellen Risiko eines Tumorlyse-Syndroms (Abschnitt 4.4):</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Infolge des starken Purinabbaus, der eine arzneimittelinduzierte rasche Lyse von neoplastischen Zellen begleitet (Tumorlyse-Syndrom), kann es unter Pixantron-Therapie zu einer Hyperurikämie kommen. Auch Elektrolytentgleisungen sind möglich, die zu Nierenschäden führen können. Bei Patienten mit hohem Risiko für eine Tumorlyse (erhöhte LDH-Werte, großes Tumolvolumen, hohe Harnsäure- oder Phosphatspiegel vor Behandlung) sollten nach der Therapie Harnsäure-, Kalium-, Kalziumphosphat- und Kreatininspiegel bestimmt werden. Ausreichende Hydrierung, Alkalisierung des Urins und Prophylaxe mit Allopurinol oder anderen Wirkstoffen zur Verhinderung einer Hyperurikämie können mögliche Komplikationen eines Tumorlyse-Syndroms minimieren.</i>
Mögliche Risiken		
Sekundäre Malignome	Routinemäßige Pharmakovigilanz mit routinemäßiger Literaturrecherche um Berichte bezüglich hämatologischer Toxizität bei Anthrazyklin-Behandlung inklusive Pixantrontherapie zu finden.	<p>Hinweise zu Sekundären Malignomen enthält Abschnitt 4.4 der Produktinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Das Auftreten sekundärer akuter myeloischer Leukämien (AML) oder myelodysplastischer Syndrom (MDS) ist eine bekannte Komplikation der Chemotherapie mit Anthrazyklinen und anderen Topoisomerase-II-Hemmern.</i>

Reproduktive Toxizität	<p>Berichte über Schwangerschaften gehen direkt an den Hersteller.</p> <p>Berichte über männliche Unfruchtbarkeit werden als Teil der Routinepharmakovigilanz behandelt.</p>	<p>Spezielle Hinweise sind in Abschnitt 4.6 aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Gebärfähige Frauen</i> <i>Gebärfähige Frauen und ihre Partner sollten angewiesen werden, den Eintritt einer Schwangerschaft zu vermeiden.</i> <i>Männer und Frauen müssen eine wirksame Empfängnisverhütung während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung praktizieren.</i> • <i>Schwangerschaft</i> <i>Es liegen keine Daten vor über die Anwendung von Pixantron bei Schwangeren. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).</i> <i>Die Anwendung von Pixuvri während der Schwangerschaft sowie bei gebärfähigen Frauen, die keine Empfängnisverhütung praktizieren, wird nicht empfohlen.</i> • <i>Stillzeit</i> <i>Es ist nicht bekannt, ob Pixuvri oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.</i> <i>Das Stillen soll während der Behandlung mit Pixuvri unterbrochen werden.</i> • <i>Fertilität</i> <i>Nach wiederholter Gabe von Pixuvri wurde bei Hunden bereits in Dosen ab 0,1 mg/kg/Tag eine dosisabhängige testikuläre Atrophie festgestellt. Diese Wirkung ist beim</i>

		<p><i>Menschen nicht untersucht worden. Wie bei anderen Substanzen aus der allgemeinen Gruppe der die Desoxyribonukleinsäure (DNA) schädigenden Wirkstoffe kann die Anwendung von Pixuvri mit einer Beeinträchtigung der Fertilität verbunden sein. Obwohl eine Wirkung auf die Fertilität nicht belegt wurde, ist männlichen Patienten vorsichtshalber dazu zu raten, während und für einen Zeitraum von 6 Monaten nach der Behandlung empfängnisverhütende Methoden (vorzugsweise Barrieremethoden) anzuwenden, damit neue Spermien heranreifen können. Um das Risiko einer langfristigen Unfruchtbarkeit zu vermeiden, sollte die Lagerung von Spermien in einer Samenbank erwogen werden.</i></p>
Fotosensibilität	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Eine <i>in-vivo-Studie</i> zur Fototoxizität wird mit der relevanten klinischen Dosis Pixantron Dimaleat in Nagetieren durchgeführt.</p>	<p>Der Abschnitt 4.4 der Produktinformationen enthält Hinweise zum theoretischen Risiko von Fotosensibilität (Abschnitt 4.4):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Prävention von Fotosensibilitätsreaktionen</i> Theoretisch besteht aufgrund der In-vitro-Daten das Risiko einer Fotosensibilität, aber im klinischen Studienprogramm wurden keine bestätigten Fälle beobachtet. Als Vorsichtsmaßnahme sollten die Patienten angewiesen werden, auf ausreichenden Sonnenschutz zu achten, z.B. Sonnenschutzkleidung zu tragen und Sonnenschutzmittel anzuwenden. Da die meisten arzneimittelinduzierten Fotosensibilitätsreaktionen durch Wellenlängen im UV-A-Bereich verursacht sind, werden Sonnenschutzmittel mit hoher UVA-Absorption empfohlen.
CYP1A2 und CYP2C8	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Hinweise in Abschnitt 4.5 der Produktinformationen zu potenziellen Interaktionen spezifisch durch CYP1A2 mit Referenz darauf, dass keine Studien zur Erfassung von</p>

		Wechselwirkungen beim Menschen durchgeführt wurden. Die Informationen beziehen sich auf mögliche Interaktionen auf Basis des CYP1A2 Stoffwechsels. Ähnliche Vorsichtshinweise werden für CYP2C8 genannt.
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Kindern	<ul style="list-style-type: none"> • Drei Studien: PIX 111 voraussichtlich beendet im Februar 2015, PIX 211 voraussichtlich beendet im August 2018 und PIX 311 voraussichtlich beendet im November 2021 • Eine präklinische juvenile Toxizitätsstudie zur Bestimmung der Sicherheit von Pixantron bei Kindern von initial 5-18 Jahren sowie nach >6 Monaten im Anschluss an die Etablierung der Sicherheit bei älteren Kindern. 	<p>Hinweis auf das Fehlen von Daten unter Abschnitt 4.2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kinder und Jugendliche</i> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pixuvri bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
Sicherheit bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion	Routinemäßige Pharmakovigilanz Zusätzliche Information bezüglich Sicherheit von ~350 Patienten wird verfügbar sein nach Ende der Studie PIX306 im Juni 2015.	<p>Hinweis auf das Fehlen von Daten und die Notwendigkeit zur Vorsicht bei Niereninsuffizienz und leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung unter Abschnitt 4.2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</i> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pixuvri bei eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erwiesen. Patienten mit Serumkreatininwerten > 1,5 x oberer Grenzwert des Normalbereichs (OGN) waren von der randomisierten Studie ausgeschlossen. Pixuvri sollte daher bei niereninsuffizienten Patienten mit Vorsicht angewendet werden. • <i>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</i> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pixuvri bei eingeschränkter Leberfunktion ist nicht erwiesen. Pixuvri

		<p><i>sollte bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Pixuvri wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Exkretionsstörung der Leber empfohlen).</i></p>
<p>Sicherheit bei Patienten mit schweren Herzerkrankungen</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz Zusätzliche Information bezüglich der Sicherheit von ~350 Patienten wird verfügbar sein nach Ende der Studie PIX306 im Juni 2015</p>	<p>Besondere Vorsichtsmaßnahmen unter Abschnitt 4.4:</p> <ul style="list-style-type: none"> <p><i>Kardiotoxizität</i> Kardiale Funktionsstörungen einschließlich verminderter LVEF oder letaler kongestiver Herzinsuffizienz können während oder nach der Behandlung mit Pixuvri auftreten. Ein erhöhtes Risiko für kardiale Toxizität besteht bei aktiver oder latenter Herz-Kreislauf-Erkrankung, vorausgegangener Therapie mit Anthrazyklinen oder Anthracendionen, vorausgegangener oder begleitender Strahlentherapie im Mediastinalbereich oder gleichzeitiger Anwendung von anderen kardiotoxischen Arzneimitteln. Kardiale Toxizität kann unter Pixuvri jedoch auch ohne Vorliegen kardialer Risikofaktoren auftreten. Bei Patienten mit Herzerkrankungen oder Risikofaktoren (z. B. LVEF-Ausgangswert < 45 % in der Radionuklidventrikulographie [RNV], klinisch relevante kardiovaskuläre Störungen [Grad 3 oder 4 nach NYHA], Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, schwere Arrhythmie, unkontrollierte Hypertonie, unkontrollierte Angina pectoris oder vorausgegangene kumulative Dosen von mehr als 450 mg/m² Doxorubicin oder Äquivalent) sollte vor der Behandlung mit Pixuvri eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung vorgenommen werden. Die Herzfunktion sollte vor Beginn der Behandlung mit Pixuvri kontrolliert und dann in regelmäßigen Abständen</p>

		<p><i>überwacht werden. Wenn eine kardiale Toxizität während der Behandlung nachgewiesen wird, muss das Risiko-Nutzen-Verhältnis einer Fortsetzung der Therapie mit Pixuvri überprüft werden.</i></p> <p>Funktionelle Herztätigkeit als Anforderung vor Dosierung (gemessen über z. B. MUGA oder ECHO).</p>
<p>Sicherheit bei Patienten mit schlechter Knochenmarkreserve</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p>	<p>Starke Knochenmarkdepression ist als Kontraindikation unter 4.3 aufgeführt. Hinweise unter Abschnitt 4.4 beziehen sich auf den Einsatz von rekombinanten, hämatopoetischen Wachstumsfaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Myelosuppression</i> <i>Es können schwere Myelosuppressionen auftreten. Mit Pixuvri behandelte Patienten erleiden häufig eine Myelosuppression (Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie und Lymphopenie), die sich überwiegend als Neutropenie manifestiert. Bei Einhaltung der empfohlenen Dosis und des empfohlenen Dosisschemas ist die Neutropenie in der Regel reversibel; sie erreicht nach der Gabe an den Tagen 1, 8 und 15 den Nadir zwischen Tag 15 und Tag 22 und klingt normalerweise bis Tag 28 wieder ab. Engmaschige Blutbildkontrollen (einschließlich Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten und absoluter Neutrophilenzahl) sind erforderlich. Rekombinante hämatopoetische Wachstumsfaktoren können gemäß den einrichtungsinternen Standards Leitlinien oder den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) angewendet werden. Änderungen der Dosis sollten ggf. in Betracht gezogen</i>

		<i>werden.</i>
Off label Anwendung	Routinemäßige Pharmakovigilanz Datenerfassung von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die Abteilung für Pharmakovigilanz stellt den Einsatz im Anwendungsgebiet sicher. Alle spontan berichteten schwerwiegenden Ereignisse inklusive Literaturartikeln werden in einer Datenbank erfasst.	<p>Abschnitt 4.1 der Produktinformation bezieht sich auf die Indikation für die Behandlung mit Pixantron:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Anwendungsgebiete</i> <i>Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Pixantron-Behandlung ist nicht erwiesen bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren.</i> <p>Abschnitt 4.3 listet die Kontraindikationen für die Behandlung mit Pixantron:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Überempfindlichkeit gegen Pixantrondimaleat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile</i> • <i>Immunisierung mit Lebendvirusimpfstoff</i> • <i>Starke Knochenmarkdepression</i> • <i>Schwere Leberfunktionsstörung</i>
Sicherheit bei älteren Patienten >75 Jahre	Routinemäßige Pharmakovigilanz (s. auch Kardiotoxizität und eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion)	Außer den Instruktionen zu Komorbiditäten gibt es keine geplanten Aktivitäten zur Risikominimierung. Die Empfehlung für ältere Patienten besteht in einem Verzicht auf eine Dosisanpassung.
Sicherheit bei nicht-kaukasischen Patienten	Routinemäßige Pharmakovigilanz (s. auch Kardiotoxizität und eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion)	Außer den Instruktionen bezüglich der Kardiotoxizität sind keine Aktivitäten zur Risikominimierung geplant.
Sicherheit bei Patienten mit schlechtem	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Hinweis zum Fehlen von Informationen ist unter Abschnitt 4.2 der Produktinformation aufgeführt:

Allgemeinzustand		<ul style="list-style-type: none"><i>Patienten in schlechtem Allgemeinzustand Bisher liegen keine Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten im schlechtem Allgemeinzustand (ECOG-Leistungsstatus > 2) vor. Bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten.</i>
Sicherheit bei Patienten mit vorangegangener mediastinaler Radiotherapie	Routinemäßige Pharmakovigilanz (s. auch Kardiotoxizität)	Informationen bezüglich Kardiotoxizität sind unter Abschnitt 4.4 der Produktinformation aufgeführt.

Angaben zur Umsetzung

Die Studie zur Kardiotoxizität an juvenilen Mäusen ist beendet und ein Bericht liegt vor. (Modul 5 Study_Report_0197_2011)

Die Studie zur Fototoxizität in Nagetieren ist ebenfalls beendet und ein Bericht liegt vor. Demnach wurde für Pixantron in diesem Standardtest keine fototoxische Wirkung nachgewiesen. (Modul 5 Study_Report_90740)

PIX111, eine offene Dosisfindungsstudie bei Kindern zwischen 6 Monaten und 18 Jahren mit Lymphomen und malignen, soliden Tumoren befindet sich in Vorbereitung, hat aber noch nicht begonnen.

Die Studien PIX211 für Pixantron in einer Kombinations-Chemotherapie und PIX311, einer randomisierten, kontrollierten Studie für Pixantron haben begonnen und werden voraussichtlich im August 2018, bzw. November 2021 beendet sein. Beide Studien betrachten die Population „Kinder zwischen 5 und 18 Jahren mit NHL und/oder malignen, soliden Tumoren“.

(Stand der Informationen zur Umsetzung: September 2012)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Zusammenstellung des Abschnittes 3.4 wurde unter Zugrundelegung des Risk Management Plans für Pixantron (Pixuvri®) und den Produktinformationen erstellt. [1; 4] Der EPAR wird im Abschnitt 3.4.2 erwähnt. [3]

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. European Medicines Agency, 2012. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.*
2. European Society of Medical Oncology, 2012. ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 23 (Suppl 7), vii78-vii82.
3. European Medicines Agency, 2012. *CHMP assessment report Pixuvri.*
4. CTI Life Sciences Ltd, *Pixuvri® EU Risk Management Plan.*