

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Pixantron (Pixuvri<sup>®</sup>)*

CTI Life Sciences Ltd

## Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 20.11.2012

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>15</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	24
4.2.1 Fragestellung.....	24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	25
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	27
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	27
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	28
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	34
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	37
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	38
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	39
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	42
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	44
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	46
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	47
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	48
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	71
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	72
4.3.1.3.1 Gesamtüberleben (OS).....	72
4.3.1.3.3 Vollständiges Tumorausprechen (CR, CRu) – RCT.....	81
4.3.1.3.5 Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS).....	86
4.3.1.3.7 Unerwünschte Ereignisse.....	94
4.3.1.3.8 Subgruppenanalysen – RCT.....	146
4.3.1.3.8.1 Subgruppenanalyse des Gesamtüberlebens (OS).....	146

4.3.1.3.8.2	Subgruppenanalyse der CR/CRu Raten.....	148
4.3.1.3.8.3	Subgruppenanalyse des Progressionsfreien Überlebens (PFS) .....	150
4.3.1.3.9	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	151
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	154
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	154
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	154
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	154
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	155
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx>– indirekte Vergleiche aus RCT .....	155
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	157
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	158
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	158
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	158
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	159
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx>– nicht randomisierte vergleichende Studien.....	159
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	160
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	160
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	161
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	161
4.3.2.3.1.2	Historischer Vergleich .....	163
4.3.2.3.1.3	Gegenüberstellung der Fachinformationen .....	173
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	174
4.3.2.3.2.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – PIX203.....	174
4.3.2.3.2.2	Historischer Vergleich .....	179
4.3.2.3.2.3	Gegenüberstellung der Fachinformationen .....	179
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	180
4.3.2.3.3.1	Kardiale Sicherheit von Pixantron – PIX203 .....	180
4.3.2.3.3.2	Historischer Vergleich.....	188
4.3.2.3.3.3	Sicherheitsprofil von Pixantron aus der Gegenüberstellung der Fachinformationen.....	189
4.3.2.3.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	195
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	195
4.3.2.4.1	Kardiale Sicherheit von Pixantron – PIX203.....	195
4.3.2.4.2	Historischer Vergleich .....	196
4.3.2.4.3	Gegenüberstellung der Fachinformationen .....	197
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	198
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	198
4.4.1.1	RCT des pharmazeutischen Unternehmers – PIX301 .....	198
4.4.1.2	RCT des pharmazeutischen Unternehmers – PIX203 .....	201
4.4.1.3	Historischer Vergleich .....	202
4.4.1.4	Gegenüberstellung der Fachinformationen.....	202
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	203

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	210
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	210
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	211
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	211
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	211
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	213
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	214
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	228
4.7	Referenzliste.....	228
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>235</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>237</b>
	<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund .....</b>	<b>240</b>
	<b>Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien .....</b>	<b>241</b>
	<b>Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....</b>	<b>242</b>
	<b>Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....</b>	<b>243</b>
	<b>Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>251</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Zusammenfassung des Zusatznutzens: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	22
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	45
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	47
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	49
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	51
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	52
Tabelle 4-9: Demographische Baseline-Charakteristika (ITT Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	53
Tabelle 4-10: Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika (ITT Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	54
Tabelle 4-11: Vorherige NHL Behandlung (ITT Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	55
Tabelle 4-12: Zusammenfassung der letzten NHL Behandlung (ITT Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	56
Tabelle 4-13: Altersstruktur der Patienten in der Zulassungspopulation – PIX301 .....	57
Tabelle 4-14: Demographische Baseline Charakteristika der Patienten in der Zulassungspopulation - PIX301 .....	57
Tabelle 4-15: Dauer der NHL Erkrankung bei Patienten in der Zulassungspopulation - PIX301 .....	58
Tabelle 4-16: Histologie der in der Zulassungspopulation – PIX301 .....	58
Tabelle 4-17: Patientendisposition der Patienten in der Zulassungspopulation – PIX301 .....	59
Tabelle 4-18: Beendigung der vorgesehenen Behandlung der Patienten in der Zulassungspopulation – PIX301 .....	59
Tabelle 4-19: Anzahl der extranodalen Manifestationen der Patienten in der Zulassungspopulation – PIX301 .....	60
Tabelle 4-20: Vorherige NHL Behandlung der Patienten in der Zulassungspopulation – PIX301 .....	60
Tabelle 4-21: Anzahl der Chemotherapie Regime der Patienten in der Zulassungspopulation – PIX301 .....	61

Tabelle 4-22: Kategorie der vorherigen Chemotherapie der in der Zulassungspopulation – PIX301 .....	61
Tabelle 4-23: Altersstruktur der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR – PIX301 .....	63
Tabelle 4-24: Demographische Baseline Charakteristika der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR – PIX301 .....	63
Tabelle 4-25: Dauer der NHL Erkrankung, Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR – PIX301 .....	64
Tabelle 4-26: Histologie der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR – PIX301 .....	64
Tabelle 4-27: Patientendisposition der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR – PIX301 .....	65
Tabelle 4-28: Beendigung der vorgesehenen Behandlung der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR – PIX301 .....	65
Tabelle 4-29: Anzahl der extranodalen Manifestationen der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR – PIX301 .....	66
Tabelle 4-30: Vorherige NHL Behandlung der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR – PIX301 .....	66
Tabelle 4-31: Anzahl der Chemotherapie Regime der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR – PIX301 .....	67
Tabelle 4-32: Kategorie der vorherigen Chemotherapie der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR – PIX301 .....	67
Tabelle 4-33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	71
Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	72
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) – PIX301 .....	73
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	74
Tabelle 4-37: Ergebnisse für OS in der ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	75
Tabelle 4-38: Ergebnisse für OS der Zulassungspopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	77
Tabelle 4-39: Ergebnisse für OS Pixantron Zulassungspopulation gegenüber MEIR-Vergleichsgruppe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	79
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „vollständiges Tumoransprechen“ (CR/ CRu) – PIX301 .....	81
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CR/CRu in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	82
Tabelle 4-42: Ergebnisse für CR/CRu der ITT-Population zum Ende der Studie (EOS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	83

Tabelle 4-43: Ergebnisse für CR/CRu der Zulassungspopulation zum Ende der Studie (EOS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	84
Tabelle 4-44: Ergebnisse für CR/CRu der Zulassungspopulation Pixantron vs. MEIR-Population zum Ende der Studie (EOS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	85
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) – PIX301 .....	86
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	86
Tabelle 4-47: Ergebnisse für PFS der ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	88
Tabelle 4-48: Ergebnisse für PFS der Zulassungspopulation Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 ..	90
Tabelle 4-49: Ergebnisse für PFS der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR-Vergleichsgruppe – PIX301 .....	92
Tabelle 4-50: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – PIX301 .....	94
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	94
Tabelle 4-52: Zusammenfassung für unerwünschte Ereignisse der Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	95
Tabelle 4-53: Anzahl der Patienten in der Safety-Population mit unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	97
Tabelle 4-54: Anzahl der Patienten in der Safety-Population mit unerwünschten Ereignissen Grad $\geq 3$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	108
Tabelle 4-55: Zusammenfassung der Todesfälle in der Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	113
Tabelle 4-56: Zusammenfassung der schwerwiegenden UE in der Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	114
Tabelle 4-57: Zusammenfassung der UE in der Safety-Population, die zum Studienabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	120
Tabelle 4-58: Zusammenfassung für unerwünschte Ereignisse der Zulassungspopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	124
Tabelle 4-59: Anzahl der Patienten in der Zulassungspopulation mit unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	125
Tabelle 4-60: Zusammenfassung der Patienten in der Zulassungspopulation mit unerwünschten Ereignissen Grad $\geq 3$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	133
Tabelle 4-61: Zusammenfassung der Patienten in der Zulassungspopulation mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	135

Tabelle 4-62: Anzahl der Todesfälle in der Zulassungspopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	136
Tabelle 4-63: Anzahl Patienten in der Zulassungspopulation mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	137
Tabelle 4-64: Zusammenfassung der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR-Vergleichsgruppe mit unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	138
Tabelle 4-65: Zusammenfassung der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR-Vergleichsgruppe mit unerwünschten Ereignissen aller Grade aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	139
Tabelle 4-66: Zusammenfassung der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR-Vergleichsgruppe mit unerwünschten Ereignissen Grad $\geq 3$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	141
Tabelle 4-67: Anzahl Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR-Vergleichsgruppe mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	142
Tabelle 4-68: Anzahl der Todesfälle bei Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR-Vergleichsgruppe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	143
Tabelle 4-69: Anzahl Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR-Vergleichsgruppe mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301 .....	144
Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	155
Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	155
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	156
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx>in RCT für indirekte Vergleiche .....	156
Tabelle 4-74: Ergebnisse für <Endpunkt xxx>aus RCT für indirekte Vergleiche.....	157
Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	158
Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	159
Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx>– nicht randomisierte vergleichende Studien .....	160
Tabelle 4-78: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen des zu bewertenden Arzneimittels .....	161
Tabelle 4-79: Kategorisierung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen des zu bewertenden Arzneimittels .....	162
Tabelle 4-80: Ausschlussgründe für die Auswahl von Studien für den historischen Vergleich .....	168

Tabelle 4-81: Gesichtete Volltextpublikationen für den historischen Vergleich und Ausschlussgründe.....	168
Tabelle 4-82: Charakterisierung weiterer Untersuchungen – PIX203 .....	175
Tabelle 4-83: Charakterisierung der Interventionen – PIX203 .....	176
Tabelle 4-84: Charakterisierung der Studienpopulation in PIX203.....	176
Tabelle 4-85: Demographische Baseline-Charakteristika der ITT Population aus PIX203 ..	176
Tabelle 4-86: Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika der ITT Population aus PIX203 .....	177
Tabelle 4-87: Zusammenfassung der kardialen Vorerkrankungen der ITT-Population aus PIX203 .....	178
Tabelle 4-88: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – PIX203 .....	179
Tabelle 4-89: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Gegenüberstellung der Fachinformationen .....	180
Tabelle 4-90: Operationalisierung der (kardialen) unerwünschte Ereignisse aus PIX203 ....	181
Tabelle 4-91: Zusammenfassung der Unerwünschten Ereignisse aus PIX203.....	182
Tabelle 4-92: Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse.....	182
Tabelle 4-93: Maximale LVEF-Veränderungen unter CPOP-R vs. CHOP-R aus der Studien- und der Sicherheitsdatenbank.....	184
Tabelle 4-94: Zusammenfassung der LVEF-Werte im Studienverlauf in Studie PIX203.....	184
Tabelle 4-95: Troponin T-Veränderungen in PIX203.....	185
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für (kardiale) unerwünschte Ereignisse in PIX203.....	188
Tabelle 4-97: Operationalisierung der Gegenüberstellung der Fachinformationen.....	189
Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Gegenüberstellung der Fachinformationen .....	194
Tabelle 4-99: Zusammenfassung des Zusatznutzens: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	209
Tabelle 4-100: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	210
Tabelle 4-101: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens .....	211
Tabelle 4-102: Zusammenfassung Endpunkt OS bei Pixantron Patienten, die CR/CRu erreichten versus Nicht-CR Patienten in PIX301 .....	217
Tabelle 4-103: Zusammenfassung Validierungsstudie von Lee et al. 2011 .....	219
Tabelle 4-104: Korrelation zwischen den Endpunkten CR, Time-to-event und OS für aggressives NHL .....	222
Tabelle 4-105: Studiendetails der Studien für die Metaanalyse nach Lee et al. ....	224
Tabelle 4-106 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	241

Tabelle 4-107 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel..... 242  
Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PIX301 ..... 243  
Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten  
für Studie PIX301..... 251

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Gesamtüberleben (OS) für ITT-Population dargestellt über Kaplan-Meier-Kurven – PIX301 .....	76
Abbildung 2: Gesamtüberleben der Zulassungspopulation (Patienten mit aggressivem B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie) dargestellt über Kaplan-Meier-Kurve – PIX301 .....	78
Abbildung 3: Gesamtüberleben von Pixanton Zulassungspopulation gegenüber MEIR-Vergleichsgruppe dargestellt über Kaplan-Meier-Kurve – PIX301 .....	80
Abbildung 4: PFS der ITT-Population dargestellt über Kaplan-Meier-Kurve – PIX301 .....	89
Abbildung 5: PFS der Zulassungspopulation dargestellt über Kaplan-Meier-Kurve – PIX301 .....	91
Abbildung 6: PFS von Patienten mit aggressivem B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie dargestellt über Kaplan-Meier-Kurve – PIX301 .....	93
Abbildung 7: Subgruppenanalyse für Gesamtüberleben (OS) bewertet durch unabhängiges Gremium am Ende der Studie – PIX301 .....	147
Abbildung 8: Subgruppenanalyse für Vollständiges Tumoransprechen (CR/CRu) bewertet durch unabhängiges Gremium am Ende der Studie (EOS) – PIX301 .....	149
Abbildung 9: Subgruppenanalyse für Progressionsfreies Überleben, bewertet durch unabhängiges Gremium am Ende der Studie – PIX301 .....	150
Abbildung 10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den historischen Vergleich.....	173
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt OS am Ende der Studie (EOS) PIX301 der ITT Population.....	217
Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt OS von CR/CRu versus Non-CR Patienten, die Pixantron erhielten – PIX301 .....	218
Abbildung 13: Flow Chart zum Patientenfluss in der Studie PIX301 .....	250

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
aggr.	aggressive
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
BSG	Bundessozialgericht
B-Zell-NHL	Non-Hodgkin B-Zell-Lymphom
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CHOP-R	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison + Rituximab
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPOP-R	Cyclophosphamid, Pixantron, Vincristin, Prednison + Rituximab
CR	bestätigtes vollständiges Tumoransprechen (Complete Response)
CR/CRu	bestätigtes vollständiges Tumoransprechen/unbestätigtes vollständiges Tumoransprechen (Complete Response/ Complete response unconfirmed)
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen (common terminology criteria for adverse events)
CTI	CTI Life Sciences Ltd.
CYP	Cytochrom-P450
d.h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom (Diffuse Large B-cell Lymphoma)
ECOG Performance Status	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival)
einschl.	einschließlich
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EOS	End-of-Study

EOT	End-of-Treatment
et. al	und andere
etc.	Et cetera (und so weiter)
EU	Europäische Union
EUDRA	European Drug Regulatory Agencies
FDA	Food and Drug Administration
FFS	Therapieversagensfreies Überleben (failure-free survival)
FL	Follikuläres Lymphom
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
HITT	Histologisch bestätigte ITT
HR	Hazard Ratio
i.d.R.	in der Regel
i.v.	intravenös
IAP	unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Assessment Panel)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IPI Score	International Prognostic Index Score
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	unabhängiges Radiologie-Gremium (Independent Radiology Committee)
ITT	Intention-to-Treat
Kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
LVEF	links-ventikuläre Auswurfraction (left ventricular ejection fraction)
m	männlich
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
max	Maximum
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MEIR	Mitoxantron, Etoposid, Ifosfamid, Rituximab

mg	Milligramm
min	Minimum
mind.	mindestens
MIIs	Mitose Inhibitoren
MTC	Mixed Treatment Comparison
MUGA	Multiple Gated Acquisition Test
n.d.	Nicht durchgeführt
NA	Nicht zutreffend (not applicable)
n	Patientenzahl
N	Patientenzahl gesamt
NCI	National Cancer Institut
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NYHA	New York Heart Association
o.g.	oben genannt
ORR	Gesamtrate des Tumoransprechens (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
p.o.	per os (Peroral)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PH-Model	Proportionales Hazard-Model (proportional Hazard-Model)
PP	Per Protokoll
PT	Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term)
PTCL	Peripheres T-Zell Lymphom (peripheral T-cell lymphoma)
PTE	Proportional Treatment Effect
PVD	Periphere Gefäßerkrankung
p-Wert	Signifikanzwert
Q1	Unteres Quartil
Q3	Oberes Quartil
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Clinical Trial)
REAL	Revised European-American Classification
RR	Relatives Risiko
s.	siehe
SD	Standard Abweichung (Standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch

SIADH	Syndrom der inadäquaten Antidiuretischen Hormon-Sekretion
s.o.	siehe oben
SOC	Systemorganklasse (system organ class)
SP	Spindelgift
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SZT	Stammzelltransplantation
t	Zeit
TIL	Transformiertes Indolentes Lymphom
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTF	Zeit bis zum Therapieversagen (Time to treatment failure)
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
w	weiblich
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
A1-3	Ausschlusskriterium 1-3
E1-6	Einschlusskriterium 1-6

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

##### **Fragestellung**

Ist für Pixantron als Monotherapie (Intervention) im zugelassenen Anwendungsgebiet bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin Lymphom (B-Zell-NHL; ergänzend: Der Nutzen der Pixantron-Behandlung ist nicht erwiesen bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren.) (Patientenpopulation) basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (Studientypen) im Vergleich zu „Physician’s Choice“ (zweckmäßige Vergleichstherapie) ein Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Verlängerung des Überlebens (Overall Survival, OS) (Mortalität), der Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität), Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität) und der Verringerung von Nebenwirkungen (Nebenwirkungen) oder anderer patientenrelevanter Endpunkte nachweisbar?

*Zusätzliche 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 bis Ende 2015 zur Bestätigung des zuvor beobachteten klinischen Nutzens durchführen.

##### **Datenquellen**

Dieses Dokument enthält die Informationen des pharmazeutischen Unternehmers zu medizinischem Nutzen und Zusatznutzen. Basis der vorgelegten Evidenz ist die Zulassungsstudie PIX301, die als Grundlage der Bewertung der Europäischen Zulassungsbehörde (Europäische Arzneimittelagentur; European Medicines Agency (EMA)) gedient hat. Zum Ausschluss der Verfügbarkeit weiterer Studien wurde eine Suche in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov/) (<http://www.clinicaltrials.gov/>), [EU clinical trials](https://www.clinicaltrialsregister.eu/) (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), [International Clinical Trials Registry Platform Search Portal](http://apps.who.int/trialsearch/) (ICTRP Search Portal, Suchportal der World Health Organization (WHO), <http://apps.who.int/trialsearch/>) sowie dem eigenen Studienregister von CTI Life Science Ltd (CTI) durchgeführt. Die Selektion der für diese Bewertung relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Beim Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung von Pixantron wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

Einschlusskriterien	
E1	<p>Patientenpopulation: Erwachsene Patienten (<math>\geq 18</math> Jahre) mit mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL.</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Wirkstoffes Pixantron.</p>
E2	<p>Intervention: Einsatz des Wirkstoffes Pixantron als Monotherapie in Dritt- und Viertlinientherapie.</p> <p>Begründung: Der im Einschlusskriterium E2 definierte Wirkstoff Pixantron in Monotherapie ist der Wirkstoff, auf welchen sich die Zulassung und somit die anstehende Bewertung in diesem Dossier bezieht.</p>
E3	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: „Physician’s Choice“.</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E3 definierte Vergleichsbehandlung „Physician’s Choice“ mit einer Liste vorgegebener Wirkstoffe ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierte zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet mehrfach rezidivierte oder therapierefraktäre aggressive B-Zell-NHL [1].</p>
E4	<p>Erhebung patientenrelevanter Endpunkte:</p> <p>Begründung: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 1 bis 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV und 5. Kapitel, 1. Abschnitt des G-BA [2; 3] auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalität</li> <li>- Morbidität</li> <li>- Lebensqualität</li> </ul> <p>Bezug genommen werden.</p>
E5	<p>Studientyp: randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Clinical Trials; RCTs)</p> <p>Begründung: Randomisierten kontrollierten Studien und systematischen Übersichten von RCTs wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet (Evidenzklassifizierung s. 5. Kapitel, § 5 (6) VerfO des GBA, § 5 (6) AM-NutzenV).[2; 3] Wenn es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind Nachweise der besten verfügbaren Evidenzstufe einzureichen [2, §5 (3)].</p>
E6	<p>Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar:</p> <p>Begründung: Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.</p>
Ausschlusskriterien	
A1	Studienbericht oder Vollpublikation ist nicht in deutscher oder englischer Sprache

	verfügbar.
A2	Präklinische Studien, in vitro Studien, Studien an Tieren, Studien auf molekularer Ebene, Biomarker Studien
A3	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation

## Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte nach den Vorgaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials in den entsprechenden Dossierabschnitten. Es wurde sowohl die Verzerrung auf Studienebene als auch die auf Endpunktebene in die Bewertung aufgenommen. Die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten wurden aus dem Bericht der eingeschlossenen Studie PIX301 extrahiert und in Tabellenform dargestellt. Diese randomisierte, kontrollierte Studie PIX301 wird zusätzlich gemäß der CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Kriterien berichtet.

## Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das Verzerrungspotenzial der Studie PIX301 wird insgesamt mit „niedrig“ bewertet.

### *Ergebnisse der Studie PIX301 in der Zulassungspopulation*

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Analyse des Endpunktes „Gesamtüberleben“ mit „niedrig“ beurteilt. Der mediane Überlebensvorteil für Patienten in der Zulassungspopulation unter Pixantronbehandlung beträgt 6,1 Monate (13,9 Monate in der Pixantrongruppe (n= 50) vs. 7,8 Monate in der Vergleichsgruppe (n=49)). Es wurde eine Hazard Ratio (HR) von 0,76 (95% KI 0,47; 1,24) für das Gesamtüberleben errechnet. Der p-Wert des log-rank Test beträgt aufgrund der kleinen Studienpopulation p=0,275.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Analyse des primären Studienendpunktes „vollständiges Tumoransprechen bestätigt/unbestätigt“ (Complete Response/Complete response unconfirmed, CR/CRu) wurde mit „niedrig“ beurteilt. In dieser Auswertung beträgt die CR/CRu-Rate für Patienten in der Pixantrongruppe n=14 entsprechend 28,0% verglichen mit n=2 Patienten (4,1% in der Vergleichsgruppe). Diese Beobachtung war statistisch signifikant (p=0,002). Die Surrogatanalyse bestätigt, dass eine Verbesserung der CR/CRu mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (overall survival (OS)) einhergeht, womit die PIX301 Studie einen weiteren Nachweis für den Zusatznutzen bzgl. OS darstellt. In der Validierungsstudie ging eine Verbesserung um 10% bei der ein vollständiges Tumoransprechen (Complete Response (CR)) mit einer 6,5% ± 2,1%igen Verbesserung des 3-Jahres-OS einher. Die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten von diesem Zusatznutzen profitieren, ist aufgrund des Nachweises durch den Surrogatparameter mit „mäßig“ einzuschätzen.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Analyse des Endpunktes progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS) wurde mit „niedrig“ beurteilt. Die Behandlung mit Pixantron war assoziiert mit einem signifikanten Anstieg des PFS auf 5,8 Monate in der Pixantrongruppe verglichen mit 2,8 Monaten in der Vergleichsgruppe (Hazard Ratio (HR) = 0,50; 95% KI 0,32; 0,78; p=0,002).

In der Studie PIX301 ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse (UE)“ als „niedrig“ zu beurteilen.

Insgesamt sind in der Studie erwartungsgemäß in dieser schwer vorerkrankten Population viele unerwünschte Ereignisse (UE) aufgetreten. 47 Patienten mit Pixantronbehandlung der Safetypopulation (n=49) hatten irgendein unerwünschtes Ereignis (UE) (95,9%), während in der Vergleichsgruppe mit „Physician’s choice“ 43 von 47 Patienten (n=91,5%) irgendein UE hatten (p=0,431). Die Anzahl der Patienten mit UE Grad  $\geq 3$  betragen in der Pixantrongruppe 38 (77,6%), in der Vergleichsgruppe 27 (57,4%). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p=0,049). Die Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) betrug in der Pixantrongruppe n=20 (40,8%), in der Vergleichsgruppe n=21 (44,7%) und unterschied sich nicht signifikant (p=0,837). Die Anzahl der Patienten, die aufgrund eines UE die Studienteilnahme abbrachen, betrug in der Pixantrongruppe n=18 (36,7%), in der Vergleichsgruppe n=16 (34,0%) und unterschied sich nicht signifikant (p=0,833). Neutropenie und Leukopenie waren die einzigen unerwünschten Ereignisse, die signifikant häufiger im Pixantron-Arm auftraten.

### **Ergebnisse der Studie PIX301 in der Zulassungspopulation gegenüber der vom G-BA festgelegten „zweckmäßigen Vergleichstherapie“**

Betrachtet man nur die Vergleichsgruppe, in der die vom G-BA ausgewählten Wirkstoffe als Therapie im Rahmen einer individuellen Therapieentscheidung („Physician’s Choice“) eingesetzt wurde, verringert sich die Anzahl der Patienten in der Vergleichsgruppe auf n=23 Patienten. Der mediane Unterschied der Überlebenszeit für Patienten in der Zulassungspopulation in der G-BA Wirkstoffgruppe Mitoxantron, Etoposid, Ifosfamid und Rituximab (MEIR-Gruppe) beträgt minus 5,7 Monate (n=23) vs. Pixantron (n= 50). Es wurde eine Hazard Ratio von 0,76 zugunsten von Pixantron für das Gesamtüberleben errechnet (95% KI 0,47; 1,24). Der log-rank Test p-Wert beträgt aufgrund der kleinen Studienpopulation 0,278.

In dieser Auswertung mit der G-BA Wirkstoffgruppe MEIR beträgt die CR/CRu-Rate für Patienten in der Pixantrongruppe 28,0% (n=14) verglichen mit 4,3% in der Vergleichsgruppe (n=1). Diese Beobachtung war statistisch signifikant (p=0,027).

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Analyse des Endpunktes PFS wurde mit „niedrig“ beurteilt. Die Behandlung mit Pixantron war assoziiert mit einem signifikanten

Anstieg des PFS auf 5,8 Monate in der Pixantrongruppe verglichen mit 2,8 Monaten in der Vergleichsgruppe (HR = 0,50; 95% CI 0,32; 0,78; p=0,002).

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 den Absätzen zuvor sowie in den jeweiligen Detailabschnitten die Daten für die MEIR- genannte Vergleichsgruppe präsentiert, um darzustellen, dass auch gegenüber diesen Substanzen nach verfügbarer Evidenz eine deutliche klinische Überlegenheit sichtbar wird.

Da der direkte Vergleich mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie nur teilweise möglich ist, wäre die Einbeziehung eines indirekten oder historischen Vergleiches zur Bewertung angebracht gewesen. Jedoch gab es keine publizierten Daten, die dies ermöglicht hätten.

Schon bei der Festlegung seitens des G-BA im Rahmen der Bearbeitung der Beratungsanfrage war aus eingereichten zusätzlich erstellten Unterlagen zu entnehmen, dass die vom G-BA dem pharmazeutischen Unternehmer genannte Therapie von 90% der deutschen Onkologen nicht durchgeführt wird [4]. 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 Bundessozialgerichts (BSG) von 1962 müssen jedoch „an sich geeignete“ Behandlungsmethoden gewählt werden, die zum gleichen Erfolg führen [5]. 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.

### **Weitere Untersuchungen: Ergebnisse der Studie PIX203 in Hinblick auf kardiale unerwünschte Ereignisse**

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, kontrollierten klinischen Studie PIX203 wird insgesamt mit „niedrig“ bewertet.

In der Studie PIX203 ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse (UE)“ als „niedrig“ zu beurteilen.

Die Auswertung der vorliegenden Daten aus der Studie PIX203 belegte für den Behandlungsarm, der Cyclophosphamid, Pixantron, Vincristin, Prednison und Rituximab (CPOP-R) erhalten hatte, ein geringeres Potential für klinisch signifikante Kardiotoxizität verglichen mit der CHOP-R-Behandlungsgruppe (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison und Rituximab). Die Verminderung der LVEF war unter den Patienten der CPOP-R-Behandlungsgruppe deutlich geringer, was sich sowohl in der geringeren Verminderung der LVEF unter CPOP-R um  $\geq 15\%$  (16,9% vs. 31,7%,  $p=0,063$ ) sowie um  $\geq 10\%$  auf Werte  $< 50\%$  (15,3% vs. 7,0%,  $p=0,394$ ) als auch in der signifikant geringeren Verminderung der LVEF um  $\geq 20\%$  (1,7% vs. 17,5%,  $p=0,004$ ) zeigte. Im Gegensatz zur CHOP-R-Gruppe war unter CPOP-R kein kumulativer Effekt bzgl. der verminderten LVEF erkennbar. Der Serumspiegel des hochspezifischen biochemischen Markers für die Schädigung von Kardiomyozyten, Troponin T, verschob sich bei 15 Patienten unter CHOP-R gegenüber drei Patienten unter CPOP-R hin zu einem höheren CTCAE-Toxizitätsgrad (common terminology criteria for adverse events, allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen) im Verlauf der Behandlung (32,6% vs. 7,0%,  $p=0,003$ ) und bei 19 Patienten unter CHOP-R verglichen mit vier Patienten unter CPOP-R war eine Erhöhung um ein oder mehr Toxizitätsgrade in der jeweils schwersten Ausprägung während der Behandlung oder während des Nachbeobachtungszeitraums zu verzeichnen (34,5% vs. 8,5%,  $p=0,001$ ). Diese Unterschiede waren statistisch signifikant. In der CPOP-R-Gruppe war bei 88,4% der Patienten keine Veränderung des Serum-Troponin T-Wertes zu verzeichnen, was in der CHOP-R-Gruppe nur bei 67,4% der Patienten der Fall war ( $p=0,103$ ).

### **Weitere Untersuchungen: Ergebnisse der Gegenüberstellung der Fachinformationen von Pixantron und anderen Therapieoptionen**

Die Auswertung der in den Fachinformationen von Pixantron und der Vergleichstherapie enthaltenen Informationen hinsichtlich Therapiebeschränkungen und zu erwartender schwerwiegender Risiken erfolgte auf Grundlage des § 5 Abs. 2 Satz 2 des 2. Abschnittes der Verfahrensordnung des G-BA, wonach der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens durch den Vergleich der Fachinformationen erbringbar ist [3]. Die Auswertung wurde systematisch und nach einer vorab definierten Vorgehensweise vorgenommen, weshalb kein Anhaltspunkt für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt. Aufgrund der manuellen Auswertung der Fachinformationen kann jedoch ein gewisses Maß der Verzerrung nicht ausgeschlossen werden, weshalb das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als „mäßig“ beurteilt wird.

Es zeigte sich hierbei für Pixantron ein günstiges Sicherheitsprofil im Vergleich zu anderen Therapieoptionen. In Bezug auf die pulmonale Toxizität, die neurologische bzw. ZNS-Toxizität, Hepatotoxizität und die Nephro- und Urotoxizität lässt sich bei der Gegenüberstellung der Fachinformationen sogar ein Sicherheitsvorteil von Pixantron gegenüber den anderen Wirkstoffen ableiten, und auch das Risiko kardialer Nebenwirkungen ist geringer ausgeprägt ist als bei Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron, Rituximab und Vinblastin.

Für Pixantron als Anthrazyklin-verwandte Substanz ist die Beachtung der kumulativen Dosis nicht erforderlich. Pixantron kann auch bei mit Anthrazyklinen bis zur kumulativen Höchstdosis vorbehandelten Patienten oder solchen mit kardialen Vorschädigungen eingesetzt werden. Die Anwendung als Monotherapie erlaubt eine transparente Kontrolle des Therapieerfolgs bei geringerer Substanzbelastung und hoher Anwendungssicherheit für die schwerkranken Patienten.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

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

Tabelle 4-1: Zusammenfassung des Zusatznutzens: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

<b>Kategorie</b>	<b>Endpunkt</b>	<b>Aussage zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b>	<b>Quantifizierung des Zusatznutzens</b>
Mortalität	Gesamtüberleben (PIX301 und Surrogatanalyse)	Anhaltspunkt	Nicht quantifizierbar
Morbidität	CR/CRu (PIX301)	Anhaltspunkt	Nicht quantifizierbar
Morbidität	PFS (PIX301)	Anhaltspunkt	Nicht quantifizierbar
Morbidität	Unerwünschte Ereignisse (PIX301)	Hinweis	Weder Zusatznutzen, noch geringerer Nutzen
Morbidität	Unerwünschte Ereignisse (PIX203 und Fachinformationsvergleich)	Anhaltspunkt	Nicht quantifizierbar
<b>Gesamtbewertung</b>		<b>Anhaltspunkt</b>	<b>Nicht quantifizierbar</b>

Zusammenfassend lässt sich für Pixantron im Vergleich zu „Physician’s Choice“ vor dem Hintergrund der verbesserten Wirksamkeit hinsichtlich OS (bei Betrachtung der Studienergebnisse und der Surrogatendpunktes CR/CRu für OS) und der patientenrelevanten Endpunkte CR/CRu und PFS sowie unter Berücksichtigung des günstigen Sicherheitsprofils von Pixantron ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen* im Vergleich zu „Physician’s Choice“ bei hoher Ergebnissicherheit ableiten. Der Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen ist aufgrund der bisherigen Datenlage als nicht quantifizierbar einzustufen, da eine finale Validierung des Zusammenhangs zwischen CR/CRu und dem Endpunkt Gesamtüberleben (OS) gemäß der Methodologie des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“ [6] bisher für diese Patientenpopulation in diesem Krankheitsstadium noch nicht erfolgt ist, gleichwohl der Endpunkt CR/CRu für die Behandlung als patientenrelevant einzustufen ist, und ausreichende Evidenz dafür vorliegt, dass ein klarer Zusammenhang zwischen CR/CRu und Gesamtüberleben existiert. Die besondere Patientenrelevanz ergibt sich daraus, dass bei Fehlen einer Response zur Vermeidung einer unnötigen Schädigung des schwer erkrankten Patienten unbedingt auf die weitere Applikation des antitumorösen Agens verzichtet werden muss – und ein Ethikvotum, in dem diese Strategie nicht verfolgt werden würde, nicht möglich ist. Ebenso würden keine Patienten an klinischen Studien teilnehmen, wenn bekannt wäre, dass trotz Fehlen des Ansprechens eine Fortsetzung der Therapie erfolgen würde.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

#### Wissenschaftliche Fragestellung

Ist für Pixantron als Monotherapie (Intervention) im Anwendungsgebiet bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin B-Zell-Lymphomen (B-Zell-NHL) (Patientenpopulation) basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (Studientypen) im Vergleich zu „Physician’s Choice“ (zweckmäßige Vergleichstherapie) ein Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Verlängerung des Überlebens (Overall Survival, OS) (Mortalität), der Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität), Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität) und der Verringerung von Nebenwirkungen (Nebenwirkungen) (patientenrelevante Endpunkte) nachweisbar?

Die vorliegende Aufarbeitung verfolgt das Ziel, diese Fragestellung mittels der Methoden der evidenzbasierten Medizin zu untersuchen und den Zusatznutzen zu quantifizieren.

#### Patientenpopulation

Erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL, die für eine Dritt- oder Viertlinientherapie geeignet sind

### Intervention

Pixuvri® 29mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; zugelassene Dosis: Die empfohlene Dosis beträgt 50mg/m<sup>2</sup> Pixantronbase an Tag 1, 8 und 15 von bis zu sechs 28-Tage-Zyklen. Sie 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. Die anzuwendende Menge Pixuvri® wird in Milligramm bezogen auf die Körperoberfläche (KOF) des Patienten festgelegt. Die KOF sollte anhand der einrichtung-internen Standardmethode unter Verwendung des aktuellen, an Tag 1 des jeweiligen Zyklus gemessenen Körpergewichts bestimmt werden [7].

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Wahl von „Physician’s Choice“ als Monotherapie wurde in der G-BA Beratung vom 27.09.2012 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestätigt. Dies beinhaltet insbesondere die Wirkstoffe Bleomycin, Cyclophosphamid, Etoposid, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Rituximab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Vindesin als Monotherapie oder Kombinationstherapie [1].

### Patientenrelevante Endpunkte (Dimensionen und Endpunkte)

- Mortalität: Gesamtüberlebenszeit (OS), vollständiges Tumoransprechen (CR/CRu) als Surrogat für Gesamtüberlebenszeit (OS)
- Morbidität: vollständiges Tumoransprechen (CR/CRu), Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS)
- Unerwünschte Ereignisse: Relevante Daten der klinischen Studie zur Sicherheit und Verträglichkeit

### Studientyp

- Randomisierte kontrollierte klinische Studie

#### **4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.*

Beim Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- Studientyp: randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT),
- Patientenpopulation: Erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL,
- Intervention: Einsatz des Wirkstoffes Pixantron,
- zweckmäßige Vergleichstherapie: Einsatz der Wirkstoffe Bleomycin, Cyclophosphamid, Etoposid, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Rituximab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Vindesin,
- patientenrelevante Endpunkte: vollständiges Tumoransprechen (CR/CRu), Gesamtüberlebenszeit (OS), Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS),
- Verfügbarkeit von Vollpublikationen oder Studienberichten.

Präklinische Studien, in vitro Studien, Studien an Tieren, Studien auf molekularer Ebene, Biomarker Studien wurden ausgeschlossen.

Für die Nutzenbewertung wurden nur Studienberichte und Vollpublikationen in deutscher oder englischer Sprache berücksichtigt.

Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Einschlusskriterien	
E1	<p>Patientenpopulation: Erwachsene Patienten (<math>\geq 18</math> Jahre) mit mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL.</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Wirkstoffes Pixantron.</p>
E2	<p>Intervention: Einsatz des Wirkstoffes Pixantron als Monotherapie.</p> <p>Begründung: Der im Einschlusskriterium E2 definierte Wirkstoff Pixantron ist der Wirkstoff, auf welchen sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.</p>
E3	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Bleomycin, Cyclophosphamid, Etoposid, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Rituximab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Vindesin</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E3 definierte Vergleichsbehandlung „Physician’s Choice“ ist die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL [1]</p>
E4	<p>Erhebung patientenrelevanter Endpunkte:</p> <p>Begründung: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 1 bis 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV und 5. Kapitel, 1. Abschnitt des G-BA [2; 3] auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalität</li> <li>- Morbidität</li> </ul>

	- Lebensqualität Bezug genommen werden.
E5	Studientyp: randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) Begründung: Randomisierten kontrollierten Studien und systematischen Übersichten von RCTs wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet (Evidenzklassifizierung s. 5. Kapitel, 2. Abschnitt § 5 Abs. 6 VerFO des GBA, § 5 Abs. 6 AM-NutzenV). [2; 3]
E6	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar: Begründung: Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.
Ausschlusskriterien	
A1	Studienbericht oder Vollpublikation ist nicht in deutscher oder englischer Sprache verfügbar.
A2	Präklinische Studien, in vitro Studien, Studien an Tieren, Studien auf molekularer Ebene, Biomarker Studien
A3	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation.

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.3 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.4.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

– Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.

– Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Nicht zutreffend, da weltweite Erstzulassung vor weniger als 7 Monaten durch die European Medicines Agency (EMA) erfolgte und keine indirekten Vergleiche im Rahmen der Nutzenbewertung für Pixantron durchgeführt wurden, da dies nicht möglich war (s. Abschnitt 4.2.5.6).

Der entsprechende Abschnitt 4.3.1.1.2 enthält daher keine Angaben.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), [clinicalstudyresults.org](http://clinicalstudyresults.org) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche nach Hinweisen auf klinische Studien in via Internet öffentlich zugänglichen allgemeinen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken erfolgte separat in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov/>), EU clinical trials (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO, <http://apps.who.int/trialsearch/>). Eine Suche in der Studienergebnisdatenbank [clinicalstudyresults.org](http://www.clinicalstudyresults.org) (<http://www.clinicalstudyresults.org/>) konnte nicht durchgeführt werden, da die Internetseite zum Zeitpunkt der Dossierverfassung nicht mehr erreichbar war (Stand 13.11.2012).

Weiterhin wurde das firmeninterne Studienregister nach oben genannten Kriterien durchsucht.

Sprach- oder Jahreseinschränkungen wurden nicht vorgenommen. Gesucht wurde mit dem Handels-/bzw. Wirkstoffnamen sowie weiteren Bezeichnungen während der Wirkstoffentwicklung (BBR 2778, Pixantrone, Pixuvri) ohne Einschränkung auf die Indikation. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Generelle Einschränkungen der Suchstrategie, wie etwa hinsichtlich eines bestimmten Zeitraumes, wurden nicht vorgenommen.

Die Suche wurde vom 13.-17. August 2012 in jedem Studienregister einzeln durchgeführt. Jedes Studienregister wurde mit einer der jeweiligen Suchmaske angepassten Suchstrategie nach Pixantron-Studien durchsucht (Dokumentation s. Anhang 4-B). Die detaillierte Suchstrategie findet sich ebenfalls in Anhang 4-B.

#### 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

In dem sich aus den Studien des pharmazeutischen Unternehmers und der Suche in den Studienregistern gemäß Abschnitt 4.2.3.3 ergebenden Studienpool (eine bibliographische Literaturrecherche zu Pixantron gemäß Abschnitt 4.2.3.2 ist nicht erforderlich) wurden die Studien anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Etwaige Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte s. Bewertungsbogen in Anhang 4-G):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse

relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte gemäß der oben genannten Methodik und des Bewertungsbogens in Anhang 4-G anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte und Vollpublikationen der Studien. Weitere Dokumente im Zulassungsprozess (z. B. Assessment Reports der Zulassungsbehörden) wurden bei der Bewertung ebenfalls berücksichtigt.

Die Bewertung erfolgte in zwei Schritten: Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den Studien (studienbezogen und endpunktspezifisch). Beide Schritte wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und das Resultat anschließend verglichen. Etwaige Diskrepanzen bezüglich der Extraktion wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

#### Bewertung des Verzerrungspotenzials

Das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien wurde bewertet. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt getrennt betrachtet. Dabei wurden folgende Aspekte bewertet:

*A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene*

- Erzeugung der Randomisierungssequenz

- Verdeckung der Gruppenzuteilung

- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

*B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene*

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT) Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotentials werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß der Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 4.0 wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft [8]. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial endpunktspezifisch als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Zur Ableitung der Beleglage für Pixantron wird die in den Allgemeinen Methoden Version 4.0 beschriebene Verfahrensweise (inklusive der Ergänzung zum Nutzenbeleg anhand einer Studie) angewandt.

#### **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

##### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.4.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Zur evidenzbasierten Darstellung der randomisierten kontrollierten Studie wurde gemäß des CONSORT-Statements verfahren. Folgende Informationen wurden dargestellt:

- Studienziel (Item 2b)
- Studiendesign (Items 3a, 3b)
- Probanden/Patienten (Items 4a, 4b)
- Interventionen (Item 5)
- Zielkriterien (Items 6a, 6b)
- Fallzahl Items (7a, 7b)
- Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge Items (8a, 8b)
- Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (Item 9)
- Randomisierung, Durchführung (Item 10)
- Verblindung Items (11a, 11b)
- Statistische Methoden Items (12a, 12 b)
- Patientenfluss Items (13a, 13b)
- Aufnahme/Rekrutierung Items (14a, 14b)

Alle relevanten Informationen wurden in Anhang 4-F hinterlegt.

---

<sup>2</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.4.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

Die Studienpopulationen werden durch folgende demographische und krankheitsspezifische Daten beschrieben:

##### *Patientencharakteristika*

- Alter, Alterskategorien
- Geschlecht
- Rasse
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) Performance Status
- Geographische Region
- Gewicht
- Tumor Histologie
- Krankheitscharakteristik (Dauer Non-Hodgkin Lymphom (NHL), Ann Arbor Stadium des NHL, Internationaler Prognosefaktor (IPI), Anzahl der extranodalen Lokalisationen, Zeit seit der letzten Chemotherapie)
- Vorherige Behandlungsregime (Anzahl, Kategorie der vorherigen Chemotherapie, Art des Tumorsprechens (Rezidiv/refraktär), Patienten mit Radiotherapie, Stammzelltransplantation (SZT), Anthrazyklindosis)

Die Untersuchung der Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht und Rasse ist eine Standardvorgehensweise in klinischen Studien und wird auch vom IQWiG in seinem Methodenpapier 4.0 gefordert [8].

Die Krankheitsschwere war ein Einschlusskriterium der Studie und wurde bei den erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell Lymphomen (B-Zell-NHL) mittels des ECOG Performance Status in der Studie gemessen [9]. Der ECOG Performance Status ist ein Set aus Kriterien, die von Klinikern benutzt werden, um das Fortschreiten einer Erkrankung, die Auswirkungen der Erkrankung auf Aktivitäten des Alltags zu bewerten sowie geeignete Behandlungen zu finden und Prognosen zu erstellen [10].

Die geographische Region kann ein Risikofaktor für Verlauf und Entstehung der NHL sein [11]. Weiterhin können sie sich bezüglich der Behandlungsmodalitäten, speziell bei Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin B-Zell-Lymphomen (B-Zell-NHL), unterscheiden, da es keine einheitlichen Leitlinien gibt [12; 13; 14; 15].

Non-Hodgkin Lymphome sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch anormale Proliferation von Lymphozyten gekennzeichnet ist. Die klinische Prognose hängt hierbei ab vom histologischen Typ, Stadium und der Behandlung des Tumors [16]. Die Stadieneinteilung erfolgt bei aggressiven Lymphomen wie bei den indolenten und den intermediären Lymphomen nach der Ann Arbor-Klassifikation. Zum lymphatischen Gewebe gehören dabei Lymphknoten, Waldeyer-Rachenring, Milz und Thymus. Ein extranodaler Befall ist definiert als umschriebene Beteiligung von extralymphatischem Gewebe. Ein Stadium IV liegt bei einem disseminierten Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe oder Gewebe vor [17]. Prognosefaktoren erlauben die Einteilung der Patienten in Risikogruppen. Bei fünf unabhängigen Parametern (Alter >60 Jahre, Stadium III oder IV nach Ann Arbor, zwei und mehr extranodalen Manifestationen, erhöhte Serum-Laktatdehydrogenase (LDH), Allgemeinzustand: ECOG-PS  $\geq 2$  bzw. Karnofsky-Index  $\leq 70\%$ ) wurde gezeigt, dass sie einen Einfluss auf das Überleben haben. Im „International Prognostic Index“ (IPI) werden diese Parameter zusammengefasst [18].

### *Endpunkte*

Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 1 bis 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV und 5. Kapitel, 1. Abschnitt patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen:

- Mortalität
- Morbidität
- Lebensqualität

Bezug genommen werden [2; 3].

Folgende Studienendpunkte werden als patientenrelevant für diese Nutzenbewertung eingestuft:

*Mortalitätskriterium: Gesamtüberlebenszeit (OS)*

Gesamtüberleben (OS) wird in randomisierten klinischen Studien als Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Somit stellt das Gesamtüberleben eine direkte Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum klinischer Studien dar.

Dies entspricht der Definition dieses Endpunkts in den Leitlinien für onkologische Studien der Zulassungsbehörden (Definition EMA/ Food and Drug Administration (FDA): „time from randomization to death from any cause“) [19]. Der Endpunkt „Verlängerung des Überlebens“ wird somit durch das Gesamtüberleben (overall survival, OS) repräsentiert. OS ist ein akzeptierter Standard als Effektivitätsmaß und Patientennutzen in der Onkologie; OS ist einfach zu erheben, zu interpretieren sowie zu erklären und ist klinisch bedeutungsvoll.

*Mortalitätskriterium: vollständiges Tumoransprechen (CR/CRu) als Surrogat für Gesamtüberlebenszeit (OS)*

Das Tumoransprechen (CR/CRu) ist definiert als der Anteil der Patienten mit vollständigem oder unbestätigtem Tumoransprechen gemäß den Kriterien des International Workshops zur Standardisierung der Responsekriterien [9; 20].

Als zusätzliches Mortalitätskriterium zur Darstellung des patientenrelevanten Endpunkts „Verlängerung des Überlebens“ wird hier vollständiges Tumoransprechen (CR/CRu) als Surrogat für Gesamtüberlebenszeit (OS) dargestellt. Zur Begründung der Verwendung des Endpunkts vollständiges Tumoransprechen (CR/CRu) als Surrogatendpunkt s. Abschnitt 4.5.3; zur Validierung und Betrachtung des Endpunkts vollständiges Tumoransprechen (CR/CRu) als Surrogatendpunkt s. Abschnitt 4.5.4.

*Morbiditätskriterium: vollständiges Tumoransprechen (CR/CRu)*

Das Tumoransprechen (CR/CRu) an sich wird als patientenrelevante Endpunkt betrachtet, da auch die Therapieentscheidung in der Onkologie vom Tumoransprechen abhängig gemacht wird und das Tumoransprechen bei NHL Patienten das Kriterium für die Trennung der Therapielinien bei der Behandlung von NHL darstellt [13]. Die besondere Patientenrelevanz ergibt sich daraus, dass bei Fehlen einer Response zur Vermeidung einer unnötigen Schädigung des schwer erkrankten Patienten unbedingt auf die weitere Applikation des antitumorösen Agens verzichtet werden muss – und ein Ethikvotum, in dem diese Strategie nicht verfolgt werden würde, nicht möglich ist. Ebenso würden keine Patienten an klinischen Studien teilnehmen, wenn bekannt wäre, dass trotz Fehlen des Ansprechens eine Fortsetzung der Therapie erfolgen würde. Die optimale Behandlung und die Anpassung der Therapie der

Erkrankung zu jedem Zeitpunkt sind als unmittelbar patientenrelevant anzusehen und sind im Zusammenhang mit der Morbidität darzulegen.

*Morbiditätskriterium: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS)*

Progressionsfreies Überleben (PFS) ist definiert als Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Tag der Dokumentation einer Progression, eines Rückfalls oder Tod. PFS für Patienten, die ohne Krankheitsprogression an ihrer letzten Tumoruntersuchung waren, wurden an diesem Datum bewertet. [9]

CTI sieht PFS als patientenrelevanten Endpunkt, da auch die Therapieentscheidung und / oder Therapieumstellung in der Onkologie von der Krankheitsprogression (wie auch vom Tumoransprechen s.o.) abhängig gemacht wird. Die optimale Behandlung der Erkrankung ist zu jedem Zeitpunkt als unmittelbar patientenrelevant anzusehen und bei der Komplexität der Behandlung, in der sich der Patient und der behandelnden Onkologe befinden, ist PFS ein wichtiger Entscheidungsparameter und Index für den Krankheitsverlauf.

*Unerwünschte Ereignisse*

Die allgemeinen Kategorisierungskriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events) des National Cancer Instituts v3.0 wurden verwendet, um die während der Studie beobachteten Schweregrade zu bewerten. Die unerwünschten Ereignisse wurden mit Hilfe des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)) kodiert und nach der Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen maximalen Schweregrad sowie nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Term (PT) tabelliert.

Leichte Veränderungen eines Laborparameters durch eine Therapie, die vom Patienten nicht wahrgenommen werden, stellen nicht unbedingt ein patientenrelevantes Ereignis dar. Bei unerwünschten Ereignissen höherer Schweregrade (Grade  $\geq 3$  [21]), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Definition „schwerwiegend“ gemäß § 4 Abs. 13 AMG) und unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, ist unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen. Der in den Vorgaben zu diesem Abschnitt genannte Endpunkt „Verringerung von Nebenwirkungen“ wird durch die Erfassung der unerwünschten Ereignisse betrachtet.

#### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (s. Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (s. Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nicht zutreffend.

Bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung wurde nur eine Studie identifiziert, so dass keine Meta-Analysen durchgeführt wurde.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der

<sup>4</sup> Der Simonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>5</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nicht zutreffend.

Auf die Durchführung studienübergreifender Sensitivitätsanalysen wurde verzichtet, da die Anzahl der randomisierten, kontrollierten Studien, die in diese Nutzenbewertung eingehen, kleiner als zwei ist.

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

In der klinischen Studie zu Pixantron wurden folgende Studienpopulationen betrachtet [9]:

#### I. Intention-to-Treat (ITT) Population

Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen und randomisiert wurden, waren in der ITT Populationen eingeschlossen. Die Patienten wurden der Gruppe zugewiesen, in welche sie randomisiert wurden, dies war auch der Fall, wenn sie anders als vorgesehen behandelt wurden.

#### II. Histologisch bestätigte ITT (HITT) Population

Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen und randomisiert wurden und die durch das Independent Assessment Panel (IAP) eine histologisch bestätigte Diagnose des aggressiven NHL hatten, waren in der HITT Populationen eingeschlossen. Die Patienten wurden der Gruppe zugewiesen, in welche sie randomisiert wurden, dies war auch der Fall, wenn sie anders als vorgesehen behandelt wurden.

#### III. Per Protokoll (PP) Population

Alle randomisierten Patienten, welche an der Studie teilnahmeberechtigt waren (d.h. für welche keine wichtigen Protokoll-Verletzungen beobachtet wurden) oder welchen formal Einschusskriterien erlassen wurden und welche mindestens zwei vollständige Therapiezyklen hatten – es sei denn das NHL ist vorher fortgeschritten oder sie sind vorher gestorben – und wurden mindestens einmal nach dem zweiten Therapiezyklus objektiv beurteilt.

#### IV. Safety Population

Alle Patienten, welche irgendeine Menge an Studienmedikation erhalten hatten, wurden als auswertbare Safety Population betrachtet. Patienten wurden der Behandlungsgruppe zugewiesen, deren Therapie sie auch tatsächlich erhalten hatten.

Die primäre Wirksamkeitsanalyse von CR/CRu wurde in der ITT Population durchgeführt, was als primäre Analyse betrachtet wurde. Zusätzlich wurden die Analysen des primären Endpunktes in der HITT und PP Population durchgeführt. Sekundäre Wirksamkeitsanalysen wurden ebenfalls in der HITT und PP Population durchgeführt. Für die Auswertung der UEs wurde die Safety-Population betrachtet. Wenn der Größenunterschied zwischen der ITT und PP Population mehr als 5% betrug, war geplant, eine vollständige Analyse auch in der PP Population durchzuführen.

Die Ergebnisse der HITT Population haben die Ergebnisse und Überlegenheit der Behandlung mit Pixantron, welche sich aus der Analyse der ITT Population ergaben, bestätigt [9]. Aus diesem Grund sowie der Tatsache, dass eine Bestätigung der Histologie des NHL nur begrenzt bei der Behandlung im klinischen Alltag in Betracht gezogen werden kann, wurde auf die Darstellung dieser Analysen in dem vorliegenden Dossier verzichtet. Auch die PP Population wird aufgrund des oben genannten Kriteriums nicht näher in der Nutzenbewertung betrachtet.

Da das zugelassene Anwendungsgebiet von Pixantron nicht alle Patienten der Studie umfasst, wurde speziell für diejenigen Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in der dritten oder vierten Therapielinie ebenfalls eine Auswertung zum Sicherheitsprofil erstellt (Zulassungspopulation) [22]. Dem gegenüber wurden die Daten von Patienten gestellt, die einen zugelassenen Wirkstoff erhielten, der als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Pixantron herangezogen wurde. Daher finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.4 Studiendaten zu Patienten, die Mitoxantron, Etoposid, Ifosfamid oder Rituximab (MEIR) im Rahmen der Studie PIX301 erhalten haben. Auf eine separate, tabellarische Auswertung der Daten zu den einzelnen Vergleichssubstanzen musste aufgrund der geringen Patientenanzahl, die Mitoxantron erhielt (n=4), verzichtet werden.

## V. Subgruppenanalysen

Um zusätzlich zu testen, ob die ersichtliche Wirksamkeit von Pixantron im Zusammenhang mit bestimmten demographischen Faktoren oder Typ/Menge der vorhergegangenen Therapie stand, wurde der Effekt von Subgruppen auf die Wirksamkeit definiert durch CR/CRu, PFS und OS analysiert. Diese Effektmodifikatoren leiten sich aus den in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellten Patientencharakteristika ab. Entsprechend der Vorgaben für diesen Abschnitt werden die Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere/-stadium berücksichtigt. Hierbei sind nur die Daten zur gesamten Studienpopulation aufgeführt worden, da jede weitere Subgruppenbildung die Auswertung und Interpretation aufgrund der dann sehr kleinen Fallzahlen schwierig gemacht hat.

Posthoc wurden folgende Subgruppen betrachtet: Alter  $\geq 65$ / $<65$ , Geschlecht, International Prognostic Index (IPI) Wert, geographische Region, rezidiert/refraktär, histologischer Subtyp (Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom (Diffuse Large B-cell Lymphoma, DLBCL), folliculäres Lymphom (FL) Grad 3 oder transformiertes indolentes Lymphom (TIL)/andere aggressive NHL), vorherige Stammzellentransplantation, Rituximab vorbehandelt ja/nein, vorherige Anthrazyklindosis, vorherige Regime  $<3$ / $\geq 3$  und Chemotherapie-Intervall  $<1$

Jahr/≥1 Jahr. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse zeigten, dass über alle Subgruppen die Wirksamkeit von Pixantron auf das Therapieansprechen (CR/CRu), das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) konsistent war. [23]

Weiterhin wurde in den Diskussionen zur Zulassung von Pixantron die Unterscheidung der Subgruppen (1) Rituximab naive und (2) Rituximab vorbehandelte Patienten gesondert diskutiert, da sich Evidenz aus der oben genannten Subgruppenanalyse der klinischen Zulassungsstudie dafür ergab [9; 24].

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen. Laut IQWiG stellt der Goldstandard für Subgruppenanalysen die Auswertungen bezüglich a priori gebildeter Subgruppen dar, wobei eine anhand der Subgruppen stratifizierte Randomisierung und eine für die Datenanalyse adäquate statistische Methode (Homogenitätstest, Interaktionstest) vorgenommen bzw. angewandt werden sollte. Bei allen anderen Subgruppenanalysen muss die Interpretation der Ergebnisse auf Studienebene vorsichtig betrachtet werden. [8] In der PIX 301 Studie gab es keine vordefinierten Subgruppen, so dass diese im Dossier der Vollständigkeit halber dargestellt, jedoch nicht näher betrachtet wurden.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; s. auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Die Durchführung eines indirekten Vergleichs kann nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn kein direkter Vergleich möglich ist sowie gleichzeitig Daten aus Studien mit vergleichbarem Design und vergleichbaren Patientenpopulationen vorliegen [8]. Ein direkter Vergleich mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie ist zwar nicht für alle vom G-BA genannten Wirkstoffe möglich, so dass prinzipiell ein indirekter Vergleich herangezogen werden müsste, jedoch existieren keine publizierten Daten für die Patientenpopulation im zu bewertenden Anwendungsgebiet, die einen indirekten Vergleich ermöglicht hätten. Dies wurde vom G-BA im Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV vom 27.09.2012 bestätigt und im Protokoll übermittelt: „Die Geschäftsstelle nimmt die von CTI Life Science beschriebenen Schwierigkeiten, mit denen der Nachweis des Zusatznutzens auf der Grundlage der für die Nutzenbewertung relevanten Pixantron-Studien behaftet ist, zur Kenntnis. Da im Vergleichsarm der Phase-III-Studie keiner der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend seiner Zulassung im Anwendungsgebiet eingesetzt wurde und geeignete Daten für einen indirekten Vergleich nicht verfügbar sind, verbleibt CTI Life Science die Möglichkeit, den Versuch zu unternehmen, den Zusatznutzen über einen

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

sogenannten historischen Vergleich nachzuweisen.“ [1] Demzufolge wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Die Methodik und die Ergebnisse des historischen Vergleiches sind in Abschnitt 4.2.3.2 dargestellt.

### **4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen**

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

#### **4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

##### **4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

###### **4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.*

*Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

*Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Zulassungsstudie (ja/nein)</b>	<b>Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Therapiearme</b>
PIX301	ja	abgeschlossen	47 Monate (Oktober 2004 - September 2008)	Pixantrone (BBR 2778), Physician's choice of vinorelbine, oxaliplatin, ifosfamide, etoposide, or mitoxantrone; gemcitabine and rituximab (CD 20+ patients only, US only)

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

01.11.2012

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 241genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
	Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs im Anwendungsgebiet ausgeschlossen.

*Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.*

#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

*Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.4.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

Nicht zutreffend.

Eine Literaturrecherche wurde gemäß 4.2.3.2 nicht durchgeführt.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (s. Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. <sup>b</sup> )
PIX301	(NCT00088530) [25], EudraCT Number: 2004- 000480-10) [26],  Pettengell et al. 2012 [27]	ja	n.d.
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n.d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.</p>			

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-

überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
<b>PIX301</b>	<b>ja</b>	<b>ja</b>	<b>nein</b>	<b>Ja [9]</b>	<b>Ja [25] (NCT00088530)</b>	<b>Ja [27]</b>
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-F zu hinterlegen.

Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.	<b>Population</b> relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad	<b>Interventionen</b> <b>(Zahl der</b> <b>randomisierten</b> <b>Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum</b> <b>der Durchführung</b>	<b>Primärer</b> <b>Endpunkt;</b> <b>patientenrelevante</b> <b>sekundäre</b> <b>Endpunkte</b>
PIX301	RCT, open-label, parallel	Erwachsene mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven (de novo oder transformierten) Non-Hodgkin Lymphom	Pixantron (n= 70) Physician's Choice Vinorelbin, Oxaliplatin, Ifosfamid, Etoposid, oder Mitoxantron; Gemcitabin und Rituximab (nur CD20+ Patienten) (n= 70)	Die Studie ist beendet. Start der Rekrutierung: 12. Oktober 2004. Ende der Rekrutierung: 17. März 2008. Der letzte Patient beendete die Therapie am 28. August 2008. Letzte Follow-up Bewertung fand am 16. Februar 2010 statt. Die Patienten sollten 6 Zyklen (168 Tage) Behandlung erhalten. Die Studie endete planmäßig am Ende der 18-monatigen Nachbeobachtungs- phase. Es waren 320 Patienten geplant, die Rekrutierung wurde bei 140 Patienten	Vereinigte Staaten, Argentinien, Bulgarien, Costa Rica, Ecuador, Estland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Indien, Italien, Mexico, Panama, Peru, Polen, Rumänien, Russland, Ukraine, Vereinigtes Königreich,Uruguay; 8/2004 – 9/2008	Primärer Endpunkt: CR/CRu Rate in der ITT Population basierend auf Bewertungen eines unabhängigen Gremiums. Sekundäre Endpunkte: „Gesamtüberleben“ (Overall Survival, OS), CR/CRu Rate in histologisch bestätigten Patienten (HITT-Population), Gesamtrate des Tumoransprechens (Overall Response Rate (ORR)), das mindestens 4 Monate dauerte, und „progressionsfreies Überleben“ (progres- sion-free survival, PFS), Weitere Endpunkte: Sicherheit und Verträglichkeit

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

				gestoppt.		Anteil der Patienten mit CR, CRu, partial response, PR), „Zeit bis zum Therapieansprechen“, „Zeit bis zum vollständigen Tumoransprechen“ (CR, CRu), „Dauer des Therapieansprechens“ und „relative Dosisintensität“, Kardiale Funktion
--	--	--	--	-----------	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Quelle: [9; 23]

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

Studie	Pixantron	Physician's choice	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
PIX301	50mg/m <sup>2</sup> intravenös (i.v.) Tage 1, 8 und 15 bei einem 28-Tage Zyklus.	Die Dosis und Art der Anwendung sowie das Behandlungsschema für Vergleichssubstanzen wurden im Protokoll genau spezifiziert. [9]	Nicht zutreffend.
Vinorelbin - 30mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1, 8, 15 und 22 bei einem 4-Wochen Zyklus für 6 Zyklen, Oxaliplatin - 100mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 bei einem 3-Wochen Zyklus für 6 Zyklen, Ifosfamid - 3 g/m <sup>2</sup> an Tag 1 und 2 bei einem 4-Wochen Zyklus für 6 Zyklen, Etoposid - entweder 100mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1, 2, 3, 4 und 5 bei einem 4-Wochen Zyklus für 6 Zyklen, 50mg/m <sup>2</sup> p.o. täglich für 21 Tage bei einem 4-Wochen Zyklus für 6 Zyklen, Mitoxantron - 14mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 bei einem 3-Wochen Zyklus für 6 Zyklen, Gemcitabin - 1250mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1, 8 und 15 bei einem 4-Wochen Zyklus für 6 Zyklen, Rituximab - 375mg/m <sup>2</sup> i.v. mit steigenden Dosierungen an Tag 1, 8 und 15 des 1. Zyklus und an Tag 1 des 2. Zyklus, nur bei CD20+ Patienten (nur in den Vereinigten Staaten)			

Da die Zulassungspopulation nur ein Teil der PIX 301 Studienpopulation war und diese die für die Nutzenbewertung relevante Population ist, sind für die Bewertung von Pixantron im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie lediglich die Ergebnisse einer Teilpopulation der PIX 301 Studie relevant. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse dieser Teilpopulation - Erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL, die für Dritt- oder Viertlinien Therapie geeignet sind – in diesem Dossier als relevante Ergebnisse für die Nutzenbewertung betrachtet (Zulassungspopulation). Aufgrund der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie mit verschiedenen Substanzen nach individueller Entscheidung des behandelnden Arztes sind diejenigen Patienten zum Vergleich herangezogen worden, welche eine Therapie mit Substanzen erhielten, die als zweckmäßige Vergleichstherapie genannt wurden [1]. In der hierzu betrachteten Vergleichsgruppe sind die Patienten, welche Oxaliplatin, Vinorelbin sowie Gemcitabin erhielten, ausgeschlossen worden, da diese Substanzen in Deutschland keine Zulassung für die Behandlung von NHL besitzen. Die in dieser Weise dargestellte Vergleichsgruppe setzt sich aus Patienten zusammen, die Mitoxantron, Etoposid, Ifosfamid oder Rituximab (MEIR-Gruppe) erhielten und ist entsprechend gekennzeichnet. Die Ergebnisse der gesamten PIX 301 Studienpopulation (ITT Population) werden in dem vorliegenden Dossier ebenfalls aufgrund der Vollständigkeit zusammen mit den Ergebnissen der relevanten Teilpopulation der PIX301 Studie präsentiert.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

<b>Studie Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Geschlecht w / m (%)</b>	<b>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</b>
PIX301 <b>Pixantron</b>	70	58,2 (13,5)	24/46 (65,7%)	Weitere Baseline-Charakteristika finden sich in Tabelle 4-9 und Tabelle 4-10.
<b>Physician´s choice</b>	70	56,2 (12,9)	30/40 (57,1%)	Weitere Charakteristika finden sich in Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12.
PIX301 <b>Zulassungspopulation</b> (aggr. B-Zell-NHL in 3. oder 4. Therapielinie) <b>Pixantron</b>	50	59,9 (13,06)	19/31 (62,0%)	Demographische und andere Baseline Charakteristika der Zulassungspopulation (aggr. B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie) sind in Tabelle 4-13 bis Tabelle 4-22.
<b>Physician´s Choice</b>	49	55,2 (13,41)	23/26 (53,1%)	
PIX301 aggr. B-Zell-NHL, 3./4. Therapielinie <b>Pixantron</b>	50	59,9 (13,06)	19/31 (62,0%)	Demographische und andere Baseline Charakteristika der Patienten aus der Studie PIX301 mit aggr. B-Zell-NHL 3./4. Therapielinie der MEIR-Vergleichsgruppe (Mitoxantron, Etoposid, Ifosfamid, Rituximab) sind in Tabelle 4-23 bis Tabelle 4-32 dargestellt.
<b>MEIR-Vergleichsgruppe</b> (Mitoxantron, Etoposid, Ifosfamid, Rituximab)	23	57,4 (14,11)	12/11 (47,8%)	

**ITT-Population**

Tabelle 4-9: Demographische Baseline-Charakteristika (ITT Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

<b>PIX301 Demographische Baseline-Charakteristika (ITT Population)</b>			
	<b>Pixantron (N=70)</b>	<b>Physician's choice (N=70)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter bei Randomisierung (Jahre)</b>			
Mittelwert (SD)	58,2 (13,5)	56,2 (12,9)	0,382
Median (Spannweite)	60,0 (18-80)	58,0 (26-82)	
<b>Alterskategorie bei Randomisierung, n (%)</b>			
18 bis <30	5 (7,1%)	2 (2,9%)	
30 bis <40	2 (2,9%)	9 (12,9%)	
40 bis <50	9 (12,9%)	7 (10,0%)	
50 bis <60	18 (25,7%)	21 (30,0%)	
60 bis <70	20 (28,6%)	21 (30,0%)	
70 bis <80	15 (21,4%)	9 (12,9%)	
≥80	1 (1,4%)	1 (1,4%)	
<b>Geschlecht, n (%)</b>			
Männlich	46 (65,7%)	40 (57,1%)	0,385
Weiblich	24 (34,3%)	30 (42,9%)	
<b>Rasse, n (%)</b>			
Weiß	46 (65,7%)	44 (62,9%)	0,957
Afroamerikaner	0	0	
Asiaten	10 (14,3%)	13 (18,6%)	
Hispanisch	7 (10,0%)	6 (8,6%)	
Native American	1 (1,4%)	1 (1,4%)	
Andere	6 (8,6%)	6 (8,6%)	
<b>Baseline ECOG Performance Status, n (%)</b>			
0	26 (37,1%)	23 (32,9%)	0,881
1	30 (42,9%)	32 (45,7%)	
2	14 (20,0%)	14 (20%)	
3	0	1 (1,4%)	
<b>Geografische Region, n (%)</b>			
Nord Amerika	4 (5,7%)	4 (5,7%)	1,000
West Europa	19 (27,1%)	19 (27,1%)	
Rest der Welt	47 (67,1%)	47 (67,1%)	
<b>Gewicht (kg)</b>			
Mittelwert (SD)	70,9 (15,8)	68,7 (15,3)	0,394
Median (Spannweite)	70,0 (45-117)	67,5 (37-115)	
SD=Standard Abweichung Fisher exakt Test wurde angewendet, wenn Anteile zwischen den Gruppen vergliche wurden; zweiseitiger Student's t-Test wurde angewendet, wenn die Mittelwerte zwischen den Gruppen verglichen wurden Quelle:[9]			

Tabelle 4-10: Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika (ITT Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

<b>PIX301 Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika (ITT Population)</b>			
	<b>Pixantron (N=70)</b>	<b>Physician´s choice (N=70)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Dauer der NHL Erkrankung (Monate)</b>			
Mittelwert (SD)	43,6 (35,6)	46,6 (51,7)	0,693
Median (Spannweite)	32,0 (7-160)	31,6 (0-333)	
<b>Ann Arbor Stage of NHL, n (%)</b>			
I/II	19 (27,1%)	14 (20,0%)	0,366
III/IV	51 (72,9%)	56 (80,0%)	
<b>International Prognostic Index, n (%)</b>			
0 & 1	21 (30,0%)	17 (24,3%)	0,970
2	25 (35,7%)	27 (38,6%)	
3	17 (24,3%)	16 (22,9%)	
4	6 (8,6%)	7 (10,0%)	
5	1 (1,4%)	2 (2,9%)	
Missing	0	1 (1,4%)	
<b>Anzahl der extranodalen Manifestationen, n (%)</b>			
Spannweite	0-4	0-5	1,000
0	35 (50,0%)	35 (50,0%)	
1	19 (27,1%)	21 (30,0%)	
2	9 (12,9%)	6 (8,6%)	
3	5 (7,1%)	4 (5,7%)	
4	1 (1,4%)	1 (1,4%)	
5	0	1 (1,4%)	
Fehlende Daten	1 (1,4%)	2 (2,9%)	
<b>Histologie</b>			
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphome (DLBCL)	53 (75,7%)	51 (72,9%)	0,600
Transformiertes indolentes Lymphom	10 (14,3%)	9 (12,9%)	
Peripheres T-Zell-Lymphom (PTCL)	3 (4,3%)	7 (10,0%)	
Anaplastisch großzelliges Lymphom (ALCL)	3 (4,3%)	1 (1,4%)	
Follikuläres Lymphom Grad 3	1 (1,4%)	2 (2,9%)	
SD=Standard Abweichung Fisher exakt Test wurde angewendet, wenn Anteile zwischen den Gruppen vergliche wurden; zweiseitiger Student's t-Test wurde angewendet, wenn die Mittelwerte zwischen den Gruppen verglichen wurden. Quelle: [9]			

Tabelle 4-11: Vorherige NHL Behandlung (ITT Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

<b>PIX301 Vorherige NHL Behandlung (ITT Population)</b>			
	<b>Pixantron (N=70)</b>	<b>Physician´s choice (N=70)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Chemotherapie Regime</b>			
Mittelwert (SD)	2,9 (1,2)	3,1 (1,2)	0,535
Median (Spannweite)	3,0 (2,0-9,0)	3,0 (2,0 -9,0)	
<b>Anzahl der Chemotherapie Regime</b>			
			0,630
2	32 (45,7%)	24 (34,3%)	
3-5	35 (50%)	42 (60%)	
≥6	3 (4,3%)	4 (5,7%)	
<b>Kategorie der vorherigen Chemotherapie</b>			
Biologics (anti-CD20) (mAB)	38 (54,3%)	39 (55,7%)	
Anthrazykline/ Anthracenedion	70 (100,0%)	70 (100,0%)	
Andere Topoisomerase Inhibitoren <sup>1</sup>	53 (75,7%)	55 (78,6%)	
Platin-basierende Regime	36 (51,4%)	35 (50,0%)	
Antimetabolite	42 (60,0%)	44 (62,9%)	
Alkylierende Wirkstoffe	70 (100,0%)	70 (100,0%)	
SPs/MIs (Spindelgift/Mitose Inhibitoren)	70 (100,0%)	69 (98,6%)	
Kortikosteroide	66 (94,3%)	65 (92,9%)	
Andere <sup>2</sup>	21 (30,0%)	30 (42,9%)	
<b>Kategorie des Tumorsprechens</b>			
			0,544
Refraktär	40 (57,1%)	40 (57,1%)	
Rezidiert	28 (40,0%)	30 (42,9%)	
Fehlende Daten	2 (2,9%)	0	
<b>Patienten mit Radiotherapie, n (%)</b>			
	34 (48,6%)	30 (42,9%)	0,611
<b>Patienten mit Stammzellentransplantation, n (%)</b>			
	11 (15,7%)	10 (14,3%)	1,000
<b>Vorhergehende Anthrazyklin Dosis (Dose Equivalent) (mg/m<sup>2</sup>)</b>			
Mittelwert (SD)	284,8 (98,1)	321,9 (119,0)	0,046
Median (Spannweite)	292,9 (51-472)	315,5 (15-681)	
<sup>1</sup> Andere Topoisomerase Inhibitoren waren Etoposid und Teniposid <sup>2</sup> „Andere“ enthielt personalisierte Therapien, nicht klassifizierte antineoplastische Therapien und unterstützende Therapien. SD=Standard Abweichung Fisher exakt Test wurde angewendet, wenn Anteile zwischen den Gruppen verglichen wurden; zweiseitiger Student's t-Test wurde angewendet, wenn die Mittelwerte zwischen den Gruppen verglichen wurden. Quelle: [9]			

Tabelle 4-12: Zusammenfassung der letzten NHL Behandlung (ITT Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

<b>PIX301 Zusammenfassung der letzten NHL Behandlung (ITT Population)</b>			
	<b>Pixantron (N=70)</b>	<b>Physician's choice (N=70)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Kategorie der letzten Chemotherapie</b>			
<b>Biologics (anti-CD20 mAB)</b>	18 (25,7%)	15 (21,4%)	0,691
Rituximab	18 (25,7%)	14 (20,0%)	0,546
Zevalin	4 (5,7%)	1 (1,4%)	0,366
<b>Topoisomerase Inhibitoren</b>			
Anthrazykline/ Anthracenedion	8 (11,4%)	20 (28,6%)	0,019
Andere Topoisomerase Inhibitoren <sup>1</sup>	33 (47,1%)	31 (44,3%)	0,865
<b>Platin-basierende Regime</b>			
Antimetabolite	31 (44,3%)	22 (31,4%)	0,163
Alkylierende Wirkstoffe	38 (54,3%)	46 (65,7%)	0,227
SPs/MIs (Spindelgift/Mitose Inhibitoren)	16 (22,9%)	24 (34,3%)	0,190
Kortikosteroide	29 (41,4%)	31 (44,3%)	0,864
Andere <sup>2</sup>	8 (11,4%)	12 (17,1%)	0,469
<b>Zeit seit der letzten Chemotherapie bis zur Randomisierung (Monate)</b>			
Mittelwert (SD)	13,6 (15,7)	13,2 (23,5)	0,886
Median (Spannweite)	9,0 (1-86)	8,0 (1-190)	
<b>Tumoransprechens der letzten Chemotherapie</b>			0,405
Vollständiges Tumoransprechen (CR/CRu)	17 (24,3%)	18 (25,7%)	
Partielles Tumoransprechens (PR)	19 (27,1%)	25 (35,7%)	
Stabiler Erkrankungszustand (Stable disease)	9 (12,9%)	6 (8,6%)	
Fortschreiten der Erkrankung (Progressive disease)	22 (31,4%)	21 (30,0%)	
Fehlende Daten	3 (4,3%)	0	
<sup>1</sup> Andere Topoisomerase Inhibitoren waren Etoposid und Teniposid <sup>2</sup> „Andere“ enthielt personalisierte Therapien, nicht klassifizierte antineoplastische Therapien und unterstützende Therapien. SD=Standard Abweichung Fisher exakt Test wurde angewendet, wenn Anteile zwischen den Gruppen verglichen wurden; zweiseitiger Student's t-Test wurde angewendet, wenn die Mittelwerte zwischen den Gruppen verglichen wurden. Quelle: [9]			

## Zulassungspopulation

Im Folgenden sind diejenigen Patienten charakterisiert, die aggressive B-Zell-NHL aufwiesen und die Pixantron in 3./4. Therapielinie erhielten. Dies entspricht der Zulassungspopulation für Pixantron und ist als solche weiterhin bezeichnet. Für die Pixantrongruppe ergibt sich damit eine Patientenanzahl von 50 während im Vergleichsarm 49 Patienten diese Kriterien erfüllten.

Tabelle 4-13: Altersstruktur der Patienten in der Zulassungspopulation – PIX301

Altersstruktur der Patienten in der Zulassungspopulation			
	Pixantrongruppe (n=50)	Vergleichsgruppe (n=49)	Total (n=99)
Alter			
Mittelwert (SD)	59,9 (13,06)	55,2 (13,41)	57,6 (13,37)
Median (Spannweite)	60,5 (18-80)	57,0 (26-77)	60,0 (18-80)
18 - <30	2 (4,0%)	2 ( 4,1%)	4 ( 4,0%)
30 - <40	2 (4,0%)	7 (14,3%)	9 ( 9,1%)
40 - <50	6 (12,0%)	4 ( 8,2%)	10 (10,1%)
50 - <60	11 (22,0%)	15 (30,6%)	26 (26,3%)
60 - <70	15 (30,0%)	14 (28,6%)	29 (29,3%)
70 - <80	13 (26,0%)	7 (14,3%)	20 (20,2%)
>=80	1 (2,0%)	0	1 ( 1,0%)

Quelle: [22, Tabelle 14.1.3.4.1]

Tabelle 4-14: Demographische Baseline Charakteristika der Patienten in der Zulassungspopulation - PIX301

Demographische Baseline Charakteristika der Patienten in der Zulassungspopulation				
	Pixantrongruppe (n=50)	Vergleichsgruppe (n=49)	p-Wert	Total (n=99 100%)
Geschlecht			0,419	
Männlich	31 (62,0%)	26 (53,1%)		57 (57,6%)
Weiblich	19 (38,0%)	23 (46,9%)		42 (42,4%)
Rasse (n)			0,932	
Weiß	32 (64,0%)	29 (59,2%)	0,682	61 (61,6%)
Afroamerikaner	0	0		0

Asiaten	9 (18,0%)	10 (20,4%)	0,803	19 (19,2%)
Hispanisch	4 (8,0%)	5 (10,2%)	0,741	9 (9,1%)
Native American	0	1 (2,0%)	0,495	1 (1,0%)
Andere	5 (10,0%)	4 (8,2%)	1,000	9 (9,1%)

Fisher exakt Test wurde angewendet, wenn Anteile zwischen den Gruppen verglichen wurden; zweiseitiger Student's t-Test wurde angewendet, wenn die Mittelwerte zwischen den Gruppen verglichen wurden.

Quelle: [22, Tabelle 14.1.3.1]

Tabelle 4-15: Dauer der NHL Erkrankung bei Patienten in der Zulassungspopulation - PIX301

<b>Dauer der NHL Erkrankung von Diagnose bis zur ersten Gabe der Studienmedikation (Monate)</b>				
	<b>Pixantrongruppe (n=50)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=49)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Total (n=99 100%)</b>
N	49	47		96
Mittelwert	39,3	33,9	0.290	36,7
Median	31,2	28,9		29,7
SD	27,57	21,89		24,97
Q1	20,2	17,2		18,7
Q3	45,5	38,9		45,1
Min	7	0		0
Max	125	95		125

SD=Standard Abweichung

Fisher exakt Test wurde angewendet, wenn Anteile zwischen den Gruppen verglichen wurden; zweiseitiger Student's t-Test wurde angewendet, wenn die Mittelwerte zwischen den Gruppen verglichen wurden.

Quelle: [22, Tabelle 14.1.5.1]

Tabelle 4-16: Histologie der in der Zulassungspopulation – PIX301

<b>Histologie der in der Zulassungspopulation</b>				
	<b>Pixantrongruppe (n=50)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=49)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Total (n=99 100%)</b>
<b>Histologie</b>			0,837	
Transformierte indolente Lymphome	9 (18,0%)	7 (14,3%)	0,786	16 (16,2%)

DLBCL	40 (80,0%)	40 (81,6%)	1,000	80 (80,8%)
FL Grad III	1 (2,0%)	2 (4,1%)	0,617	3 (3,0%)

SD=Standard Abweichung

Fisher exakt Test wurde angewendet, wenn Anteile zwischen den Gruppen verglichen wurden; zweiseitiger Student's t-Test wurde angewendet, wenn die Mittelwerte zwischen den Gruppen verglichen wurden.

Quelle: [22, Tabelle 14.1.5.1]

Tabelle 4-17: Patientendisposition der Patienten in der Zulassungspopulation – PIX301

<b>Patientendisposition</b>			
	<b>Pixantrongruppe (n=50)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=49)</b>	<b>Total (n=99 100%)</b>
Patienten mit aggressivem B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie	50 (100,0%)	49 (100,0%)	99 (100,0%)
Patienten mit aggressivem B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie, die Studienmedikation erhielten	49 (98,0%)	47 (95,9%)	96 (97,0%)

Quelle: [22, Tabelle 14.1.1.1]

Tabelle 4-18: Beendigung der vorgesehenen Behandlung der Patienten in der Zulassungspopulation – PIX301

<b>Beendigung der vorgesehenen Behandlung (6 Zyklen)</b>			
	<b>Pixantrongruppe (n=50)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=49)</b>	<b>Total (n=99 100%)</b>
Beendigung der vorgesehenen Behandlung (6 Zyklen)	17 (34,0%)	12 (24,5%)	29 (29,3%)
Abgebrochene Behandlung	33 (66,0%)	37 (75,5%)	70 (70,7%)
Fortgeschrittene rezidierte Erkrankung	17 (34,0%)	27 (55,1%)	44 (44,4%)
Unerwünschte Ereignisse	11 (22,0%)	6 (12,2%)	17 (17,2%)
Zurückziehen der Einwilligung	1 (2,0%)	4 (8,2%)	5 (5,1%)
Ohne Nachbeobachtung oder Nicht-compliant	2 (4,0%)	0	2 (2,0%)
Andere	2 (4,0%)	0	2 (2,0%)
Patienten mit Nachbeobachtung	37 (74,0%)	29 (59,2%)	66 (66,7%)
18 Monate Nachbeobachtung beendet	13 (81,3%)	10 (34,5%)	23 (34,8%)

Während der Nachbeobachtung gestorben	19 (118,8%)	13 (44,8%)	32 (48,5%)
Zurückziehen der Einwilligung	1 (6,3%)	5 (17,2%)	6 (9,1%)
Andere	4 (25,0%)	1 (3,4%)	5 (7,6%)

Quelle: [22, Tabelle 14.1.1.1]

Tabelle 4-19: Anzahl der extranodalen Manifestationen der Patienten in der Zulassungspopulation – PIX301

<b>Anzahl der extranodalen Manifestationen in der Zulassungspopulation</b>			
	<b>Pixantrongruppe (n=50)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=49)</b>	<b>Total (n=99 100%)</b>
0	29 (58,0%)	24 (49,0%)	53 (53,5%)
1	11 (22,0%)	15 (30,6%)	26 (26,3%)
2	6 (12,0%)	4 (8,2%)	10 (10,1%)
3	4 (8,0%)	3 (6,1%)	7 (7,1%)
4	0	1 (2,0%)	1 (1,0%)
Fehlende Daten	0	2 (4,1%)	2 (2,0%)
Spannweite	(0-3)	(0-4)	(0-4)

Quelle: [22, Tabelle 14.1.3.5.1]

Tabelle 4-20: Vorherige NHL Behandlung der Patienten in der Zulassungspopulation – PIX301

<b>Vorherige NHL Behandlung in der Zulassungspopulation</b>				
<b>Anzahl der Chemotherapie Regime</b>	<b>Pixantrongruppe (n=50)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=49)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Total (n=99 100%)</b>
N	50	49		99
Mittelwert	2,5	2,5	0.767	2,5
Median	2,0	3,0		2,0
SD	0,50	0,51		0,50
SD=Standard Abweichung				
Fisher exakt Test wurde angewendet, wenn Anteile zwischen den Gruppen verglichen wurden; zweiseitiger Student's t-Test wurde angewendet, wenn die Mittelwerte zwischen den Gruppen verglichen wurden.				
Quelle: [22, Tabele 14.1.6.1]				

Tabelle 4-21: Anzahl der Chemotherapie Regime der Patienten in der Zulassungspopulation – PIX301

<b>Anzahl der Chemotherapie Regime (nach Kategorie)</b>				
	<b>Pixantrongruppe (n=50)</b>	<b>Vergleichstherapie (n=49)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Total (n=99 100%)</b>
2	26 (52,0%)	24 (49,0%)	0,842	50 (50,5%)
3	24 (48,0%)	25 (51,0%)	0,842	49 (49,5%)
4	0	0		0
5	0	0		0
6+	0	0		0
Fisher exakt Test wurde angewendet, wenn Anteile zwischen den Gruppen verglichen wurden; zweiseitiger Student's t-Test wurde angewendet, wenn die Mittelwerte zwischen den Gruppen verglichen wurden.				
Quelle: [22, Tabelle 14.1.6.1]				

Tabelle 4-22: Kategorie der vorherigen Chemotherapie der in der Zulassungspopulation – PIX301

<b>Kategorie der vorherigen Chemotherapie in der Zulassungspopulation</b>				
	<b>Pixantrongruppe (n=50)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=49)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Total (n=99 100%)</b>
Biologics (anti-CD20 mAB)	15 (30,0%)	10 (20,4%)	0,356	25 (25,3%)
Rituximab	15 (30,0%)	9 (18,4%)	0,241	24 (24,2%)
Zevalin	4 (8,0%)	1 ( 2,0%)	0,362	5 ( 5,1%)
Topoisomerase Inhibitoren				
Anthrazykline/Anthracenedione	5 (10,0%)	17 (34,7%)	0,004	22 (22,2%)
Andere Topoisomerase Inhibitoren <sup>1</sup>	25 (50,0%)	26 (53,1%)	0,841	51 (51,5%)
Platin-basierende Regime	16 (32,0%)	14 (28,6%)	0,828	30 (30,3%)
Antimetabolite	22 (44,0%)	15 (30,6%)	0,214	37 (37,4%)
Alkylierende Wirkstoffe	28 (56,0%)	34 (69,4%)	0,214	62 (62,6%)
SPs/MIs (Spindelgift/Mitose Inhibitoren)	11 (22,0%)	17 (34,7%)	0,186	28 (28,3%)

<b>Kategorie der vorherigen Chemotherapie in der Zulassungspopulation</b>				
	<b>Pixantrongruppe (n=50)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=49)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Total (n=99 100%)</b>
Kortikosteroide	23 (46,0%)	23 (46,9%)	1,000	46 (46,5%)
Andere <sup>2</sup>	5 (10,0%)	8 (16,3%)	0,388	13 (13,1%)
<sup>1</sup> Andere Topoisomerase Inhibitoren waren Etoposid und Teniposid <sup>2</sup> „Andere“ enthielt personalisierte Therapien, nicht klassifizierte antineoplastische Therapien und unterstützende Therapien Fisher exakt Test wurde angewendet, wenn Anteile zwischen den Gruppen verglichen wurden; zweiseitiger Student's t-Test wurde angewendet, wenn die Mittelwerte zwischen den Gruppen verglichen wurden. Quelle: [22, 14.1.6.1]				

**MEIR-Population**

Im Folgenden ist die Teilpopulation von Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL beschrieben, die Pixantron in 3./4. Therapielinie erhielten. Der Vergleichsarm enthält nur Patienten, die mit Mitoxantron, Etoposid und Ifosfamid behandelt wurden und wird als MEIR bezeichnet. Patienten aus der Studie PIX301, die Oxaliplatin, Gemcitabin oder Vinorelbin erhielten, bleiben in der Auswertung unberücksichtigt.

Tabelle 4-23: Altersstruktur der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR – PIX301

<b>Altersstruktur der Patienten mit aggressiven B-Zell NHL in 3./4, Therapielinie vs, MEIR</b>			
	<b>Pixantrongruppe (n=50)</b>	<b>MEIR (n=23)</b>	<b>Total (n=73)</b>
Alter			
Mittelwert (SD)	59,9 (13,06)	57,4 (14,11)	59,1 (13,35)
Median (Spannweite)	60,5 (18-80)	60,0 (26-77)	60,0 (18-80)
18 - <30	2 (4,0%)	1 (4,3%)	3 (4,1%)
30 - <40	2 (4,0%)	2 (8,7%)	4 (5,5%)
40 - <50	6 (12,0%)	1 (4,3%)	7 (9,6%)
50 - <60	11 (22,0%)	7 (30,4%)	18 (24,7%)
60 - <70	15 (30,0%)	8 (34,8%)	23 (31,5%)
70 - <80	13 (26,0%)	4 (17,4%)	17 (23,3%)
>=80	1 (2,0%)	0	1 (1,4%)

Quelle: [22, Tabelle 14.1.3.4.3]

Tabelle 4-24: Demographische Baseline Charakteristika der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR – PIX301

<b>Demographische Baseline Charakteristika der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie sowie der MEIR-Vergleichsgruppe</b>				
	<b>Pixantrongruppe (n=50)</b>	<b>MEIR (n=23)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Total (n=73 100%)</b>
Geschlecht			0,312	
Männlich	31 (62,0%)	11 (47,8%)		42 (57,5%)
Weiblich	19 (38,0%)	12 (52,2%)		31 (42,5%)
Rasse (n)			0,569	
Weiß	32 (64,0%)	18 (78,3%)	0,284	50 (68,5%)

Afroamerikaner	0	0		0
Asiaten	9 (18,0%)	3 (13,0%)	0,741	12 (16,4%)
Hispanisch	4 (8,0%)	0	0,301	4 (5,5%)
Native American	0	0		0
Andere	5 (10,0%)	2 (8,7%)	1,000	7 (9,6%)

Fisher exakt Test wurde angewendet, wenn Anteile zwischen den Gruppen verglichen wurden; zweiseitiger Student's t-Test wurde angewendet, wenn die Mittelwerte zwischen den Gruppen verglichen wurden.

Quelle: [22, Tabelle 14.1.3.3]

Tabelle 4-25: Dauer der NHL Erkrankung, Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR – PIX301

<b>Dauer der NHL Erkrankung von Diagnose bis zur ersten Gabe der Studienmedikation (Monate)</b>				
	<b>Pixantrongruppe (n=50)</b>	<b>MEIR (n=23)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Total (n=73 100%)</b>
N	49	21		70
Mittelwert	39.3	28.1	0.098	36.0
Median)	31.2	23.5		29.2
SD	27.57	20.31		25.99

SD=Standard Abweichung

Fisher exakt Test wurde angewendet, wenn Anteile zwischen den Gruppen verglichen wurden; zweiseitiger Student's t-Test wurde angewendet, wenn die Mittelwerte zwischen den Gruppen verglichen wurden.

Quelle: [22 Tabelle 14.1.5.3]

Tabelle 4-26: Histologie der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR – PIX301

<b>Histologie</b>				
	<b>Pixantrongruppe (n=50)</b>	<b>MEIR (n=23)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Total (n=73 100%)</b>
<b>Histologie</b>			0.766	
Transformierte indolente Lymphome	9 (18,0%)	3 (13,0%)	0.741	12 (16,4%)
DLBCL	40 (80,0%)	19 (82,6%)	1.000	59 (80,8%)
FL Grad III	1 (2,0%)	1 (4,3%)	0.534	2 (2,7%)

SD=Standard Abweichung

Fisher exakt Test wurde angewendet, wenn Anteile zwischen den Gruppen verglichen wurden; zweiseitiger Student's t-Test wurde angewendet, wenn die Mittelwerte zwischen den Gruppen verglichen wurden.

Quelle: [22, Tabelle 14.1.5.3]

Tabelle 4-27: Patientendisposition der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR – PIX301

<b>Patientendisposition</b>			
	<b>Pixantrongruppe (n=50)</b>	<b>MEIR (n=23)</b>	<b>Total (n=73 100%)</b>
Patienten mit aggressivem B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie	50 (100.0%)	23 (100.0%)	73 (100.0%)
Patienten mit aggressivem B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie, die Studienmedikation erhielten	49 (98.0%)	21 (91.3%)	70 (95.9%)

Quelle: [22, Tabelle 14.1.1.3]

Tabelle 4-28: Beendigung der vorgesehenen Behandlung der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR – PIX301

<b>Beendigung der vorgesehenen Behandlung (6 Zyklen)</b>			
	<b>Pixantrongruppe (n=50)</b>	<b>MEIR (n=23)</b>	<b>Total (n=73 100%)</b>
Beendigung der vorgesehenen Behandlung (6 Zyklen)	17 (34.0%)	5 (21.7%)	22 (30.1%)
Abgebrochene Behandlung	33 (66.0%)	18 (78.3%)	51 (69.9%)
Fortgeschrittene rezidierte Erkrankung	17 (34.0%)	12 (52.2%)	29 (39.7%)
Unerwünschte Ereignisse	11 (22.0%)	3 (13.0%)	14 (19.2%)
Zurückziehen der Einwilligung	1 (2.0%)	3 (13.0%)	4 (5.5%)
Ohne Nachbeobachtung oder Nicht-compliant	2 (4.0%)	0	2 (2.7%)
Andere	2 (4.0%)	0	2 (2.7%)
Patienten mit Nachbeobachtung	37 (74.0%)	13 (56.5%)	50 (68.5%)
18 Monate Nachbeobachtung beendet	13 (35.1%)	4 (30.8%)	17 (34.0%)

Während der Nachbeobachtung gestorben	19 (51.4%)	6 (46.2%)	25 (50%)
Zurückziehen der Einwilligung	1 (2.7%)	3 (23.1%)	4 (8.0%)
Andere	4 (10.8%)	0	4 (8.0%)

Quelle: [22, Tabelle 14.1.1.3]

Tabelle 4-29: Anzahl der extranodalen Manifestationen der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR – PIX301

Anzahl der extranodalen Manifestationen			
	Pixantrongruppe (n=50)	MEIR (n=23)	Total (n=73 100%)
0	29 (58.0%)	13 (56.5%)	42 (57.5%)
1	11 (22.0%)	6 (26.1%)	17 (23.3%)
2	6 (12.0%)	1 (4.3%)	7 (9.6%)
3	4 (8.0%)	2 (8.7%)	6 (8.2%)
Fehlende Daten	0	1 (4.3%)	1 (1.4%)
Spannweite	(0-3)	(0-3)	(0-3)

Quelle: [22, Tabelle 14.1.3.5.3]

Tabelle 4-30: Vorherige NHL Behandlung der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR – PIX301

Vorherige NHL Behandlung				
Anzahl der Chemotherapie Regime	Pixantrongruppe (n=50)	MEIR (n=23)	p-Wert	Total (n=73 100%)
N	50	23		73
Mittelwert	2.5	2.3	0.297	2.4
Median	2.0	2.0		2.0
SD	0.50	0.49		0.50
Q1	2.0	2.0		2.0
Q3	3.0	3.0		3.0
Min	2	2		2
Max	3	3		3
SD=Standard Abweichung				
Fisher exakt Test wurde angewendet, wenn Anteile zwischen den Gruppen verglichen wurden; zweiseitiger Student's t-Test wurde angewendet, wenn die Mittelwerte zwischen den Gruppen verglichen wurden.				
Quelle: [22, Tabelle 14.1.6.3]				

Tabelle 4-31: Anzahl der Chemotherapie Regime der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR – PIX301

<b>Anzahl der Chemotherapie Regime (nach Kategorie)</b>				
	<b>Pixantrongruppe (n=50)</b>	<b>MEIR (n=23)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Total (n=73 100%)</b>
2	26 (52.0%)	15 (65.2%)	0.321	41 (56.2%)
3	24 (48.0%)	8 (34.8%)	0.321	32 (43.8%)
4	0	0		0
5	0	0		0
6+	0	0		0
Fisher exakt Test wurde angewendet, wenn Anteile zwischen den Gruppen verglichen wurden; zweiseitiger Student's t-Test wurde angewendet, wenn die Mittelwerte zwischen den Gruppen verglichen wurden.				
Quelle: [22, Tabelle 14.1.6.3]				

Tabelle 4-32: Kategorie der vorherigen Chemotherapie der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR – PIX301

<b>Kategorie der vorherigen Chemotherapie</b>				
	<b>Pixantrongruppe (n=50)</b>	<b>MEIR (n=23)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Total (n=73 100%)</b>
Biologics (anti-CD20 mAB)	15 (30.0%)	8 (34.8%)	0.788	23 (31.5%)
Rituximab	15 (30.0%)	7 (30.4%)	1.000	22 (30.1%)
Zevalin	4 (8.0%)	1 (4.3%)	1.000	5 (6.8%)
Topoisomerase Inhibitoren				
Anthrazykline/Anthracenedione	5 (10.0%)	7 (30.4%)	0.042	12 (16.4%)
Andere Topoisomerase Inhibitoren <sup>1</sup>	25 (50.0%)	10 (43.5%)	0.625	35 (47.9%)
Platin-basierende Regime	16 (32.0%)	9 (39.1%)	0.601	25 (34.2%)
Antimetabolite	22 (44.0%)	9 (39.1%)	0.801	31 (42.5%)
Alkylierende Wirkstoffe	28 (56.0%)	13 (56.5%)	1.000	41 (56.2%)
SPs/MIs (Spindelgift/Mitose Inhibitoren)	11 (22.0%)	8 (34.8%)	0.265	19 (26.0%)
Kortikosteroide	23 (46.0%)	13 (56.5%)	0.457	36 (49.3%)

<b>Kategorie der vorherigen Chemotherapie</b>				
	<b>Pixantrongruppe (n=50)</b>	<b>MEIR (n=23)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Total (n=73 100%)</b>
Andere <sup>2</sup>	5 (10.0%)	2 (8.7%)	1.000	7 (9.6%)
<sup>1</sup> Andere Topoisomerase Inhibitoren waren Etoposid und Teniposid  <sup>2</sup> “Andere” enthielt personalisierte Therapien, nicht klassifizierte antineoplastische Therapien und unterstützende Therapien  Fisher exakt Test wurde angewendet, wenn Anteile zwischen den Gruppen verglichen wurden; zweiseitiger Student's t-Test wurde angewendet, wenn die Mittelwerte zwischen den Gruppen verglichen wurden.  Quelle: [22, Tabelle 14.1.6.3]				

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

PIX301 war eine multizentrische, multinationale, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Studie, bei der die Behandlung mit 50mg/m<sup>2</sup> Pixantron (entspricht 85mg/m<sup>2</sup> Pixantrondimaleat) über intravenöse Infusion an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage Zyklus verglichen wurde mit anderen Monotherapien nach Wahl des behandelnden Arztes (Physician's Choice). Zu diesen Monotherapien gehörten Vinorelbin, Oxaliplatin, Ifosfamid, Etoposid, Mitoxantron, Gemcitabin und Rituximab. Die Therapien wurden in dritter Therapielinie oder darauffolgende Therapie bei Patienten mit rezidivierten, refraktären aggressiven oder de novo transformierten NHL verabreicht. Das Therapieansprechen wurde unabhängig durch verblindete Gremien aus Experten erhoben. Nach Abschluss der Behandlung (bis zu 6 Zyklen) wurden die Patienten in die 18-monatige Nachbeobachtung aufgenommen. [9; 23]

Die Studie fand von Oktober 2004 bis September 2009 statt. Am 12. Oktober 2004 startete die Rekrutierung (First Patient Randomized), am 16. Februar 2010 fand die letzte Follow-up Bewertung statt (Last Patient Last Follow-up). Die letzte Patientenbehandlung (Last Patient Last Treatment Visit) war am 28. August 2008 und die Database Cutoff for End-of-Treatment (EOT) Analyse fand am 30. September 2008 statt. Patienten aus 66 Zentren wurde in die Studie eingeschlossen. Folgende Studienzentren waren an der Studie beteiligt: 6 in den USA, 4 in Frankreich, 3 in Bulgarien, 4 in Ungarn, 3 in der Ukraine, 11 in Italien, 2 in Rumänien, 3 im Vereinigten Königreich, 2 in Polen, 2 in Deutschland, 3 in Peru, 6 in Argentinien, 1 in Kolumbien, 2 in Ecuador, 1 in Uruguay, 5 in Russland und 8 in Indien. [9]

Die Patienten mussten an histologisch bestätigtem, aggressivem NHL nach Klassifikation der Revised European-American Classification (REAL)/WHO mit messbarer Erkrankung leiden; folliculäre Lymphome Grad 3, transformierte indolente Lymphome und DLBCL waren zugelassen. Weitere Haupteinschlusskriterien waren Rezidive nach zwei oder mehr vorhergehenden Chemotherapien, welche CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin,

Prednison) oder CHOP-ähnliche Schemata umfassten, Sensitivität gegenüber Anthrazyklinen/Anthracenedionen, die zuletzt gegeben wurden, Mindestalter von 18 Jahren, ECOG Performance Status  $\leq 2$ , links-ventikuläre Auswurffraktion (left ventricular ejection fraction (LVEF))  $\geq 50\%$  sowie geeignete hämatologische und chemische Laborwerte. Patienten sollten keine kumulative Dosis von Doxorubicin oder äquivalenten Arzneimitteln bekommen haben, die  $450\text{mg}/\text{m}^2$  überstieg. Hierfür wurde zur Kalkulation der Index  $X/450 + Y/160 > 1$  verwendet, wobei X die Doxorubicindosis in  $\text{mg}/\text{m}^2$  und Y die Mitoxantrondosis in  $\text{mg}/\text{m}^2$  darstellt. Patienten mit klinisch signifikanten Herzproblemen (New York Heart Association (NYHA) Grad  $\geq \text{III}$ ) oder Herzinfarkt wurden ausgeschlossen.

Geeignete Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 durch ein interaktives Sprachdialogsystem, mit Stratifikation nach geographischer Region, IPI-Score (0, 1 vs.  $\geq 2$ ) und vorangegangener Stammzelltransplantation (ja vs. nein), um ungleiche Verteilung zwischen den Studienarmen zu minimieren.

Das Tumoransprechen wurde mittels CT/Spiral CT alle 8 Wochen (Tag 50, 106 und  $162 \pm 7$  Tage nach der ersten Behandlung) und zu jeder Zeit bei Abbruch der Behandlung durch den Patienten bewertet. Das entstandene Bildmaterial der Studie wurde an ein zentrales, unabhängiges Radiologie-Gremium (IRC) versendet, um die Tumore nach standardisierten Response-Kriterien des International Workshop für NHL zu bewerten [20].

Die Pathologie wurde ebenfalls über ein unabhängiges Gremium aus Pathologen bewertet. Die finale Bewertung des Tumoransprechens wurde durch ein unabhängiges Gremium aus Radiologen, Onkologen und Pathologen (IAP) vorgenommen. Das IAP prüfte alle Bewertungen des IRC unter Verknüpfung aller relevanten klinischen, biochemischen, und pathologischen Information, um das Tumoransprechen zu beurteilen. Alle unabhängigen Gremien wurden in Bezug auf Daten zu Patienten, Studienzentren, Behandlungsfolge und der Bewertung der behandelnden Ärzte verblindet.

Als primärer Endpunkt wurde der Anteil der Patienten mit vollständigem Tumoransprechen (CR/CRu) nach IAP Bewertung gewählt. Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit beinhalteten Progressionsfreies Überleben (PFS), Tumoransprechen (ORR = overall response rate, Kombination aus CR/CRu/PR) für mindestens 4 Monate anhaltend und Gesamtüberleben. Zusätzlich vordefinierte Endpunkte waren das Tumoransprechen ORR (CR/CRu/PR), die Dauer des Anhaltens einer Response, Zeit bis zum Tumoransprechen oder bis zum vollständigen Tumoransprechen. Weitere präspezifizierte Endpunkte waren Sicherheit und Toxizität, „objektive Ansprechrates“ (overall response rate, ORR: Anteil der Patienten mit CR, CRu, partial response, PR), „Zeit bis zum Therapieansprechen“, „Zeit bis zum vollständigen Ansprechen“ (CR/CRu), „Dauer des Therapieansprechens“ und „relative Dosisintensität“.

Zu Beginn war geplant etwa 320 Patienten (160 in jeder Gruppe) in die Studie aufzunehmen. Trotz Aktivierung von 189 Studienzentren weltweit konnten nach 45 Monaten (Juni 2004 - März 2008) nur 140 Patienten eingeschlossen werden und die Rekrutierung wurde beendet. Die geplante Interimsanalyse auf der Hälfte der Studie war nicht mehr durchführbar und

wurde gestrichen. Alle anderen Analysen wurden in Übereinstimmung mit dem statistischen Analyseplan durchgeführt.

#### *Intention-to-Treat-Population (ITT-Population)*

Von den 140 randomisierten Patienten waren die meisten Männer (61,4%) und kaukasischer Abstammung (64,3%); das durchschnittliche Alter betrug 58,5 Jahre (Spannweite 18-82). Die grundlegenden Charakteristika der NHL-Erkrankung waren ausgeglichen zwischen den Behandlungsarmen. Der Lymphomtyp DLBCL war vorherrschend in der histologischen Auswertung (74,3%) und die Mehrzahl der Patienten (76,4%) hatte Ann Arbor Stadium III oder IV der Erkrankung zu Beginn der Studie. Eingeschlossene Patienten hatten im Mittel 3 vorangegangene Therapien (Spannweite 2-9) und etwas mehr als die Hälfte der Patienten (55%) wurden zuvor mit biologischen Therapien (Rituximab oder Ibritumomab-Tiuxetan) behandelt.

Mehr Patienten in der Pixantrongruppe als in der Vergleichsgruppe beendeten 6 Zyklen der Behandlung (32,4% vs. 28,4%). Verzögerte Dosierungen (Dose delay) waren mit 39,7% häufiger in der Pixantrongruppe als in der Vergleichsgruppe mit 22,4%, wobei die Mehrheit davon nur eine Dosis betraf. Insgesamt waren beide Studienarme in Bezug auf Patientencharakteristika gut balanciert, nur bei der vorhergehende Anthrazyklin Dosis (Dose Equivalent; mg/m<sup>2</sup>) war der Mittelwert in der Vergleichsgruppe signifikant höher (p=0,046); Pixantrongruppe 284,8mg/m<sup>2</sup> (SD 98,1) Vergleichsgruppe 321,9mg/m<sup>2</sup> (SD 119,0) und dementsprechend war auch die Anzahl der Patienten, die bei der letzten NHL Behandlung Anthrazykline/ Anthracenedion erhielten, in der Vergleichsgruppe signifikant höher.

#### *Zulassungspopulation*

Von den 99 randomisierten Patienten waren die meisten Männer (57,6%) und kaukasischer Abstammung (61,6%); das durchschnittliche Alter betrug 57,6 Jahre (Spannweite 18-80). Die grundlegenden Charakteristika der NHL Erkrankung waren ausgeglichen zwischen den Behandlungsarmen. Der Lymphomtyp DLBCL war vorherrschend in der histologischen Auswertung (80,8%) und die Mehrzahl der Patienten (72,7%) hatte Ann Arbor Stadium III oder IV der Erkrankung zu Beginn der Studie. Eingeschlossene Patienten hatten im Mittel 2,5 vorangegangene Therapien (Spannweite 2-3) und etwas mehr als die Hälfte der Patienten (50,5%) wurde zuvor mit biologischen Therapien (Rituximab oder Ibritumomab Tiuxetan) behandelt.

Mehr Patienten in der Pixantrongruppe als in der Vergleichsgruppe beendeten 6 Zyklen der Behandlung (34,0% vs. 24,5%). Insgesamt waren beide Studienarme in Bezug auf Patientencharakteristika gut balanciert, nur bei der vorhergehende Anthrazyklin Dosis (Dose Equivalent; mg/m<sup>2</sup>) war der Mittelwert in der Vergleichsgruppe signifikant höher (p=0,040); Pixantrongruppe 273,1mg/m<sup>2</sup> (SD 101,55) Vergleichsgruppe 307,7mg/m<sup>2</sup> (SD 106,64).

*MEIR-Population*

Von den 73 randomisierten Patienten waren die meisten Männer (57,5%) und kaukasischer Abstammung (68,5%); das durchschnittliche Alter betrug 59,1 Jahre (Spannweite 18-80). Die grundlegenden Charakteristika der NHL Erkrankung waren ausgeglichen zwischen den Behandlungsarmen. Der Lymphomtyp DLBCL war vorherrschend in der histologischen Auswertung (80,8%). Eingeschlossene Patienten hatten im Mittel 2,5 vorangegangene Therapien (Spannweite 2-3) und 38,3% der Patienten wurden zuvor mit biologischen Therapien (Rituximab oder Ibritumomab Tiuxetan) behandelt.

Mehr Patienten in der Pixantrongruppe als in der Vergleichsgruppe beendeten 6 Zyklen der Behandlung (34,0% vs. 21,7%). Insgesamt waren beide Studienarme in Bezug auf Patientencharakteristika gut balanciert, nur die Anzahl der Patienten, die bei der letzten NHL Behandlung Anthrazykline/ Anthracenedion erhielten, signifikant höher in der Vergleichsgruppe ( $p=0,042$ ).

**4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.*

Tabelle 4-33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
PIX301	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie PIX301 handelt es sich um eine randomisierte, open-label Studie. Über ein interaktives Sprachdialogsystem wurden die Patienten zufällig entweder der Pixantron-Gruppe oder der Vergleichs-Gruppe zugeordnet. Der Randomisierungs-Plan wurde vom Anbieter des interaktiven Sprachdialogsystems kreiert. Die Studie folgte einem offenen Design, da aufgrund der tief blauen Farbe des Pixantrons und möglichen blauen Verfärbung des Urins bei Behandlung eine vollständige Verblindung nicht möglich war. Die Behandlungsfolgen waren den Patienten und den Prüfern bekannt, jedoch nicht dem beurteilenden Gremium. Auch dem Sponsor inklusive der Autoren war die Behandlungsfolge

bis zum Schluss der Datenbank für die Analyse nicht bekannt. Die erfolgreiche Geheimhaltung wurde in einem externen Audit durch ein unabhängiges Bewertungsgremium bestätigt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte, liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde daher mit „niedrig“ bewertet.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

Studie	Gesamtüberleben (OS)	Vollständiges Tumoransprechen (CR/CRu)*	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS)*
PIX301	Ja	ja	ja
Studie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse (UE)	
PIX301	Nein	Ja	
* Die Begründung für die Darstellung der Endpunkte „progressionsfreies Überleben“, „vollständiges Tumoransprechen (CR, CRu)“ findet sich in Abschnitt 4.2.5.2., 4.5.3. und 4.5.4.			

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben (OS), vollständiges Tumoransprechen (CR/CRu) sowie Progressionsfreies Überleben (PFS) und unerwünschte Ereignisse (UE) dargestellt. Es werden zu jedem Endpunkt Daten der ITT-Population (n=140), der Zulassungspopulation „Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3. oder 4. Therapielinie“ (n=99) und der Population Pixantron vs. MEIR (n=73) dargestellt. In der Originalstudie PIX301 sind in der Vergleichsgruppe die Medikamente Oxaliplatin, Gemcitabin und Vinorelbin gegeben worden, die in Deutschland nicht für NHL zugelassen sind. Die MEIR-Gruppe umfasst die Patienten, welche Substanzen erhielten, die vom G-BA im Rahmen der als „zweckmäßige Vergleichstherapie“ benannten Wirkstoffauflistung vorkommen [1]. Diese MEIR-genannte Vergleichspopulation umfasst 23 Patienten, die Mitoxantron, Etoposid, Ifosfamid oder Rituximab unabhängig vom deutschen Zulassungsstatus erhielten.

##### 4.3.1.3.1 Gesamtüberleben (OS)

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst

werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (s. Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) – PIX301

Studie	Operationalisierung
PIX301	Die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Tod aus allen möglichen Gründen wurde als Überleben definiert. Wenn bei einem Patienten der Tod bekannt ist, wird das Überleben an dem Tag des letzten Kontakts/bzw. am Tag, an dem der Patient zuletzt lebend gesehen wurde, dokumentiert. Patienten, die zum Ende der Studie noch leben, werden zu diesem Zeitpunkt dokumentiert. Quelle: [9]

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.*

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIX301	niedrig	nein	ja	nein	Nein	niedrig

Beim Zielkriterium „Gesamtüberleben“ gemessen über OS handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt, bei dem die Umsetzung des ITT-Prinzips adäquat war und Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht vorlagen. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte waren für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ nicht vorhanden. Zudem hat das offene Studiendesign keinen Einfluss auf diesen Endpunkt [19]. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Analyse des Endpunktes „Gesamtüberleben“ wurde mit „niedrig“ beurteilt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Ergebnisse in der ITT-Population**

Tabelle 4-37: Ergebnisse für OS in der ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

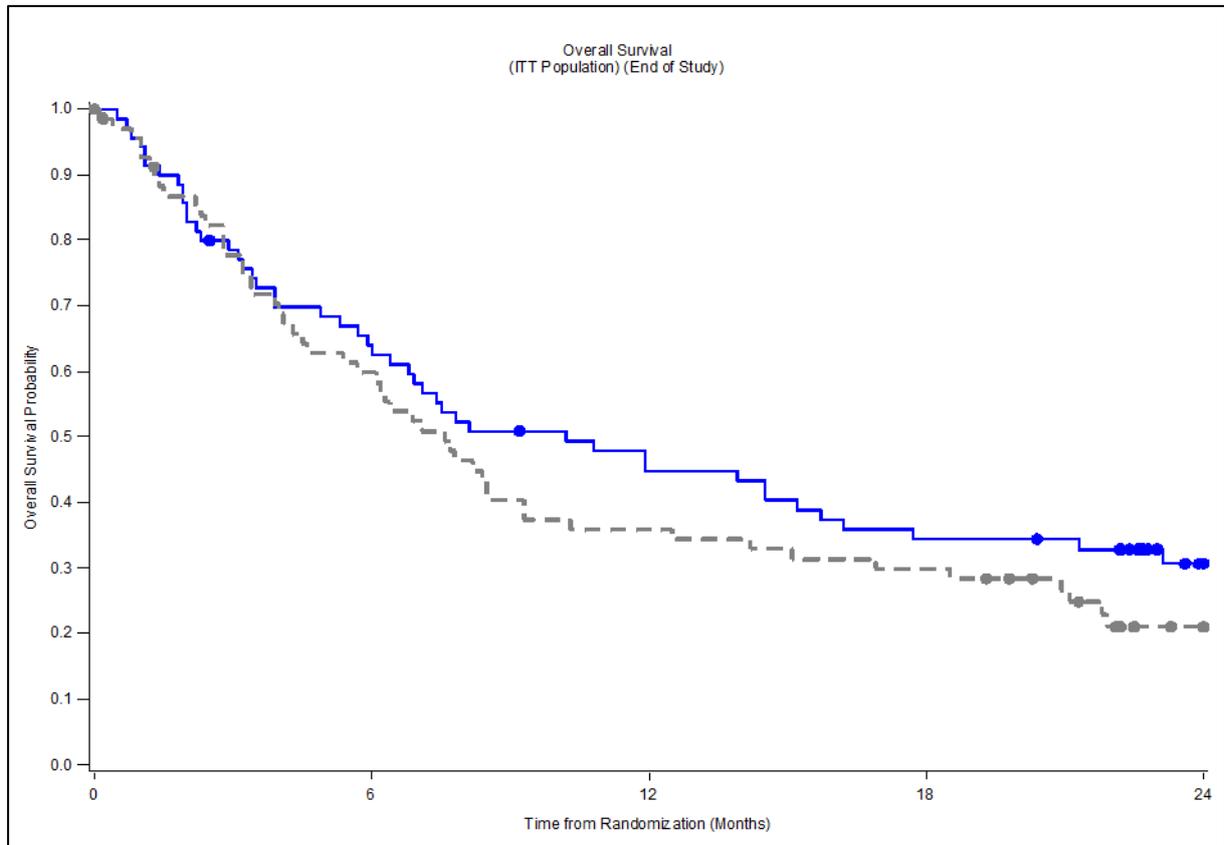
Studie	Gesamtüberleben (OS) für ITT-Population		
		Pixantrongruppe (n=70)	Vergleichsgruppe (n=70)
PIX301			
	Anzahl der Ereignisse (Tod)	47 (67%)	52 (74%)
	Medianes Gesamtüberleben (95 % KI) /# at risk	10,2 (6,4; 15,7)	7,6 (5,4;9,3)
	3-Monats-Überlebensrate (95 % KI) /# at risk	79% (69%, 88%)/54	78% (68%, 88%)/52
	6-Monats-Überlebensrate (95 % KI) /# at risk	63% (51%, 74%)/43	60% (48%, 72%)/40
	9-Monats-Überlebensrate (95 % KI) /# at risk	51% (39%, 63%)/35	40% (29%, 52%)/27
	12-Monats-Überlebensrate (95 % KI) /# at risk	45% (33%, 57%)/30	36% (24%, 47%)/24
	15-Monats-Überlebensrate (95 % KI)	40% (29%, 52%)/27	33% (22%, 44%)/22
	18-Monats-Überlebensrate (95 % KI) /# at risk	34% (23%, 46%)/23	30% (19%, 41%)/20
	21-Monats-Überlebensrate (95 % KI) /# at risk	34% (23%, 46%)/22	27% (16%, 37%)/15
	24-Monats-Überlebensrate (95 % KI) /# at risk	31% (19%, 42%)/0	21% (11%, 31%)/0
	Log-rank p-Wert		0,251
	Hazard ratio (95 % KI)		0,79 (0,53;1,18)

Quelle: [9, Tabelle 14.2.2.1]

Der mediane Überlebensvorteil für Patienten unter Pixantronbehandlung betrug 2,6 Monate (10,2 Monate in der Pixantrongruppe vs. 7,6 Monate in der Vergleichsgruppe). Es wurde eine Hazard Ratio von 0,79 (95% KI 0,53; 1,18) für das Gesamtüberleben kalkuliert.

Nachfolgende Abbildung zeigt eine graphische Darstellung der beobachteten Überlebenszeiten für Pixantron (blau) und die Vergleichsbehandlungen (grau).

Abbildung 1: Gesamtüberleben (OS) für ITT-Population dargestellt über Kaplan-Meier-Kurven – PIX301



Quelle: [9, Abbildung 11.1-3]

### Ergebnisse für Patienten in der Zulassungspopulation

Im Folgenden ist das Gesamtüberleben der Zulassungspopulation von Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL dargestellt, die Pixantron in dritter oder vierter Therapielinie erhielten.

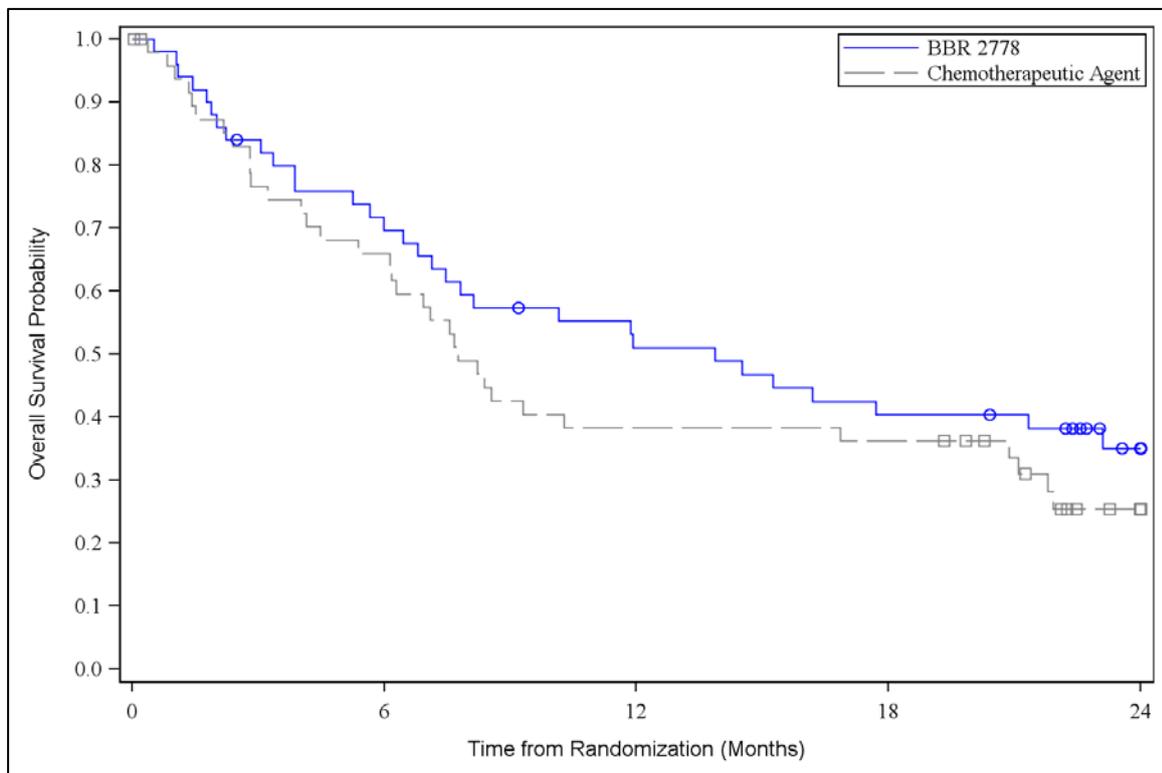
Tabelle 4-38: Ergebnisse für OS der Zulassungspopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

Studie	Gesamtüberleben der Zulassungspopulation (Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie)		
		Pixantrongruppe (n=50)	Vergleichsgruppe (n=49)
PIX301	Anzahl der Ereignisse (Tod)	31 (62.0%)	34 (69,4%)
	Medianes Gesamtüberleben (95 % KI) /# at risk	13,9 (7,1, 23,1)	7,8 (6,1, 16,9)
	3-Monats-Überlebensrate (95 % KI) /# at risk	84% (74%, 94%) / 41	77% (64%, 89%) / 36
	6-Monats-Überlebensrate (95 % KI) /# at risk	70% (57%, 82%) / 34	66% (52%, 80%) / 31
	9-Monats-Überlebensrate (95 % KI) /# at risk	57% (44%, 71%) / 28	43% (28%, 57%) / 20
	12-Monats-Überlebensrate (95 % KI) /# at risk	51% (37%, 65%) / 24	38% (24%, 52%) / 18
	15-Monats-Überlebensrate (95 % KI)	47% (33%, 61%) / 22	38% (24%, 52%) / 18
	18-Monats-Überlebensrate (95 % KI) /# at risk	40% (26%, 54%) / 19	36% (22%, 50%) / 17
	21-Monats-Überlebensrate (95 % KI) /# at risk	40% (26%, 54%) / 18	34% (20%, 47%) / 13
	24-Monats-Überlebensrate (95 % KI) /# at risk	35% (21%, 49%) / 0	25% (12%, 38%) / 0
	Log-rank p-Wert		0,275
	Hazard ratio (95 % KI)		0,76 (0,47; 1,24)

Quelle: [22, Tabelle 14.2.2.1.1]

Nachfolgende Abbildung zeigt eine graphische Darstellung der beobachteten Überlebenszeiten für Pixantron (blau) und die Vergleichsbehandlungen (grau).

Abbildung 2: Gesamtüberleben der Zulassungspopulation (Patienten mit aggressivem B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie) dargestellt über Kaplan-Meier-Kurve – PIX301



Quelle: [22, Abschnitt 2.1.3]

### Ergebnisse für Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie vs. MEIR-Vergleichsgruppe

Im Folgenden ist das Gesamtüberleben der Pixantron Zulassungspopulation gegenüber der MEIR-Vergleichsgruppe dargestellt.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für OS Pixantron Zulassungspopulation gegenüber MEIR-Vergleichsgruppe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

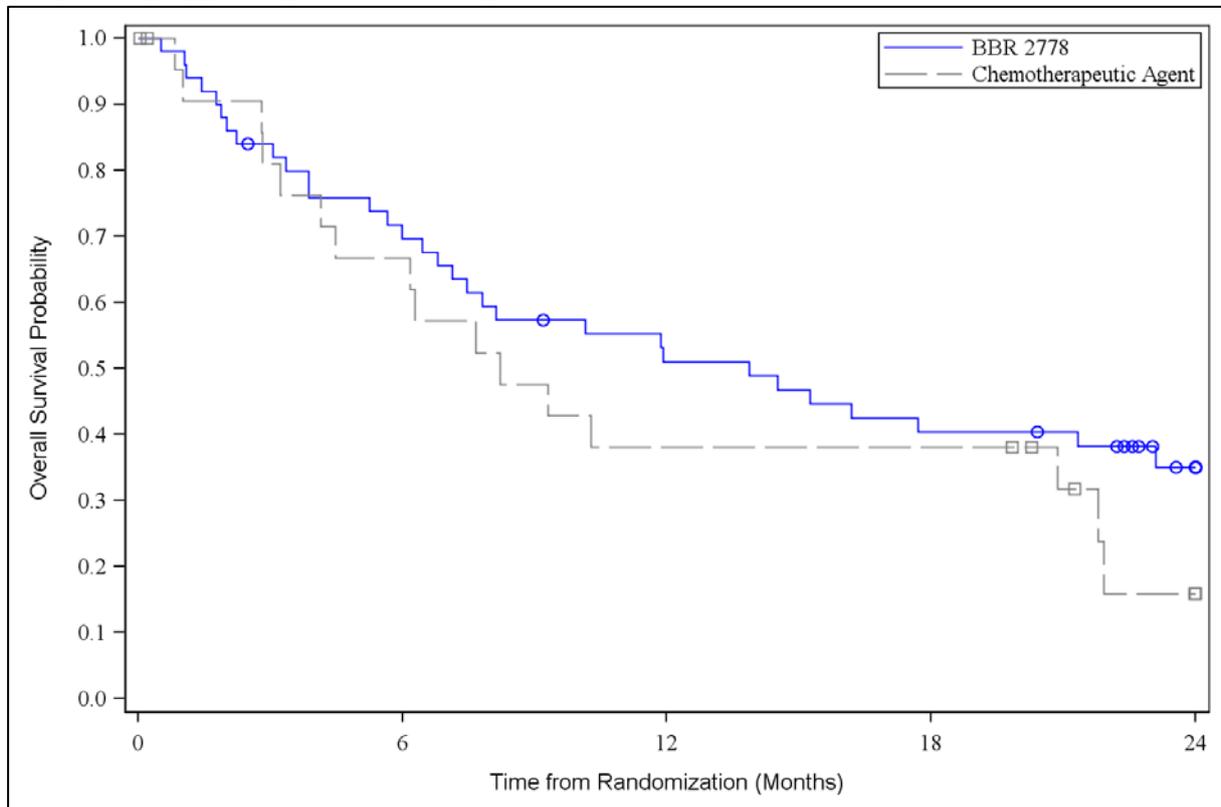
Studie	Gesamtüberleben der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie vs. MEIR-Population		
		Pixantrongruppe (n=50)	MEIR (n=23)
PIX301	Anzahl der Ereignisse (Tod)	31 (62,0%)	16 (69,6%)
	Medianes Gesamtüberleben (95 % KI) /# at risk	13,9 (7,1, 23,1)	8,2 (4,1, 21,8)
	3-Monats-Überlebensrate (95 % KI) /# at risk	84% (74%, 94%) / 41	81% (64%, 98%) / 17
	6-Monats-Überlebensrate (95 % KI) /# at risk	70% (57%, 82%) / 34	67% (47%, 87%) / 14
	9-Monats-Überlebensrate (95 % KI) /# at risk	57% (44%, 71%) / 28	48% (26%, 69%) / 10
	12-Monats-Überlebensrate (95 % KI) /# at risk	51% (37%, 65%) / 24	38% (17%, 59%) / 8
	15-Monats-Überlebensrate (95 % KI)	47% (33%, 61%) / 22	38% (17%, 59%) / 8
	18-Monats-Überlebensrate (95 % KI) /# at risk	40% (26%, 54%) / 19	38% (17%, 59%) / 8
	21-Monats-Überlebensrate (95 % KI) /# at risk	40% (26%, 54%) / 18	32% (11%, 52%) / 5
	24-Monats-Überlebensrate (95 % KI) /# at risk	35% (21%, 49%) / 0	16% (0%, 35%) / 0
	Log-rank p-Wert		0,278
	Hazard ratio (95 % KI)		0,72 (0,39, 1,31)

Quelle: [22, Tabelle 14.2.2.1.3]

Der mediane Überlebensvorteil für Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie unter Pixantronbehandlung betrug 5,7 Monate (13,9 Monate in der Pixantrongruppe vs. 8,2 Monate in der Vergleichsgruppe). Es wurde eine Hazard Ratio von 0,72 (95% KI 0,39; 1,31) für das Gesamtüberleben erreicht.

Nachfolgende Abbildung zeigt eine graphische Darstellung der beobachteten Überlebenszeiten für Pixantron (blau) und die Vergleichsbehandlungen (grau).

Abbildung 3: Gesamtüberleben von Pixantron Zulassungspopulation gegenüber MEIR-Vergleichsgruppe dargestellt über Kaplan-Meier-Kurve – PIX301



Quelle: [22, Abschnitt 2.1.4]

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Da nur eine Studie vorgelegt wird, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

**4.3.1.3.3 Vollständiges Tumoransprechen (CR, CRu) – RCT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „vollständiges Tumoransprechen“ (CR/ CRu) – PIX301

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
PIX301	Das Tumoransprechen (CR/ CRu) ist definiert als der Anteil der Patienten mit vollständigen oder unbestätigtem Tumoransprechen gemäß den Kriterien des International Workshops zur Standardisierung der Responsekriterien [20] Quelle: [9]
<p><b>Kriterien für CR:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Komplettes Verschwinden aller detektierbaren klinischen und radiographischen Anzeichen der Erkrankung sowie aller Krankheitssymptome</li> <li>2. Alle Lymphknoten oder lymphatischen Gewebe müssen auf normale Größe zurückgebildet sein. Läsionen, die zuvor zwischen 1,1 und 1,5 cm im längsten Durchmesser waren, müssen nach Behandlung auf unter 1 cm (längster Durchmesser) oder um mehr als 75 % in der Summe ihrer größten Durchmesser zurückgebildet sein.</li> <li>3. Bei Vergrößerung der Milz muss die Größe nach Behandlung reduziert sein. Entweder wurde dies mittels CT gemessen oder nicht mehr tastbar nach Behandlung. Auch andere Organe, die durch Lymphknotenbefall in der Nähe vergrößert waren, müssen sich zurückgebildet haben. Alle makroskopischen Knoten, die in Organen mittels bildgebender Verfahren detektiert wurden, müssen verschwunden sein.</li> <li>4. Falls das Knochenmark vor Behandlung betroffen war, muss an gleicher Stelle nach Behandlung eine adäquate Biopsie entnommen werden, welche frei von Tumorzellen ist.</li> </ol> <p><b>Kriterien für CRu:</b> Beinhaltet alle Patienten, die die o.g. Kriterien 1 und 3 erfüllen, aber mit mindestens einem der folgenden Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Eine der übrigen lymphatischen Läsionen, die im längsten Durchmesser größer als 1,5 cm war, hat sich auf unter 75 % in der Summe ihrer größten Durchmesser zurückgebildet. Individuelle Knoten, die vorher zusammenfließend erschienen, müssen sich auf mehr als 75 % in der Summe ihrer größten Durchmesser zurückgebildet haben.</li> <li>2. Nicht bestimmbares Knochenmark (vermehrte Zahl an Aggregaten ohne zytologische oder morphologische Atypien)</li> </ol>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.*

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CR/CRu in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIX301	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Beim Zielkriterium CR/CRu handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt, bei dem die Umsetzung des ITT-Prinzips adäquat war und Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht vorlagen. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte waren für den Endpunkt CR/CRu nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Analyse des Endpunktes CR/CRu wurde mit „niedrig“ beurteilt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Vollständiges Tumoransprechen (CR/Cru) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

## Ergebnisse in der ITT-Population

Tabelle 4-42: Ergebnisse für CR/CRu der ITT-Population zum Ende der Studie (EOS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

CR/CRu der ITT-Population zum Ende der Studie (EOS), Bewertung durch unabhängiges Gremium				
	Pixantron- gruppe (n=70)	Vergleichsgruppe (n=70)	p-Wert	Differenz (Pixantrongr.- Vergleichsgr.)
Vollständiges Tumoransprechen (CR)	11 (15,7%)	0 (0,0%)		15,7%
95% KI	(8,1%, 26,4%)	(0,0%, 5,1%)	<0,001	(7,2%, 24,2%)
Vollständiges Tumoransprechen, unbestätigt (CRu)	6 (8,6%)	5 (7,1%)		1,4%
95% KI	(3,2%, 17,7%)	(2,4%, 15,9%)	1,000	(-7,5%, 10,3%)
Response Rate (CR/CRu)	17 (24,3%)	5 (7,1%)		17,1%
95% KI	(14,8%, 36,0%)	(2,4%, 15,9%)	0,009	(5,4%, 28,9%)

Quelle: [9, Tabelle 14.2.1.2]

Die Studie PIX301 hielt den prädefinierten Endpunkt „Rate des vollständigen Tumoransprechens (CR/CRu)“ in der ITT-Population bei Bewertung über ein unabhängiges Gremium ein. In dieser Analyse lagen die CR/CRu-Raten bei 24,3% der Patienten in der Pixantrongruppe verglichen mit 7,1% in der Vergleichsgruppe. Diese Beobachtung war statistisch signifikant ( $p=0,009$ ). Elf Patienten in der Pixantron-Gruppe entwickelten ein bestätigtes, vollständiges Tumoransprechen (15,7%) gegenüber keinem Patienten in der Vergleichsgruppe ( $p<0,001$ ). Alle diese Patienten verbesserten das Tumoransprechen ohne zusätzliche NHL-Therapie.

### Ergebnisse für Patienten in der Zulassungspopulation

Im Folgenden ist der Endpunkt „vollständiges Tumoransprechen“ für die Zulassungspopulation „Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL, die Pixantron in 3./4. Therapielinie erhielten“, dargestellt.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für CR/CRu der Zulassungspopulation zum Ende der Studie (EOS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

<b>CR/CRu in der Zulassungspopulation zum Ende der Studie (EOS), Bewertung durch unabhängiges Gremium</b>				
	<b>Pixantron- gruppe (n=50)</b>	<b>Vergleichs- gruppe (n=49)</b>	<b>p- Wert</b>	<b>Differenz (Pixantrngr.— Vergleichsgr.)</b>
Vollständiges Tumoransprechen (CR)	9 (18,0%)	0 (0,0%)		18,0%
95% KI	( 8,6%, 31,4%)	( 0,0%, 7,3%)	0,003	( 7,4%, 28,6%)
Vollständiges Tumoransprechen, unbestätigt (CRu)	5 (10,0%)	2 (4,1%)		5,9%
95% KI	( 3,3%, 21,8%)	( 0,5%, 14,0%)	0,436	( -4,1%, 15,9%)
Response Rate (CR/CRu)	14 (28,0%)	2 (4,1%)		23,9%
95% KI	( 16,2%, 42,5%)	( 0,5%, 14,0%)	0,002	( 10,3%, 37,5%)

Quelle: [22, Tabelle 14.2.1.2.1]

Die Rate des Tumoransprechens (CR/CRu) durch die Bewertung des unabhängigen Gremiums betrug 28,0% (14/50) in der Pixantrongruppe versus 4,1% (2/49) in der Vergleichsgruppe. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant ( $p=0,002$ ). Es erreichten neun Patienten in der Pixantrongruppe (18,0%) und keiner in der Vergleichsgruppe ein bestätigtes, vollständiges Tumoransprechen ( $p=0,003$ ). Alle diese Patienten verbesserten das Tumoransprechen ohne zusätzliche NHL-Therapie.

### Ergebnisse für Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR-Vergleichsgruppe

Tabelle 4-44: Ergebnisse für CR/CRu der Zulassungspopulation Pixantron vs. MEIR-Population zum Ende der Studie (EOS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

<b>CR/CRu der Zulassungspopulation versus MEIR-Vergleichsgruppe zum Ende der Studie (EOS), Bewertung durch unabhängiges Gremium</b>				
	<b>Pixantron- gruppe (n=50)</b>	<b>MEIR (n=23)</b>	<b>p- Wert</b>	<b>Differenz (Pixantrongr.— MEIR)</b>
Vollständiges Tumoransprechen (CR)	9 (18,0%)	0 (0,0%)		18,0%
95% KI	( 8,6%, 31,4%)	( 0,0%, 14,8%)	0,050	( 7,4%, 28,6%)
Vollständiges Tumoransprechen, unbestätigt (CRu)	5 (10,0%)	1 (4,3%)		5,7%
95% KI	( 3,3%, 21,8%)	( 0,1%, 21,9%)	0,658	( -6,1%, 17,4%)
Response Rate (CR/CRu)	14 (28,0%)	1 (4,3%)		23,7%
95% KI	( 16,2%, 42,5%)	( 0,1%, 21,9%)	0,027	( 8,7%, 38,6%)

Quelle: [22, Tabelle 14.2.1.2.3]

Die Rate des Tumoransprechens (CR/CRu) durch die Bewertung des unabhängigen Gremiums beträgt 28,0% (14/50) in der Pixantrongruppe versus 4,3% (1/23) in der Vergleichsgruppe. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant ( $p=0,027$ ). Es erreichten neun Patienten in der Pixantrongruppe (18,0%) und keiner in der MEIR-Vergleichsgruppe ein bestätigtes, vollständiges Tumoransprechen ( $p=0,050$ ). Alle diese Patienten verbesserten das Tumoransprechen ohne zusätzliche NHL-Therapie.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.5 Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) – PIX301

Studie	Operationalisierung
PIX301	Progressionsfreies Überleben (PFS) war definiert als Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Tag der Dokumentation einer Progression, eines Rückfalls oder Tod. PFS für Patienten, die ohne Krankheitsprogression an ihrer letzten Tumoruntersuchung waren, wurden an diesem Datum bewertet. Da die Studie so geplant war, dass Patienten nach 6 Zyklen Behandlung eine 18-monatige Nachbeobachtung durchlaufen sollten, wurden die Patienten, welche 24 Monate nach Randomisierung noch lebten, an diesem Datum bewertet. Separate Analysen des PFS wurden durch die Tumorbewertungen des unabhängigen Gremiums und der behandelnden Ärzte durchgeführt. Quelle: [9]

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIX301	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim Zielkriterium PFS wurde die Umsetzung des ITT-Prinzips adäquat gewährleistet und Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Eine verblindete Bewertung des Parameters PFS wurde durch das unabhängige Bewertungsgremium vorgenommen. Dieses Vorgehen beruht auch auf Empfehlung der FDA, um eine Verzerrung

zu vermeiden [19]. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte waren für den Endpunkt PFS nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Analyse des Endpunktes PFS wurde mit „niedrig“ beurteilt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

## Ergebnisse in der ITT-Population

Tabelle 4-47: Ergebnisse für PFS der ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

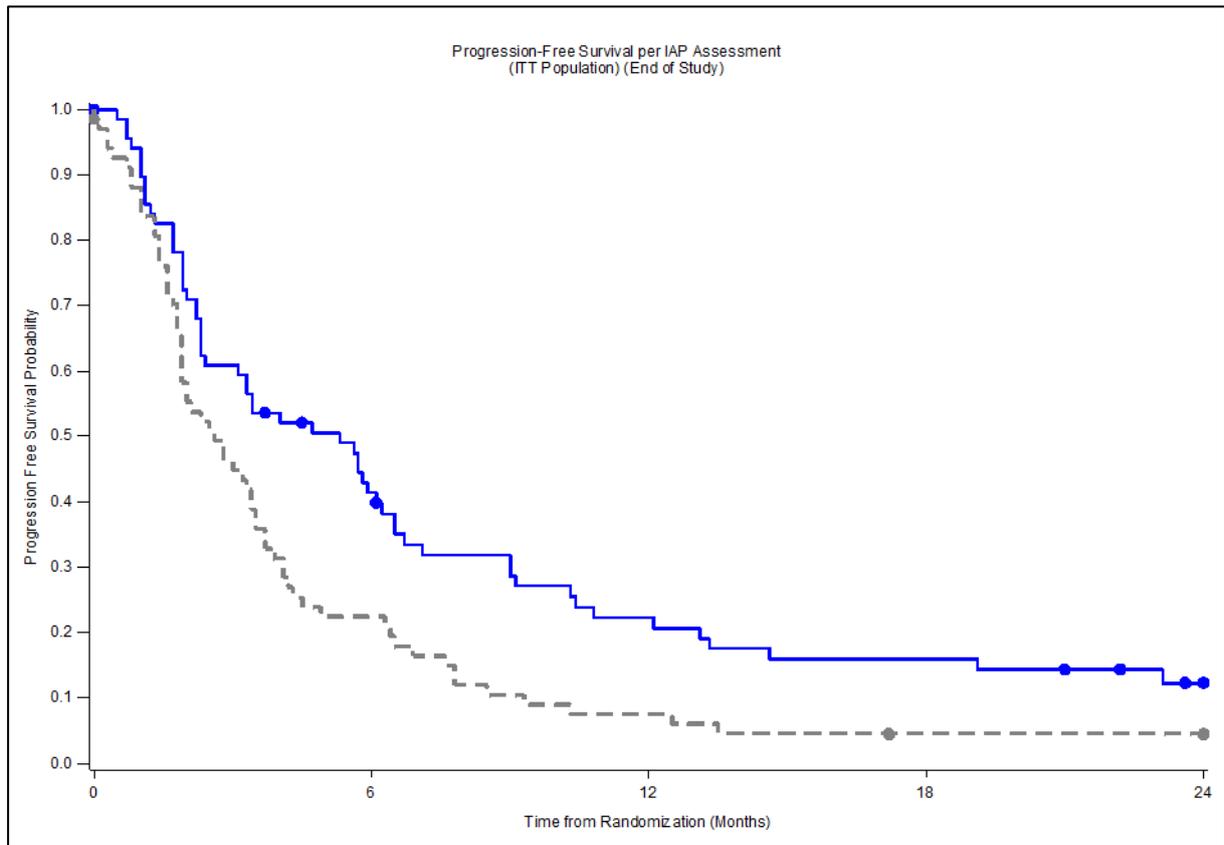
<b>PFS der der ITT-Population, Bewertung durch unabhängiges Gremium</b>			
	<b>Pixantrongruppe (n=70)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=70)</b>	<b>Total (n=140)</b>
Anzahl der Ereignisse (Krankheitsprogression/Tod)	58 (83,3%)	64 (91%)	122 (87%)
Medianes Gesamtüberleben (95 % KI)	5,3 (2,3, 6,2)	2,6 (1,9, 3,5)	3,3 (2,3, 4,1)
3-Monats-PFS-Rate (95 % KI) /# at risk	61% (49%, 72%) / 42	45% (33%, 57%) / 30	53% (45%, 61%) / 72
6-Monats-PFS-Rate (95 % KI) /# at risk	41% (30%, 53%) / 27	22% (12%, 32%) / 27	32% (24%, 40%) / 42
9-Monats-PFS-Rate (95 % KI) /# at risk	30% (19%, 41%) / 19	10% (3%, 18%) / 7	20% (13%, 27%) / 26
12-Monats-PFS-Rate (95 % KI) /# at risk	22% (12%, 32%) / 14	7% (1%, 14%) / 5	15% (9%, 21%) / 19
15-Monats-PFS-Rate (95 % KI) /# at risk	16% (7%, 25%) / 10	4% (0%, 9%) / 3	10% (5%, 15%) / 13
18-Monats-PFS-Rate (95 % KI) /# at risk	16% (7%, 25%) / 10	4% (0%, 9%) / 2	10% (5%, 15%) / 12
21-Monats-PFS-Rate (95 % KI) /# at risk	14% (6%, 23%) / 9	4% (0%, 9%) / 2	9% (4%, 14%) / 11
24-Monats-PFS-Rate (95 % KI) /# at risk	12% (4%, 21%) / 0	4% (0%, 9%) / 0	8% (3%, 13%) / 0
Log-rank p-Wert		0,005	
Hazard ratio (95 % KI)		0,60 (0,42, 0,86)	

Quelle:[9, Tabelle 14.2.4.1]

Sekundärer Endpunkt zur Bewertung der Wirksamkeit von Pixantron war der Endpunkt „progressionsfreies Überleben“, analysiert als Hazard Ratio und als medianes Überleben. Die Behandlung mit Pixantron war assoziiert mit einem signifikanten Anstieg des PFS auf 5,3 Monate in der Pixantrongruppe verglichen mit 2,6 Monaten in der Vergleichsgruppe (p=0,005). Die Hazard Ratio betrug 0,60 (0,42; 0,86; 95% KI).

Nachfolgende Abbildung zeigt eine graphische Darstellung des beobachteten PFS für Pixantron (blau) und die Vergleichsbehandlungen (grau).

Abbildung 4: PFS der ITT-Population dargestellt über Kaplan-Meier-Kurve – PIX301



Quelle: [9, Abbildung 11.1-1]

**Ergebnisse für Patienten in der Zulassungspopulation**

Der Endpunkt PFS wird im Folgenden für die Zulassungspopulation Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL die Pixantron in 3./4. Therapielinie erhalten, dargestellt.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für PFS der Zulassungspopulation Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

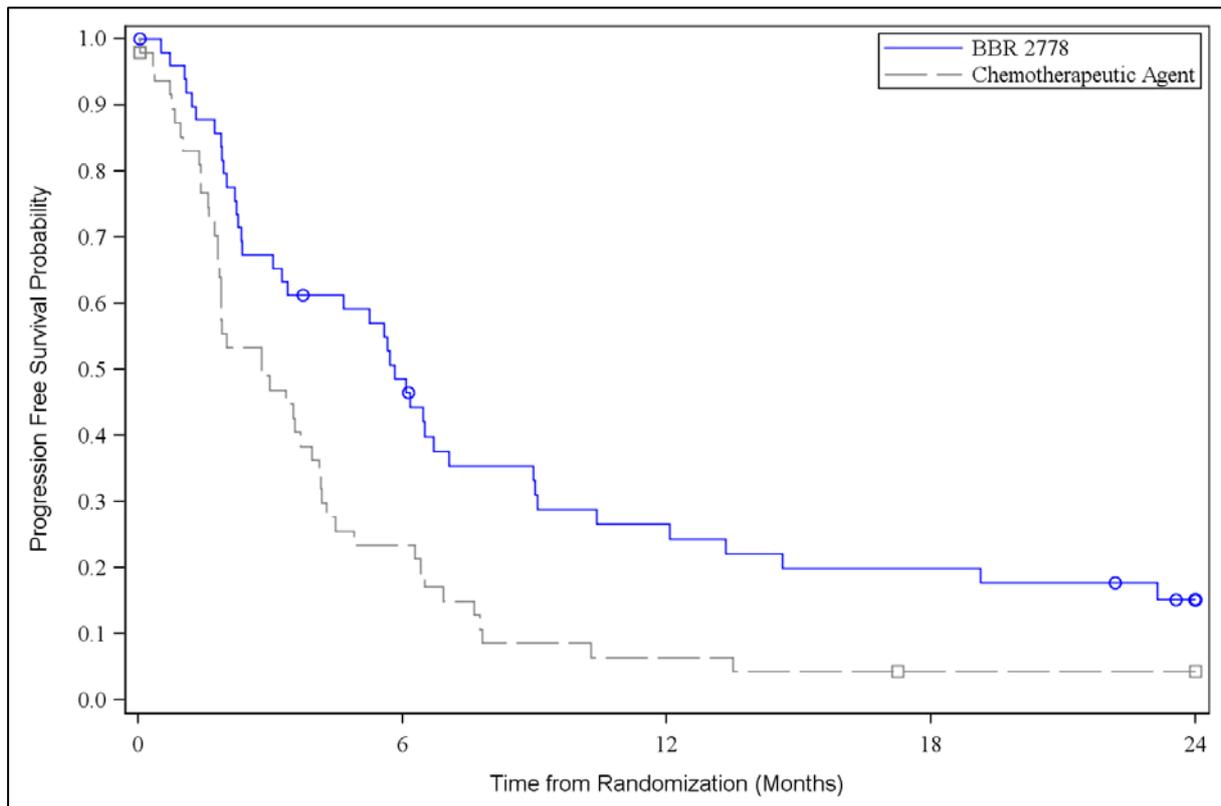
<b>PFS der Zulassungspopulation Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie, Bewertung durch unabhängiges Gremium</b>			
	<b>Pixantrongruppe (n=50)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=49)</b>	<b>Total (n=99)</b>
Anzahl der Ereignisse (Krankheitsprogression/Tod)	40 (80,0%)	45 (91,8%)	85 (85,9%)
Medianes Gesamtüberleben (95 % KI)	5,8 (3,3, 7,1)	2,8 (1,8, 3,9)	3,9 (2,4, 5,6)
3-Monats-PFS-Rate (95 % KI) /# at risk	67% (54%, 80%) / 33	47% (33%, 61%) / 22	57% (47%, 67%) / 55
6-Monats-PFS-Rate (95 % KI) /# at risk	49% (34%, 63%) / 23	23% (11%, 36%) / 11	36% (27%, 46%) / 34
9-Monats-PFS-Rate (95 % KI) /# at risk	33% (20%, 47%) / 15	9% (1%, 17%) / 4	21% (13%, 29%) / 19
12-Monats-PFS-Rate (95 % KI) /# at risk	27% (14%, 39%) / 12	6% (0%, 13%) / 3	16% (9%, 24%) / 15
15-Monats-PFS-Rate (95 % KI) /# at risk	20% (8%, 31%) / 9	4% (0%, 10%) / 2	12% (5%, 19%) / 11
18-Monats-PFS-Rate (95 % KI) /# at risk	20% (8%, 31%) / 9	4% (0%, 10%) / 1	12% (5%, 19%) / 10
21-Monats-PFS-Rate (95 % KI) /# at risk	18% (7%, 29%) / 8	4% (0%, 10%) / 1	11% (4%, 17%) / 9
24-Monats-PFS-Rate (95 % KI) /# at risk	15% (5%, 26%) / 0	4% (0%, 10%) / 0	10% (3%, 16%) / 0
Log-rank p-Wert		0,002	
Hazard ratio (95 % KI)		0,50 (0,32, 0,78)	

Quelle: [22, Tabelle 14.2.4.1.1]

PFS analysiert als Hazard Ratio betrug 0,50 (0,32, 0,78; 95% KI) zugunsten der Pixantrongruppe in der Zulassungspopulation. Die Behandlung mit Pixantron war assoziiert mit einem signifikanten Anstieg des PFS auf 5,8 Monate in der Pixantrongruppe verglichen mit 2,8 Monaten in der Vergleichsgruppe ( $p=0,002$ ).

Nachfolgende Abbildung zeigt eine graphische Darstellung des beobachteten PFS für Pixantron (blau) und die Vergleichsbehandlungen (grau).

Abbildung 5: PFS der Zulassungspopulation dargestellt über Kaplan-Meier-Kurve – PIX301



Quelle: [22, Abschnitt 2.1.3]

### Ergebnisse für Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR-Vergleichsgruppe

Tabelle 4-49: Ergebnisse für PFS der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR-Vergleichsgruppe – PIX301

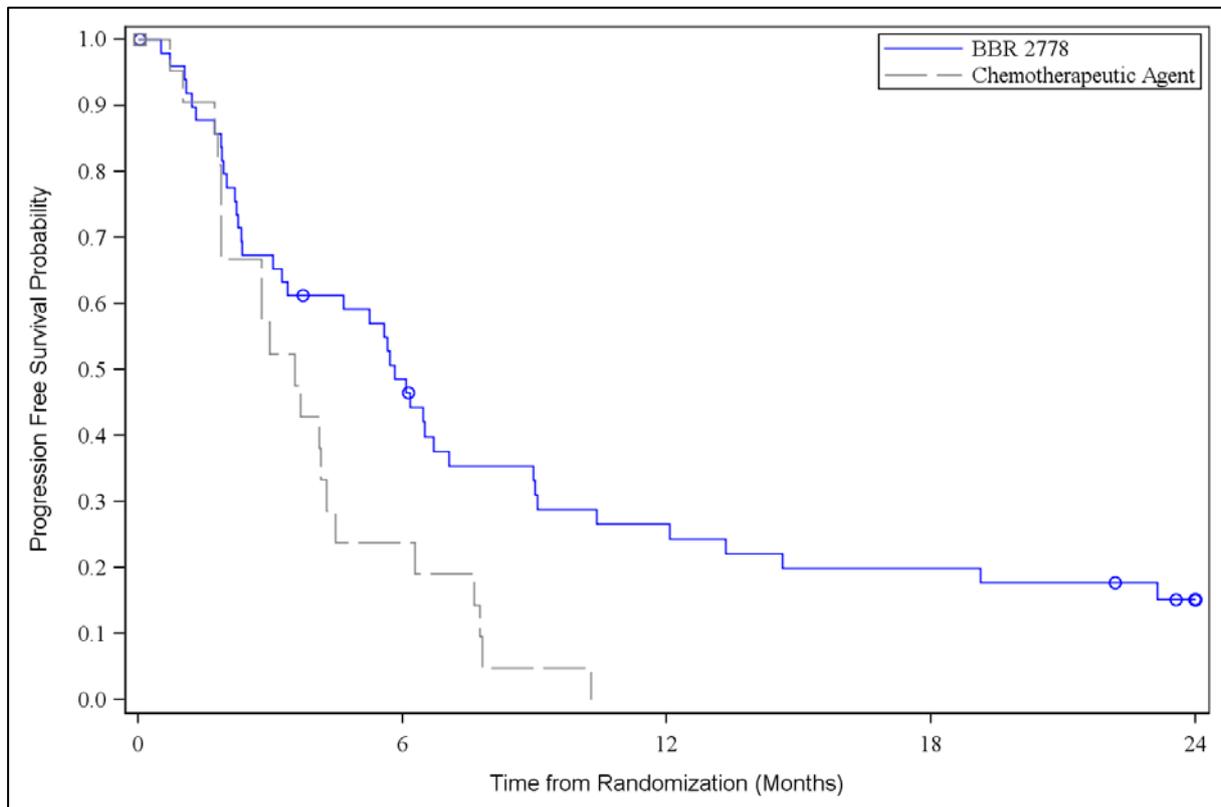
<b>PFS der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie vs. MEIR-Vergleichsgruppe</b>			
	<b>Pixantrongruppe (n=50)</b>	<b>MEIR (n=23)</b>	<b>Total (n=73)</b>
Anzahl der Ereignisse (Krankheitsprogression/Tod)	40 (80,0%)	21 (91,3%)	61 (83,6%)
Medianes Gesamtüberleben (95 % KI)	5,8 (3,3, 7,1)	3,5 (1,9, 4,3)	4,5 (3,1, 6,2)
3-Monats-PFS-Rate (95 % KI) /# at risk	67% (54%, 80%) / 33	52% (31%, 4%) / 11	63% (52%, 74%) / 44
6-Monats-PFS-Rate (95 % KI) /# at risk	49% (34%, 63%) / 23	24% (6%, 42%) / 5	41% (29%, 53%) / 28
9-Monats-PFS-Rate (95 % KI) /# at risk	33% (20%, 47%) / 15	5% (0%, 14%) / 1	24% (14%, 35%) / 16
12-Monats-PFS-Rate (95 % KI) /# at risk	27% (14%, 39%) / 12	0% (0%, 100%) / 0	18% (9%, 28%) / 12
15-Monats-PFS-Rate (95 % KI) /# at risk	20% (8%, 31%) / 9	0% 0%, 100%) / 0	14% (5%, 22%) / 9
18-Monats-PFS-Rate (95 % KI) /# at risk	20% (8%, 31%) / 9	0% (0%, 100%) / 0	14% (5%, 22%) / 9
21-Monats-PFS-Rate (95 % KI) /# at risk	18% (7%, 29%) / 8	0% (0%, 100%) / 0	12% (4%, 20%) / 8
24-Monats-PFS-Rate (95 % KI) /# at risk	15% (5%, 26%) / 0	0% (0%, 100%) / 0	10% (3%, 18%) / 0
Log-rank p-Wert		0,006	
Hazard ratio (95 % KI)		0,47 (0,27, 0,81)	

Quelle: [22, Tabelle 14.2.4.1.3]

Die Behandlung mit Pixantron war für Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3. Und 4. Therapielinie assoziiert mit einem signifikanten Anstieg des PFS auf 5,8 Monate in der Pixantrongruppe verglichen mit 3,5 Monaten in der MEIR-Vergleichsgruppe (p= 0,006). Die Hazard Ratio betrug 0,47 (0,27, 0,81; 95% KI).

Nachfolgende Abbildung zeigt eine graphische Darstellung des beobachteten PFS für Pixantron (blau) und die Vergleichsbehandlungen (grau).

Abbildung 6: PFS von Patienten mit aggressivem B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie dargestellt über Kaplan-Meier-Kurve – PIX301



Quelle: [22, Abschnitt 2.1.4]

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Da nur eine Studie vorgelegt wird, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.7 Unerwünschte Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – PIX301

Studie	Operationalisierung
PIX301	Die allgemeinen Kategorisierungskriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events) des National Cancer Instituts v3.0 wurden verwendet, um die während der Studie beobachteten Schweregrade zu bewerten. Die unerwünschten Ereignisse wurden mit Hilfe von MeDRA kodiert und nach der Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen maximalen Schweregrad sowie nach Systemorganklasse und bevorzugtem Term tabelliert. Es wurden Tabellen erstellt, welche die Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse und die Inzident derjenigen unerwünschten Ereignisse auflisten, die mit der Behandlung assoziiert sind. Die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse waren Grad 3 und 4 kardiologische Ereignisse (prä-definiert durch die Arzneimittelsicherheit des Herstellers) und Abnahme des LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction) um mehr als 10 % vom Basiswert. Details von patientenindividuellen unerwünschten Ereignissen wurden mit wörtlicher Beschreibung des behandelnden Arztes in MeDRA als bevorzugter Term dokumentiert. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden gelistet mit Tabellentexten und beschreibender Zusammenfassung des Ereignisses. Quelle: [9]

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIX301	niedrig	nein	Nicht zutreffend*	nein	nein	niedrig
* vollständige Auswertung durch die Safety Population (umfasst alle Patienten die eine geplante Medikation erhielten, eingeordnet in die jeweilige Behandlungsgruppe) → daher kein Verzerrungspotenzial						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Auch wenn es sich bei der Studie PIX301 um eine offene Studie handelt, ist der Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ wenig verzerrungsanfällig hinsichtlich eines offenen Studiendesigns.

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung erfolgte durch die Safety Population. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.

In der Studie PIX301 ist daher das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ als „niedrig“ zu beurteilen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse werden zuerst für die Safety-Population dargestellt. Alle Patienten, welche irgendeine Menge an Studienmedikation erhalten hatten, wurden als auswertbare Safety-Population betrachtet. Dabei wurden Patienten der Behandlungsgruppe zugewiesen, deren Therapie sie auch tatsächlich erhalten hatten. Im Anschluss finden sich Auswertungen der unerwünschten Ereignisse in der Zulassungspopulation sowie eine Übersicht der Ereignisse in der Pixantron-Zulassungspopulation gegenüber der MEIR-Vergleichsgruppe.

### Ergebnisse in der Safety-Population

Tabelle 4-52: Zusammenfassung für unerwünschte Ereignisse der Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

<b>Anzahl (%) Patienten mit unerwünschten Ereignissen in der Safety-Population</b>				
Studie PIX301		Pixantron- gruppe (n=68)	Vergleichs- gruppe (n=67)	<b>p-Wert</b>
	Patienten mit UE	66 (97,1%)	61 (91,0%)	0,165
	Patienten mit UE Grad $\geq 3$	53 (77,9%)	37 (55,2%)	0,006
	Patienten mit schwerwiegenden UE	35 (51,5%)	30 (44,8%)	0,492
	Patienten mit UEs, die zum Studienabbruch führten	29 (42,6%)	25 (37,3%)	0,599

Quellen: [9; 22]

Die Tabellen mit unerwünschten Ereignissen enthalten alle Daten, die zum Ende der Studie berichtet wurden. Es wurde Version drei der allgemeinen Kategorisierungskriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) des National Cancer Instituts verwendet, um alle Ereignisse, die während der Studie auftraten, nach beobachteten Schweregraden zu bewerten [21]. Details zur Erhebung und Klassifikation der unerwünschten Ereignisse finden sich unter Kapitel 9.7 des PIX301-Studienberichts [9]. Die beobachteten Ereignisse waren konsistent mit den erwarteten Nebenwirkungen bei intensiv vorbehandelten NHL-Patienten, die ihre Drittlinien- oder darauffolgende Therapie erhielten. Mehr als 90% aller Patienten in PIX301 berichteten zumindest ein unerwünschtes Ereignis. Die Häufigkeit aller beobachteten unerwünschten Ereignisse war statistisch nicht verschieden zwischen den Behandlungsgruppen, obwohl mehr Ereignisse Grad  $\geq 3$  in der Pixantrongruppe auftraten. Bei Patienten unter Pixantron wurde mindestens an Tag 1, 8 und 15 eines jeden Zyklus ein großes Blutbild veranlasst. In der Vergleichsgruppe wurde dies seltener durchgeführt.

Nadir-Bestimmungen (Tiefstwert) wurden bei Patienten der Vergleichsgruppe, die Substanzen im 21-Tage Schema bekamen (z. B. Ifosfamid), nicht routinemäßig vorgenommen. Von 67 Patienten der Vergleichsgruppe wurde bei 29 Patienten seltener ein großes Blutbild erstellt als bei den Patienten unter Pixantron. Diese Ungleichheit in der Anzahl der Blutabnahmen zeigt sich möglicherweise in den häufiger berichteten Anomalien der Laborwerte im Pixantron-Arm.

Tabelle 4-53: Anzahl der Patienten in der Safety-Population mit unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

<b>Anzahl (%) Patienten in der Safety-Population mit unerwünschten Ereignissen, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=68)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=67)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Alle UE	66 (97,1%)	61 (91,0%)	1,07 (0,98, 1,16)	0,165
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	52 (76,5%)	34 (50,7%)	1,51 (1,15, 1,97)	0,002
Neutropenie	34 (50,0%)	16 (23,9%)	2,09 (1,28, 3,41)	0,002
Anämie	21 (30,9%)	22 (32,8%)	0,94 (0,57, 1,54)	0,855
Leukopenie	14 (20,6%)	13 (19,4%)	1,06 (0,54, 2,08)	1,000
Thrombozytopenie	17 (25,0%)	7 (10,4%)	2,39 (1,06, 5,39)	0,041
Febrile Neutropenie	6 (8,8%)	2 (3,0%)	2,96 (0,62,14,13)	0,274
Lymphadenopathie	2 (2,9%)	5 (7,5%)	0,39 (0,08, 1,96)	0,274
Lymphopenie	3 (4,4%)	0	NA	0,244
Granulozytopenie	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06,15,43)	1,000
Anämie durch maligne Erkrankung	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Knochenmarkversagen	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Eosinophilie	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Hämolyse	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Lymphkotschmerzen	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Panzytopenie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Splenomegalie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Erkrankungen des Herzens</b>	14 (20,6%)	9 (13,4%)	1,53 (0,71, 3,30)	0,360
Tachykardie	3 (4,4%)	2 (3,0%)	1,48 (0,26, 8,57)	1,000
Herzinsuffizienz	3 (4,4%)	1 (1,5%)	2,96 (0,32,27,71)	0,619
Herzinsuffizienz, kongestiv	3 (4,4%)	0	NA	0,244
Sinus Tachykardie	0	3 (4,5%)	NA	0,119
Ventrikuläre Extrasystolen	1 (1,5%)	2 (3,0%)	0,49 (0,05, 5,31)	0,619
Links Ventrikuläre Fehlfunktion	2 (2,9%)	0	NA	0,496
Myokardischämie	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06,15,43)	1,000
Arrhythmie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
atrioventrikulärer Block zweiten Grades	0	1 (1,5%)	NA	0,496

<b>Anzahl (%) Patienten in der Safety-Population mit unerwünschten Ereignissen, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=68)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=67)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Bradykardie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Schenkelblock, rechts	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Kreislaufstillstand	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Kardiomyopathie, kongestiv	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Cyanose	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Myokardfibrose	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Myokarditis	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Perikarderguss	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Sinus Arrhythmie	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	3 (4,4%)	0	NA	0,244
Schwindel	2 (2,9%)	0	NA	0,496
Tinnitus	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Erkrankungen des Auges</b>	2 (2,9%)	4 (6,0%)	0,49 (0,09, 2,60)	0,441
Konjunktivitis	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Lidödem	0	2 (3,0%)	NA	0,244
Exophthalmus	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Keratitis	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Kurzsichtigkeit	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Erkrankung der Augenoberfläche	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	34 (50,0%)	27 (40,3%)	1,24 (0,85, 1,81)	0,301
Übelkeit	12 (17,6%)	11 (16,4%)	1,07 (0,51, 2,26)	1,000
Abdominalschmerzen	11 (16,2%)	7 (10,4%)	1,55 (0,64, 3,75)	0,449
Diarrhö	3 (4,4%)	12 (17,9%)	0,25 (0,07, 0,83)	0,014
Erbrechen	5 (7,4%)	10 (14,9%)	0,49 (0,18, 1,37)	0,182
Obstipation	8 (11,8%)	3 (4,5%)	2,63 (0,73, 9,48)	0,207
Hämorrhiden	3 (4,4%)	1 (1,5%)	2,96 (0,32, 27,71)	0,619
Bauchauftreibung	1 (1,5%)	2 (3,0%)	0,49 (0,05, 5,31)	0,619

<b>Anzahl (%) Patienten in der Safety-Population mit unerwünschten Ereignissen, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=68)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=67)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Dyspepsie	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1,97 (0,18, 21,22)	1,000
Mundtrockenheit	2 (2,9%)	0	NA	0,496
Dysphagie	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Stomatitis	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Bauchbeschwerden	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Aszites	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Flatulenz	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Magenschleimhautentzündung	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Gastroösophageale Refluxkrankheit	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Zahnfleischentzündung	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Darmverschluss	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Lippenulzeration	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Melaena	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Mundulzeration	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Mundschmerzen	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Rektalblutung	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Zahnpflichtigkeit	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Zahnschmerzen	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	42 (61,8%)	31 (46,3%)	1,33 (0,97, 1,84)	0,085
Pyrexie	16 (23,5%)	17 (25,4%)	0,93 (0,51, 1,68)	0,843
Asthenie	16 (23,5%)	9 (13,4%)	1,75 (0,83, 3,68)	0,183
Abgeschlagenheit	9 (13,2%)	9 (13,4%)	0,99 (0,42, 2,33)	1,000
periphere Ödeme	10 (14,7%)	4 (6,0%)	2,46 (0,81, 7,47)	0,156
Schleimhautentzündung	8 (11,8%)	2 (3,0%)	3,94 (0,87, 17,88)	0,096
Schmerzen	2 (2,9%)	3 (4,5%)	0,66 (0,11, 3,81)	0,680
Schüttelfrost	1 (1,5%)	2 (3,0%)	0,49 (0,05, 5,31)	0,619
Extravasation	0	2 (3,0%)	NA	0,244
Ödem, generalisiert	0	2 (3,0%)	NA	0,244
Infusions-bedingte Reaktion	0	2 (3,0%)	NA	0,244

<b>Anzahl (%) Patienten in der Safety-Population mit unerwünschten Ereignissen, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=68)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=67)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Nicht-kardiologischer Brustschmerz	2 (2,9%)	0	NA	0,496
Verschlechterung des Zusatndes	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Brustschmerzen	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Grippeähnliche Erkrankung	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Schmerzen an der Infusionsstelle	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Multiorganversagen	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Ödem	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Schwellung	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Erkrankungen der Leber und Galle</b>	5 (7,4%)	1 (1,5%)	4,93 (0,59, 41,06)	0,208
Leberfunktion, abnormal	2 (2,9%)	0	NA	0,496
cholestatisch	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Hepatomegalie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Hyperbilirubinämie	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Gelbsucht	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Überempfindlichkeit	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	29 (42,6%)	19 (28,4%)	1,50 (0,94, 2,41)	0,106
Pneumonie	5 (7,4%)	4 (6,0%)	1,23 (0,35, 4,39)	1,000
Zellulitis	4 (5,9%)	2 (3,0%)	1,97 (0,37, 10,40)	0,680
Bronchitis	4 (5,9%)	0	NA	0,119
Infektionen der oberen Atemwege	3 (4,4%)	1 (1,5%)	2,96 (0,32, 27,71)	0,619
Influenza	3 (4,4%)	0	NA	0,244
Nasopharyngitis	1 (1,5%)	2 (3,0%)	0,49 (0,05, 5,31)	0,619
Orale Candidabesiedlung	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Herpes Virus Infektion, oral	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Rhinitis	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000

<b>Anzahl (%) Patienten in der Safety-Population mit unerwünschten Ereignissen, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=68)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=67)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Sepsis	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Septischer Schock	2 (2,9%)	0	NA	0,496
Candidabesiedlung	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Katheter-assoziierte Infektion	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Zellulitis durch Staphylokokken	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Zystitis	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Harnwegsinfektion durch Escherichia	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Gastroenteritis durch Salmonellen	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Gastrointestinale Infektionen	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Herpes Virus Infektion	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Herpes Zoster	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Kehlkopfentzündung	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Infektionen der unteren Atemwege	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Nagelinfektion	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Neutopenische Sepsis	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Orale Pilzinfektion	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Akute Mittelohrentzündung	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Postoperative Wundinfektion	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Sinusitis	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Staphylokokkeninfektion	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Tracheobronchitis	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Harnwegsinfektion	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen</b>	3 (4,4%)	2 (3,0%)	1,48 (0,26, 8,57)	1,000
Prellung	0	2 (3,0%)	NA	0,244
Meniskusverletzung	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Muskelzerrung	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Wunde	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Untersuchungen</b>	22 (32,4%)	19 (28,4%)	1,14 (0,68, 1,91)	0,709

<b>Anzahl (%) Patienten in der Safety-Population mit unerwünschten Ereignissen, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=68)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=67)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Auswurfraction erniedrigt	13 (19,1%)	7 (10,4%)	1,83 (0,78, 4,30)	0,226
Gewichtsverlust	5 (7,4%)	5 (7,5%)	0,99 (0,30, 3,25)	1,000
Plättchenanzahl vermindert	4 (5,9%)	2 (3,0%)	1,97 (0,37, 10,40)	0,680
Aspartat-Aminotransferase, erhöht	3 (4,4%)	2 (3,0%)	1,48 (0,26, 8,57)	1,000
Alanin-Aminotransferase, erhöht	2 (2,9%)	2 (3,0%)	0,99 (0,14, 6,79)	1,000
Blutwert Alkalische Phosphatase, erhöht	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1,97 (0,18, 21,22)	1,000
Blutkreatininwert erhöht	3 (4,4%)	0	NA	0,244
Hämoglobin, vermindert	1 (1,5%)	2 (3,0%)	0,49 (0,05, 5,31)	0,619
Neutrophilenanzahl vermindert	3 (4,4%)	0	NA	0,244
Blutwert Lactatdehydrogenase, erhöht	0	2 (3,0%)	NA	0,244
Blutwert Harnstoff, erhöht	2 (2,9%)	0	NA	0,496
Gesamtprotein vermindert	2 (2,9%)	0	NA	0,496
Leukozytenanzahl vermindert	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Blutalbuminwert vermindert	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Blutwert Bilirubin, erhöht	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Blutwert Magnesium, vermindert	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Blutwert Harnsäure, vermindert	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Körpertemperatur erhöht	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Anormale Atemgeräusche	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Fibrin D Dimer erhöht	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Gammaglutamyltransferase, erhöht	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Neutrophilenanzahl erhöht	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Urinabgabe vermindert	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	21 (30,9%)	14 (20,9%)	1,48 (0,82, 2,66)	0,239
Anorexie	8 (11,8%)	4 (6,0%)	1,97 (0,62, 6,23)	0,365
Dehydration	5 (7,4%)	2 (3,0%)	2,46 (0,49, 12,26)	0,441
Hyponatriämie	2 (2,9%)	3 (4,5%)	0,66 (0,11, 3,81)	0,680
Hyperurikämie	2 (2,9%)	2 (3,0%)	0,99 (0,14, 6,79)	1,000
Hypokaliämie	3 (4,4%)	1 (1,5%)	2,96 (0,32, 27,71)	0,619

<b>Anzahl (%) Patienten in der Safety-Population mit unerwünschten Ereignissen, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=68)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=67)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Hyperglykämie	1 (1,5%)	2 (3,0%)	0,49 (0,05, 5,31)	0,619
Verminderter Appetit	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Hyperkaliämie	0	2 (3,0%)	NA	0,244
Hypoalbuminämie	2 (2,9%)	0	NA	0,496
Metabolische Azidose	2 (2,9%)	0	NA	0,496
Hypokalzämie	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Hyperglykämie	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Hypomagnesiämie	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Hypophosphatämie	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Hypovolämie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	13 (19,1%)	9 (13,4%)	1,42 (0,65, 3,10)	0,486
Rückenschmerzen	6 (8,8%)	2 (3,0%)	2,96 (0,62, 14,13)	0,274
Schmerzen in Extremitäten	5 (7,4%)	2 (3,0%)	2,46 (0,49, 12,26)	0,441
Gelenkschmerzen	1 (1,5%)	2 (3,0%)	0,49 (0,05, 5,31)	0,619
Brustschmerzen, muskuloskeletal	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1,97 (0,18, 21,22)	1,000
Knochenschmerzen	2 (2,9%)	0	NA	0,496
Leistenschmerzen	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Inguinale Masse	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Muskelhypertrophie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Muskelspasmen	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Muskoskeletale Schmerzen	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Nackenschmerzen	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	7 (10,3%)	13 (19,4%)	0,53 (0,23, 1,25)	0,153
Progression maligner Neoplasien	1 (1,5%)	9 (13,4%)	0,11 (0,01, 0,84)	0,009
Tumorschmerzen	1 (1,5%)	2 (3,0%)	0,49 (0,05, 5,31)	0,619
Gutartige Neoplasien der Haut	0	2 (3,0%)	NA	0,244

<b>Anzahl (%) Patienten in der Safety-Population mit unerwünschten Ereignissen, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=68)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=67)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Hautkrebs	2 (2,9%)	0	NA	0,496
Infizierte Neoplasien	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Leukämie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Metastasen in der Bauchhöhle	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Non-Hodgkin Lymphom	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Plattenepithelkarzinom der Haut	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Tumornekrose	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	10 (14,7%)	14 (20,9%)	0,70 (0,34, 1,47)	0,376
Kopfschmerzen	3 (4,4%)	3 (4,5%)	0,99 (0,21, 4,71)	1,000
Schwindel	3 (4,4%)	2 (3,0%)	1,48 (0,26, 8,57)	1,000
Periphere Neuropathie	0	3 (4,5%)	NA	0,119
Parästhesie	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1,97 (0,18, 21,22)	1,000
Schläfrigkeit	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1,97 (0,18, 21,22)	1,000
Deprimierter Bewusstseinszustand	0	2 (3,0%)	NA	0,244
Dysgeusie	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Amnesie	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Krampf	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Enzephalopathie	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Grand-mal Krampf	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Hypersomnie	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Hypoästhesie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Lethargie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Verlust des Bewusstseins	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Metabolische Enzephalopathie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Periphere sensorische Neuropathie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Status epilepticus	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	9 (13,2%)	5 (7,5%)	1,77 (0,63, 5,02)	0,398
Depression	2 (2,9%)	3 (4,5%)	0,66 (0,11, 3,81)	0,680

<b>Anzahl (%) Patienten in der Safety-Population mit unerwünschten Ereignissen, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=68)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=67)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Schlaflosigkeit	3 (4,4%)	2 (3,0%)	1,48 (0,26, 8,57)	1,000
Angst	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1,97 (0,18, 21,22)	1,000
Verwirrheitszustand	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Halluzinationen	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Schlafstörung	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Selbstmordversuch	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</b>	10 (14,7%)	5 (7,5%)	1,97 (0,71, 5,46)	0,273
Nierenversagen	0	5 (7,5%)	NA	0,028
Abnormale Färbung des Urins	4 (5,9%)	0	NA	0,119
Hämaturie	3 (4,4%)	0	NA	0,244
Dysurie	2 (2,9%)	0	NA	0,496
Oligurie	2 (2,9%)	0	NA	0,496
Hydronephose	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Obstruktive Harnwegserkrankung	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Harninkontinenz	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Harnretention	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust</b>	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Brustschmerzen	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum</b>	29 (42,6%)	15 (22,4%)	1,90 (1,13, 3,22)	0,017
Husten	15 (22,1%)	3 (4,5%)	4,93 (1,49, 16,24)	0,004
Atemnot	9 (13,2%)	9 (13,4%)	0,99 (0,42, 2,33)	1,000
Pleuralerguss	3 (4,4%)	4 (6,0%)	0,74 (0,17, 3,18)	0,718
Atemversagen	2 (2,9%)	2 (3,0%)	0,99 (0,14, 6,79)	1,000
Fließschnupfen	4 (5,9%)	0	NA	0,119
Nasale Kongestion	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1,97 (0,18, 21,22)	1,000

<b>Anzahl (%) Patienten in der Safety-Population mit unerwünschten Ereignissen, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=68)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=67)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Pneumonitis	3 (4,4%)	0	NA	0,244
Dysphonie	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Obstruktive Atemwegserkrankung	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Akutes Lungenversagen	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Belastungsdyspnoe	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Nasenbluten	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Bluthusten	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Produktiver Husten	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Pulmonale Venenthrombose	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Respirationserkrankung	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Stridor	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Mandelhypertrophie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Giemen	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	20 (29,4%)	14 (20,9%)	1,41 (0,78, 2,55)	0,322
Haarausfall	9 (13,2%)	3 (4,5%)	2,96 (0,84, 10,45)	0,128
Hautverfärbungen	7 (10,3%)	0	NA	0,013
Erythem	2 (2,9%)	2 (3,0%)	0,99 (0,14, 6,79)	1,000
Nachtschweiss	3 (4,4%)	0	NA	0,244
Juckreiz	1 (1,5%)	2 (3,0%)	0,49 (0,05, 5,31)	0,619
Hautulzeration	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1,97 (0,18, 21,22)	1,000
Hyperhidrose	0	2 (3,0%)	NA	0,244
Ausschlag	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Aktinische Keratose	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Druckgeschwür	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Trockene Haut	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Ekzem	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Kokardenerythem	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Nagelerkrankung	1 (1,5%)	0	NA	1,000

<b>Anzahl (%) Patienten in der Safety-Population mit unerwünschten Ereignissen, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=68)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=67)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Ablösung der Nagelplatte	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Ausschlag, erythematös	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Ausschlag, juckend	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Hautknötchen	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Gefäßerkrankungen</b>	7 (10,3%)	8 (11,9%)	0,86 (0,33, 2,24)	0,791
Hypotension	5 (7,4%)	3 (4,5%)	1,64 (0,41, 6,60)	0,718
Tiefe Beinvenenthrombose	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1,97 (0,18, 21,22)	1,000
Hypertension	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Phlebitis	0	2 (3,0%)	NA	0,244
Kreislaufkollaps	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Hämatom	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Drosselvenenthrombose	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Orthostatische Hypotension	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Blässe	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Phlebitis, tief	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Thrombophlebitis	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Thrombophlebitis, oberflächlich	0	1 (1,5%)	NA	0,496

Quelle: [22, Tabelle 14.3.1.2]

Tabelle 4-53 listet alle unerwünschten Ereignisse auf, die in mehr als 5% der Patienten jeder Gruppe in der Safety-Population auftraten. Jedes Ereignis ist durch den bevorzugten Term nur einmal in einer Systemorganklasse mit der jeweils schwersten Ausprägung für den Patienten gelistet.

Unerwünschte Ereignisse  $\geq$  Grad 3, die in mindestens zwei Patienten einer Gruppe der Safety-Population auftraten sind in Tabelle 4-54 zusammengefasst. Auch hier ist jeder bevorzugte Term nur einmal in einer Systemorganklasse mit der jeweils schwersten Ausprägung für den Patienten erfasst.

Tabelle 4-54: Anzahl der Patienten in der Safety-Population mit unerwünschten Ereignissen Grad  $\geq 3$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

<b>Anzahl (%) Patienten in der Safety-Population mit unerwünschten Ereignissen Grad <math>\geq 3</math></b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantrongruppe (n=68)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=67)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Alle UE	53 (77,9%)	37 (55,2%)	1,41 (1,10, 1,81)	0,006
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	37 (54,4%)	24 (35,8%)	1,52 (1,03, 2,24)	0,038
Neutropenie	28 (41,2%)	13 (19,4%)	2,12 (1,21, 3,73)	0,008
Leukopenie	16 (23,5%)	5 (7,5%)	3,15 (1,22, 8,12)	0,016
Thrombozytopenie	8 (11,8%)	7 (10,4%)	1,13 (0,43, 2,93)	1,000
Anämie	4 (5,9%)	9 (13,4%)	0,44 (0,14, 1,35)	0,156
Febrile Neutropenie	5 (7,4%)	2 (3,0%)	2,46 (0,49, 12,26)	0,441
Granulozytopenie	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Lymphopenie	2 (2,9%)	0	NA	0,496
Anämie durch maligne Erkrankung	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Knochenmarkversagen	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Lymphadenopathie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Panzytopenie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Erkrankungen des Herzens</b>	5 (7,4%)	2 (3,0%)	2,46 (0,49, 12,26)	0,441
Herzinsuffizienz	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1,97 (0,18, 21,22)	1,000
Herzinsuffizienz, kongestiv	2 (2,9%)	0	NA	0,496
Kreislaufstillstand	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Myokardischämie	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Myokarditis	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	9 (13,2%)	7 (10,4%)	1,27 (0,50, 3,21)	0,791
Abdominalschmerzen	5 (7,4%)	3 (4,5%)	1,64 (0,41, 6,60)	0,718
Dysphagie	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Erbrechen	0	2 (3,0%)	NA	0,244
Bauchauftreibung	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Dyspepsie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Darmverschluss	1 (1,5%)	0	NA	1,000

<b>Anzahl (%) Patienten in der Safety-Population mit unerwünschten Ereignissen Grad <math>\geq 3</math></b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantrongruppe (n=68)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=67)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Melaena	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Übelkeit	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Rektalblutung	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	9 (13,2%)	11 (16,4%)	0,81 (0,36, 1,82)	0,636
Pyrexie	3 (4,4%)	6 (9,0%)	0,49 (0,13, 1,89)	0,325
Asthenie	3 (4,4%)	3 (4,5%)	0,99 (0,21, 4,71)	1,000
Schmerzen	1 (1,5%)	2 (3,0%)	0,49 (0,05, 5,31)	0,619
Abgeschlagenheit	2 (2,9%)	0	NA	0,496
Brustschmerzen	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Infusions-bedingte Reaktion	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Schleimhautentzündung	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Multiorganversagen	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Nicht-kardiologischer Brustschmerz	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Verschlechterung des Zusatzdes	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Erkrankungen der Leber und Galle</b>	3 (4,4%)	0	NA	0,244
cholestatisch	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Leberfunktion, abnormal	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Gelbsucht	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	14 (20,6%)	11 (16,4%)	1,25 (0,61, 2,56)	0,659
Pneumonie	5 (7,4%)	4 (6,0%)	1,23 (0,35, 4,39)	1,000
Zellulitis	2 (2,9%)	2 (3,0%)	0,99 (0,14, 6,79)	1,000
Sepsis	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Septischer Schock	2 (2,9%)	0	NA	0,496
Bronchitis	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Infektionen der oberen Atemwege	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Katheter-assoziierte Infektion	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Harnwegsinfektion durch Escherichia	0	1 (1,5%)	NA	0,496

<b>Anzahl (%) Patienten in der Safety-Population mit unerwünschten Ereignissen Grad <math>\geq 3</math></b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantrongruppe (n=68)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=67)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Gastroenteritis durch Salmonellen	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Gastrointestinale Infektionen	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Herpes Virus Infektion	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Neutopenische Sepsis	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Herpes Virus Infektion, oral	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Kehlkopfentzündung	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Postoperative Wundinfektion	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Staphylokokkeninfektion	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen</b>	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Meniskusverletzung	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Untersuchungen</b>	9 (13,2%)	7 (10,4%)	1,27 (0,50, 3,21)	0,791
Plättchenanzahl vermindert	2 (2,9%)	2 (3,0%)	0,99 (0,14, 6,79)	1,000
Neutrophilenanzahl erhöht	3 (4,4%)	0	NA	0,244
Gewichtsverlust	1 (1,5%)	2 (3,0%)	0,49 (0,05, 5,31)	0,619
Auswurfraction erniedrigt	2 (2,9%)	0	NA	0,496
Hämoglobin, vermindert	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Leukozytenanzahl vermindert	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Blutwert Alkalische Phosphatase, erhöht	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Blutwert Bilirubin, erhöht	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Urinabgabe vermindert	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	9 (13,2%)	5 (7,5%)	1,77 (0,63, 5,02)	0,398
Anorexie	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1,97 (0,18, 21,22)	1,000
Dehydration	3 (4,4%)	0	NA	0,244
Hypokaliämie	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1,97 (0,18, 21,22)	1,000
Hyponatriämie	1 (1,5%)	2 (3,0%)	0,49 (0,05, 5,31)	0,619
Metabolische Azidose	2 (2,9%)	0	NA	0,496

<b>Anzahl (%) Patienten in der Safety-Population mit unerwünschten Ereignissen Grad <math>\geq 3</math></b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantrongruppe (n=68)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=67)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Hyperurikämie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Hyperglykämie	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Hypovolämie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	1 (1,5%)	2 (3,0%)	0,49 (0,05, 5,31)	0,619
Rückenschmerzen	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Muskoskeletale Schmerzen	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Schmerzen in Extremitäten	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	3 (4,4%)	9 (13,4%)	0,33 (0,09, 1,16)	0,077
Progression maligner Neoplasien	1 (1,5%)	9 (13,4%)	0,11 (0,01, 0,84)	0,009
Metastasen in der Bauchhöhle	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Non-Hodgkin Lymphom	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	2 (2,9%)	3 (4,5%)	0,66 (0,11, 3,81)	0,680
Deprimierter Bewusstseinszustand	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Enzephalopathie	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Grand-mal Krampf	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Verlust des Bewusstseins	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Parästhesie	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Schläfrigkeit	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Status epilepticus	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	3 (4,4%)	1 (1,5%)	2,96 (0,32, 27,71)	0,619
Depression	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1,97 (0,18, 21,22)	1,000
Verwirrtheitszustand	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000

<b>Anzahl (%) Patienten in der Safety-Population mit unerwünschten Ereignissen Grad <math>\geq 3</math></b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantrongruppe (n=68)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=67)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
<b>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</b>	1 (1,5%)	4 (6,0%)	0,25 (0,03, 2,15)	0,208
Nierenversagen	0	4 (6,0%)	NA	0,058
Obstruktive Harnwegserkrankung	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Oligurie	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust</b>	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Brustschmerzen	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	8 (11,8%)	7 (10,4%)	1,13 (0,43, 2,93)	1,000
Atemnot	4 (5,9%)	3 (4,5%)	1,31 (0,31, 5,65)	1,000
Atemversagen	2 (2,9%)	2 (3,0%)	0,99 (0,14, 6,79)	1,000
Pleuralerguss	1 (1,5%)	2 (3,0%)	0,49 (0,05, 5,31)	0,619
Obstruktive Atemwegserkrankung	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Akutes Lungenversagen	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Dysphonie	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Pulmonale Venenthrombose	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	2 (2,9%)	0	NA	0,496
Erythem	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Hautulzeration	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Gefäßerkrankungen</b>	4 (5,9%)	3 (4,5%)	1,31 (0,31, 5,65)	1,000
Hypotension	3 (4,4%)	1 (1,5%)	2,96 (0,32, 27,71)	0,619
Tiefe Beinvenenthrombose	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Kreislaufkollaps	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Phlebitis, tief	0	1 (1,5%)	NA	0,496

Quelle: [22, Tabelle 14.3.1.9.2]

In der Pixantron-Gruppe der Safety-Population traten etwas mehr unerwünschte Ereignisse auf als in der Vergleichsgruppe (77,9% vs. 55,2%,  $p=0,006$ ) mit signifikantem Unterschied bzgl. der Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (54,4% vs. 35,8%,  $p=0,038$ ) mit höheren Fallzahlen für Neutropenien (41,2% vs. 19,4%,  $p=0,008$ ) und Leukopenien. Dahingegen traten Progressionen maligner Neoplasien in der Vergleichsgruppe signifikant häufiger auf als unter Pixantron (1,5% vs. 13,4%,  $p=0,009$ ).

*Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten*

Tabelle 4-55: Zusammenfassung der Todesfälle in der Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

Studie	Anzahl (%) der Todesfälle in der Safety-Population				
		Pixantron- gruppe (n=68)	Vergleichs- gruppe (n=67)	RR 95% KI	Total (n=135)
PIX301	Anzahl Todesfälle	49 (72,1%)	52 (77,6%)	0,93 (0,76, 1,13)	101 (74,8%)

Quelle: [22, Tabelle 14.3.2.1]

Die Anzahl der Todesfälle war in der Safety-Population der Studie PIX301 vergleichbar, bei einem geringen Vorteil für Pixantron gegenüber dem Vergleichsarm (72,1% vs. 77,6%), der jedoch nicht statistisch signifikant war.

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Tabelle 4-56: Zusammenfassung der schwerwiegenden UE in der Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

<b>Anzahl (%) der Patienten mit schwerwiegenden UE in der Safety-Population, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=68)</b>	<b>Vergleichs- gruppe (n=67)</b>	<b>RR KI 95%</b>	<b>p-Wert</b>
Alle SUE	35 (51,5%)	30 (44,8%)	1,15 (0,81, 1,63)	0,492
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	15 (22,1%)	13 (19,4%)	1,14 (0,59, 2,20)	0,832
Neutropenie	9 (13,2%)	6 (9,0%)	1,48 (0,56, 3,92)	0,585
Anämie	2 (2,9%)	5 (7,5%)	0,39 (0,08, 1,96)	0,274
Thrombozytopenie	1 (1,5%)	6 (9,0%)	0,16 (0,02, 1,33)	0,062
Febrile Neutropenie	4 (5,9%)	2 (3,0%)	1,97 (0,37, 10,40)	0,680
Leukopenie	4 (5,9%)	2 (3,0%)	1,97 (0,37, 10,40)	0,680
Lymphadenopathie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Panzytopenie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Erkrankungen des Herzens</b>	6 (8,8%)	3 (4,5%)	1,97 (0,51, 7,56)	0,493
Herzinsuffizienz	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1,97 (0,18, 21,22)	1,000
Herzinsuffizienz, kongestiv	2 (2,9%)	0	NA	0,496
Kreislaufstillstand	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Cyanose	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Myokardischämie	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Myokarditis	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Perikarderguss	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Sinus Tachykardie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Tachykardie	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Ventrikuläre Extrasystolen	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Erkrankungen des Auges</b>	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Keratitis	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	4 (5,9%)	7 (10,4%)	0,56 (0,17, 1,83)	0,365
Abdominalschmerzen	3 (4,4%)	3 (4,5%)	0,99 (0,21, 4,71)	1,000

<b>Anzahl (%) der Patienten mit schwerwiegenden UE in der Safety-Population, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=68)</b>	<b>Vergleichs- gruppe (n=67)</b>	<b>RR KI 95%</b>	<b>p-Wert</b>
Erbrechen	0	2 (3,0%)	NA	0,244
Bauchauftreibung	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Diarrhö	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Dysphagie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Darmverschluss	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Übelkeit	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	9 (13,2%)	8 (11,9%)	1,11 (0,45, 2,70)	1,000
Pyrexie	7 (10,3%)	7 (10,4%)	0,99 (0,37, 2,66)	1,000
Asthenie	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
periphere Ödeme	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Abgeschlagenheit	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Ödem, generalisiert	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Schleimhautentzündung	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Multiorganversagen	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Nicht-kardiologischer Brustschmerz	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Verschlechterung des Zusatzdes	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Erkrankungen der Leber und Galle</b>	2 (2,9%)	0	NA	0,496
cholestatisch	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Gelbsucht	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	14 (20,6%)	11 (16,4%)	1,25 (0,61, 2,56)	0,659
Pneumonie	5 (7,4%)	4 (6,0%)	1,23 (0,35, 4,39)	1,000
Zellulitis	2 (2,9%)	2 (3,0%)	0,99 (0,14, 6,79)	1,000
Bronchitis	2 (2,9%)	0	NA	0,496
Sepsis	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Septischer Schock	2 (2,9%)	0	NA	0,496

<b>Anzahl (%) der Patienten mit schwerwiegenden UE in der Safety-Population, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=68)</b>	<b>Vergleichs- gruppe (n=67)</b>	<b>RR KI 95%</b>	<b>p-Wert</b>
Candidabesiedlung	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Katheter-assoziierte Infektion	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Harnwegsinfektion durch Escherichia	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Gastroenteritis durch Salmonellen	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Gastrointestinale Infektionen	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Herpes Virus Infektion	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Neutopenische Sepsis	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Kehlkopfentzündung	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Postoperative Wundinfektion	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Staphylokokkeninfektion	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Untersuchungen</b>	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1,97 (0,18, 21,22)	1,000
Blutalbuminwert vermindert	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Auswurfraction erniedrigt	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Urinabgabe vermindert	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Gewichtsverlust	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	2 (2,9%)	2 (3,0%)	0,99 (0,14, 6,79)	1,000
Dehydration	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1,97 (0,18, 21,22)	1,000
Anorexie	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Hyperkaliämie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Hyperurikämie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Metabolische Azidose	1 (1,5%)	0	NA	1,000

<b>Anzahl (%) der Patienten mit schwerwiegenden UE in der Safety-Population, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=68)</b>	<b>Vergleichs- gruppe (n=67)</b>	<b>RR KI 95%</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	0	2 (3,0%)	NA	0,244
Muskoskeletale Schmerzen	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Schmerzen in Extremitäten	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	3 (4,4%)	9 (13,4%)	0,33 (0,09, 1,16)	0,077
Progression maligner Neoplasien	1 (1,5%)	9 (13,4%)	0,11 (0,01, 0,84)	0,009
Leukämie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Metastasen in der Bauchhöhle	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Non-Hodgkin Lymphom	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	3 (4,4%)	4 (6,0%)	0,74 (0,17, 3,18)	0,718
Schläfrigkeit	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Krampf	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Deprimierter Bewusstseinszustand	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Schwindel	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Enzephalopathie	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Grand-mal Krampf	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Parästhesie	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Status epilepticus	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	2 (2,9%)	2 (3,0%)	0,99 (0,14, 6,79)	1,000
Depression	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Angst	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Verwirrtheitszustand	0	1 (1,5%)	NA	0,496

<b>Anzahl (%) der Patienten mit schwerwiegenden UE in der Safety-Population, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=68)</b>	<b>Vergleichs- gruppe (n=67)</b>	<b>RR KI 95%</b>	<b>p-Wert</b>
Selbstmordversuch	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</b>	2 (2,9%)	4 (6,0%)	0,49 (0,09, 2,60)	0,441
Nierenversagen	0	4 (6,0%)	NA	0,058
Obstruktive Harnwegserkrankung	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Oligurie	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Harninkontinenz	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	9 (13,2%)	6 (9,0%)	1,48 (0,56, 3,92)	0,585
Atemnot	3 (4,4%)	2 (3,0%)	1,48 (0,26, 8,57)	1,000
Atemversagen	2 (2,9%)	2 (3,0%)	0,99 (0,14, 6,79)	1,000
Pleuralerguss	1 (1,5%)	2 (3,0%)	0,49 (0,05, 5,31)	0,619
Obstruktive Atemwegserkrankung	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Pneumonitis	2 (2,9%)	0	NA	0,496
Akutes Lungenversagen	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Pulmonale Venenthrombose	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Hautulzeration	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Gefäßerkrankungen</b>	4 (5,9%)	3 (4,5%)	1,31 (0,31, 5,65)	1,000
Hypotension	3 (4,4%)	2 (3,0%)	1,48 (0,26, 8,57)	1,000
Tiefe Beinvenenthrombose	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Kreislaufkollaps	1 (1,5%)	0	NA	1,000

Quelle: [22Tabelle 14.3.1.5]

Tabelle 4-56 listet die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die bei mehr als 2 Patienten in der Studie PIX301 auftraten. In der Pixantrongruppe wurden bei 35 Patienten

(51,5%) und in der Vergleichsgruppe bei 30 Patienten (44,8%) schwerwiegende Ereignisse dokumentiert. Jedes Ereignis ist über den bevorzugten Term nur einmal und mit dem höchsten Schweregrad in der jeweiligen Systemorganklasse aufgeführt. Das einzige, schwerwiegende unerwünschte Ereignis, welches signifikant häufiger in einer der Behandlungsgruppen auftrat, war die Progression maligner Neoplasien in der Vergleichsgruppe (1,5% vs. 13,4%,  $p=0,009$ ).

*Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten*

Tabelle 4-57: Zusammenfassung der UE in der Safety-Population, die zum Studienabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

<b>Anzahl (%) der Patienten mit UE, die zum Abbruch führten in der Safety-Population, aufgetreten bei <math>\geq 2</math> Patienten</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=68)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=67)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Alle UE, die zum Abbruch führten	29 (42,6%)	25 (37,3%)	1,14 (0,75, 1,73)	0,599
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	10 (14,7%)	8 (11,9%)	1,23 (0,52, 2,93)	0,801
Neutropenie	7 (10,3%)	1 (1,5%)	6,90 (0,87, 54,55)	0,062
Leukopenie	4 (5,9%)	1 (1,5%)	3,94 (0,45, 34,35)	0,366
Thrombozytopenie	0	3 (4,5%)	NA	0,119
Anämie	0	2 (3,0%)	NA	0,244
Febrile Neutropenie	2 (2,9%)	0	NA	0,496
Lymphadenopathie	0	2 (3,0%)	NA	0,244
Anämie durch maligne Erkrankung	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Knochenmarkversagen	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Granulozytopenie	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Lymphkotschmerzen	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Panzytopenie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Erkrankungen des Herzens</b>	5 (7,4%)	1 (1,5%)	4,93 (0,59, 41,06)	0,208
Herzinsuffizienz	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1,97 (0,18, 21,22)	1,000
Kreislaufstillstand	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Kardiomyopathie, kongestiv	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Links Ventrikuläre Fehlfunktion	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Erkrankungen des Auges</b>	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Keratitis	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	0	4 (6,0%)	NA	0,058
Bauchauftreibung	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Abdominalschmerzen	0	1 (1,5%)	NA	0,496

<b>Anzahl (%) der Patienten mit UE, die zum Abbruch führten in der Safety-Population, aufgetreten bei <math>\geq 2</math> Patienten</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=68)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=67)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Aszites	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Dysphagie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	9 (13,2%)	4 (6,0%)	2,22 (0,72, 6,85)	0,243
Asthenie	5 (7,4%)	0	NA	0,058
Pyrexie	3 (4,4%)	1 (1,5%)	2,96 (0,32, 27,71)	0,619
Extravasation	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Ödem, generalisiert	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Multiorganversagen	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Ödem	1 (1,5%)	0	NA	1,000
periphere Ödeme	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Schmerzen	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Verschlechterung des Zusatndes	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Erkrankungen der Leber und Galle</b>	2 (2,9%)	0	NA	0,496
cholestatisch	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Leberfunktion, abnormal	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Überempfindlichkeit	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	3 (4,4%)	4 (6,0%)	0,74 (0,17, 3,18)	0,718
Pneumonie	1 (1,5%)	2 (3,0%)	0,49 (0,05, 5,31)	0,619
Bronchitis	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Harnwegsinfektion durch Escherichia	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Sepsis	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Septischer Schock	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Untersuchungen</b>	3 (4,4%)	3 (4,5%)	0,99 (0,21, 4,71)	1,000

<b>Anzahl (%) der Patienten mit UE, die zum Abbruch führten in der Safety-Population, aufgetreten bei <math>\geq 2</math> Patienten</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=68)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=67)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Auswurfraction erniedrigt	2 (2,9%)	0	NA	0,496
Plättchenanzahl vermindert	0	2 (3,0%)	NA	0,244
Alanin-Aminotransferase, erhöht	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Blutalbuminwert vermindert	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Urinabgabe vermindert	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	1 (1,5%)	2 (3,0%)	0,49 (0,05, 5,31)	0,619
Anorexie	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Hyperkaliämie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Hypokaliämie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Hyponatriämie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Muskoskeletale Schmerzen	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	2 (2,9%)	6 (9,0%)	0,33 (0,07, 1,57)	0,165
Progression maligner Neoplasien	0	6 (9,0%)	NA	0,013
Metastasen in der Bauchhöhle	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Plattenepithelkarzinom der Haut	1 (1,5%)	0	NA	1,000
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	0	2 (3,0%)	NA	0,244
Grand-mal Krampf	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Periphere Neuropathie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Schläfrigkeit	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Verwirrheitszustand	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Depression	0	1 (1,5%)	NA	0,496

<b>Anzahl (%) der Patienten mit UE, die zum Abbruch führten in der Safety-Population, aufgetreten bei <math>\geq 2</math> Patienten</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=68)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=67)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
<b>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</b>	0	2 (3,0%)	NA	0,244
Nierenversagen	0	2 (3,0%)	NA	0,244
Obstruktive Harnwegserkrankung	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	4 (5,9%)	7 (10,4%)	0,56 (0,17, 1,83)	0,365
Pleuralerguss	1 (1,5%)	3 (4,5%)	0,33 (0,04, 3,08)	0,366
Atemnot	1 (1,5%)	2 (3,0%)	0,49 (0,05, 5,31)	0,619
Atemversagen	1 (1,5%)	2 (3,0%)	0,49 (0,05, 5,31)	0,619
Husten	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Dysphonie	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Obstruktive Atemwegserkrankung	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	2 (2,9%)	2 (3,0%)	0,99 (0,14, 6,79)	1,000
Hautulzeration	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Aktinische Keratose	1 (1,5%)	0	NA	1,000
Ausschlag, erythematös	0	1 (1,5%)	NA	0,496
Hautknötchen	0	1 (1,5%)	NA	0,496
<b>Gefäßerkrankungen</b>	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1,97 (0,18, 21,22)	1,000
Hypotension	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0,99 (0,06, 15,43)	1,000
Kreislaufkollaps	1 (1,5%)	0	NA	1,000

Quelle: [22, Tabelle 14.3.1.7.3.1]

Die Anzahl der Patienten, die wegen unerwünschter Ereignisse die Studie abbrachen war vergleichbar in beiden Behandlungsgruppen (s. Tabelle 4-57). Ein signifikanter Unterschied war lediglich in Bezug auf die Progression von Neoplasien (0% vs. 9%, p=0,013) und zum Vorteil von Pixantron gegeben.

### Ergebnisse für Patienten in der Zulassungspopulation

Im Folgenden werden nun die unerwünschten Ereignisse der Zulassungspopulation der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in dritte und vierte Therapielinie dargestellt, aufgeschlüsselt nach unerwünschten Ereignissen unabhängig vom Schweregrad, unerwünschten Ereignissen Grad  $\geq 3$ , schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten.

Tabelle 4-58: Zusammenfassung für unerwünschte Ereignisse der Zulassungspopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

<b>Anzahl (%) Patienten mit unerwünschten Ereignissen in der Zulassungspopulation</b>				
<b>Studie PIX301</b>		<b>Pixantrongruppe (n=49)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=47)</b>	<b>p-Wert</b>
	Patienten mit UE	47 (95,9%)	43 (91,5%)	0,431
	Patienten mit UE Grad $\geq 3$	38 (77,6%)	27 (57,4%)	0,049
	Patienten mit schwerwiegenden UE	20 (40,8%)	21 (44,7%)	0,837
	Patienten mit UEs, die zum Studienabbruch führten	18 (36,7%)	16 (34,0%)	0,833

Quelle: [22]

Tabelle 4-59: Anzahl der Patienten in der Zulassungspopulation mit unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

<b>Anzahl (%) Patienten in der Zulassungspopulation mit unerwünschten Ereignissen, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=49)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=47)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Alle UE	47 (95,9%)	43 (91,5%)	1,05 (0,94, 1,16)	0,431
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	38 (77,6%)	23 (48,9%)	1,58 (1,14, 2,20)	0,006
Neutropenie	26 (53,1%)	12 (25,5%)	2,08 (1,19, 3,62)	0,007
Anämie	14 (28,6%)	17 (36,2%)	0,79 (0,44, 1,42)	0,514
Leukopenie	14 (28,6%)	5 (10,6%)	2,69 (1,05, 6,87)	0,040
Thrombozytopenie	11 (22,4%)	7 (14,9%)	1,51 (0,64, 3,56)	0,436
Febrile Neutropenie	4 (8,2%)	2 (4,3%)	1,92 (0,37, 9,98)	0,678
Lymphadenopathie	1 (2,0%)	3 (6,4%)	0,32 (0,03, 2,97)	0,357
Lymphopenie	3 (6,1%)	0	NA	0,242
Granulozytopenie	1 (2,0%)	1 (2,1%)	0,96 (0,06, 14,90)	1,000
Anämie durch maligne Erkrankung	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Knochenmarkversagen	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Eosinophilie	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Hämolyse	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Splenomegalie	0	1 (2,1%)	NA	0,490
<b>Erkrankungen des Herzens</b>	9 (18,4%)	5 (10,6%)	1,73 (0,62, 4,78)	0,388
Tachykardie	3 (6,1%)	2 (4,3%)	1,44 (0,25, 8,23)	1,000
Herzinsuffizienz	2 (4,1%)	1 (2,1%)	1,92 (0,18, 20,46)	1,000
Myokardischämie	3 (6,1%)	0	NA	0,242
Herzinsuffizienz, kongestiv	1 (2,0%)	1 (2,1%)	0,96 (0,06, 14,90)	1,000
Arrhythmie	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Kardiomyopathie, kongestiv	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Cyanose	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Perikarderguss	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Sinus Arrhythmie	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Sinus Tachykardie	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Ventrikuläre Extrasystolen	0	1 (2,1%)	NA	0,490

<b>Anzahl (%) Patienten in der Zulassungspopulation mit unerwünschten Ereignissen, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=49)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=47)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	3 (6,1%)	0	NA	0,242
Schwindel	2 (4,1%)	0	NA	0,495
Tinnitus	1 (2,0%)	0	NA	1,000
<b>Erkrankungen des Auges</b>	1 (2,0%)	2 (4,3%)	0,48 (0,04, 5,11)	0,613
Lidödem	0	2 (4,3%)	NA	0,237
Erkrankung der Augenoberfläche	1 (2,0%)	0	NA	1,000
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	22 (44,9%)	18 (38,3%)	1,17 (0,73, 1,89)	0,541
Übelkeit	8 (16,3%)	8 (17,0%)	0,96 (0,39, 2,35)	1,000
Abdominalschmerzen	7 (14,3%)	4 (8,5%)	1,68 (0,53, 5,36)	0,525
Erbrechen	3 (6,1%)	7 (14,9%)	0,41 (0,11, 1,50)	0,194
Diarrhö	1 (2,0%)	8 (17,0%)	0,12 (0,02, 0,92)	0,015
Obstipation	5 (10,2%)	2 (4,3%)	2,40 (0,49, 11,76)	0,436
Bauchauftreibung	1 (2,0%)	2 (4,3%)	0,48 (0,04, 5,11)	0,613
Hämorrhiden	2 (4,1%)	1 (2,1%)	1,92 (0,18, 20,46)	1,000
Dyspepsie	1 (2,0%)	1 (2,1%)	0,96 (0,06, 14,90)	1,000
Bauchbeschwerden	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Mundtrockenheit	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Flatulenz	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Magenschleimheutentzündung	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Gastroösophageale Refluxkrankheit	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Zahnfleischentzündung	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Darmverschluss	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Mundulzeration	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Mundschmerzen	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Rektalblutung	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Zahnempfindlichkeit	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Stomatitis	0	1 (2,1%)	NA	0,490

<b>Anzahl (%) Patienten in der Zulassungspopulation mit unerwünschten Ereignissen, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=49)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=47)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Zahnschmerzen	0	1 (2,1%)	NA	0,490
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	30 (61,2%)	24 (51,1%)	1,20 (0,84, 1,71)	0,411
Pyrexie	12 (24,5%)	13 (27,7%)	0,89 (0,45, 1,74)	0,817
Asthenie	11 (22,4%)	8 (17,0%)	1,32 (0,58, 2,99)	0,611
Abgeschlagenheit	5 (10,2%)	7 (14,9%)	0,69 (0,23, 2,01)	0,549
periphere Ödeme	7 (14,3%)	3 (6,4%)	2,24 (0,61, 8,15)	0,318
Schleimhautentzündung	7 (14,3%)	2 (4,3%)	3,36 (0,73, 15,34)	0,160
Schmerzen	1 (2,0%)	2 (4,3%)	0,48 (0,04, 5,11)	0,613
Ödem, generalisiert	0	2 (4,3%)	NA	0,237
Schüttelfrost	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Extravasation	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Grippeähnliche Erkrankung	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Infusions-bedingte Reaktion	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Schmerzen an der Infusionsstelle	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Multiorganversagen	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Nicht-kardiologischer Brustschmerz	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Ödem	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Schwellung	0	1 (2,1%)	NA	0,490
<b>Erkrankungen der Leber und Galle</b>	3 (6,1%)	1 (2,1%)	2,88 (0,31, 26,69)	0,617
Leberfunktion, abnormal	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Hepotomegalie	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Hyperbilirubinämie	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Gelbsucht	1 (2,0%)	0	NA	1,000
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	15 (30,6%)	11 (23,4%)	1,31 (0,67, 2,55)	0,495
Bronchitis	4 (8,2%)	0	NA	0,117
Zellulitis	2 (4,1%)	2 (4,3%)	0,96 (0,14, 6,53)	1,000
Pneumonie	2 (4,1%)	2 (4,3%)	0,96 (0,14, 6,53)	1,000

<b>Anzahl (%) Patienten in der Zulassungspopulation mit unerwünschten Ereignissen, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=49)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=47)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Influenza	3 (6,1%)	0	NA	0,242
Rhinitis	1 (2,0%)	1 (2,1%)	0,96 (0,06, 14,90)	1,000
Sepsis	1 (2,0%)	1 (2,1%)	0,96 (0,06, 14,90)	1,000
Septischer Schock	2 (4,1%)	0	NA	0,495
Infektionen der oberen Atemwege	2 (4,1%)	0	NA	0,495
Gastrointestinale Infektionen	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Herpes Virus Infektion	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Nasopharyngitis	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Orale Candidabesiedlung	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Akute Mittelohrentzündung	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Kehlkopfentzündung	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Sinusitis	0	1 (2,1%)	NA	0,490
<b>Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen</b>	1 (2,0%)	1 (2,1%)	0,96 (0,06, 14,90)	1,000
Prellung	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Meniskusverletzung	1 (2,0%)	0	NA	1,000
<b>Untersuchungen</b>	14 (28,6%)	12 (25,5%)	1,12 (0,58, 2,16)	0,820
Auswurfraction erniedrigt	9 (18,4%)	5 (10,6%)	1,73 (0,62, 4,78)	0,388
Gewichtsverlust	3 (6,1%)	3 (6,4%)	0,96 (0,20, 4,52)	1,000
Plättchenanzahl vermindert	2 (4,1%)	1 (2,1%)	1,92 (0,18, 20,46)	1,000
Aspartat-Aminotransferase, erhöht	2 (4,1%)	0	NA	0,495
Blutkreatinin erhöht	2 (4,1%)	0	NA	0,495
Hämoglobin vermindert	0	2 (4,3%)	NA	0,237
Alanin-Aminotransferase, erhöht	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Blutalbuminwert vermindert	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Blutwert Alkalische Phosphatase, erhöht	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Blutwert Bilirubin, erhöht	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Blutwert Lactatdehydrogenase, erhöht	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Blutwert Harnstoff, erhöht	1 (2,0%)	0	NA	1,000

<b>Anzahl (%) Patienten in der Zulassungspopulation mit unerwünschten Ereignissen, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=49)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=47)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Gammaglutamyltransferase, erhöht	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Neutrophilenanzahl vermindert	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Gesamtprotein vermindert	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Urinabgabe vermindert	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Leukozytenanzahl vermindert	0	1 (2,1%)	NA	0,490
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	13 (26,5%)	8 (17,0%)	1,56 (0,71, 3,42)	0,326
Anorexie	5 (10,2%)	3 (6,4%)	1,60 (0,40, 6,32)	0,715
Dehydration	4 (8,2%)	1 (2,1%)	3,84 (0,44, 33,09)	0,362
Hyperurikämie	2 (4,1%)	2 (4,3%)	0,96 (0,14, 6,53)	1,000
Hyponatriämie	2 (4,1%)	1 (2,1%)	1,92 (0,18, 20,46)	1,000
Hyperkaliämie	0	2 (4,3%)	NA	0,237
Hypokaliämie	2 (4,1%)	0	NA	0,495
Metabolische Azidose	2 (4,1%)	0	NA	0,495
Hyperglykämie	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Hypoalbuminämie	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Hypokalzämie	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Hypoglykämie	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Hypomagnesiämie	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Hypophosphatämie	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Hypovolämie	0	1 (2,1%)	NA	0,490

<b>Anzahl (%) Patienten in der Zulassungspopulation mit unerwünschten Ereignissen, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=49)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=47)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	10 (20,4%)	5 (10,6%)	1,92 (0,71, 5,19)	0,262
Rückenschmerzen	4 (8,2%)	2 (4,3%)	1,92 (0,37, 9,98)	0,678
Schmerzen in Extremitäten	5 (10,2%)	1 (2,1%)	4,80 (0,58, 39,53)	0,204
Knochenschmerzen	2 (4,1%)	0	NA	0,495
Leistenschmerzen	1 (2,0%)	1 (2,1%)	0,96 (0,06, 14,90)	1,000
Brustschmerzen, muskuloskeletal	1 (2,0%)	1 (2,1%)	0,96 (0,06, 14,90)	1,000
Gelenkschmerzen	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Inguinale Masse	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Muskelhypertrophie	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Muskelspasmen	1 (2,0%)	0	NA	1,000
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	3 (6,1%)	10 (21,3%)	0,29 (0,08, 0,98)	0,038
Progression maligner Neoplasien	1 (2,0%)	6 (12,8%)	0,16 (0,02, 1,28)	0,057
Tumorschmerzen	1 (2,0%)	2 (4,3%)	0,48 (0,04, 5,11)	0,613
Gutartige Neoplasien der Haut	0	2 (4,3%)	NA	0,237
Leukämie	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Metastasen in der Bauchhöhle	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Hautkrebs	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Tumornekrose	0	1 (2,1%)	NA	0,490
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	7 (14,3%)	8 (17,0%)	0,84 (0,33, 2,13)	0,783
Schwindel	3 (6,1%)	1 (2,1%)	2,88 (0,31, 26,69)	0,617
Kopfschmerzen	2 (4,1%)	1 (2,1%)	1,92 (0,18, 20,46)	1,000
Deprimierter Bewusstseinszustand	0	2 (4,3%)	NA	0,237
Schläfrigkeit	1 (2,0%)	1 (2,1%)	0,96 (0,06, 14,90)	1,000
Amnesie	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Krampf	0	1 (2,1%)	NA	0,490

<b>Anzahl (%) Patienten in der Zulassungspopulation mit unerwünschten Ereignissen, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=49)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=47)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Dysgeusie	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Enzephalopathie	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Grand-mal Krampf	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Hypersomnie	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Hypoästhesie	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Periphere Neuropathie	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Parästhesie	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Periphere sensorische Neuropathie	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Status epilepticus	0	1 (2,1%)	NA	0,490
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	6 (12,2%)	4 (8,5%)	1,44 (0,43, 4,78)	0,741
Depression	1 (2,0%)	3 (6,4%)	0,32 (0,03, 2,97)	0,357
Schlaflosigkeit	2 (4,1%)	1 (2,1%)	1,92 (0,18, 20,46)	1,000
Angst	1 (2,0%)	1 (2,1%)	0,96 (0,06, 14,90)	1,000
Verwirrheitszustand	1 (2,0%)	1 (2,1%)	0,96 (0,06, 14,90)	1,000
Halluzinationen	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Schlafstörung	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Selbstmordversuch	0	1 (2,1%)	NA	0,490
<b>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</b>	7 (14,3%)	5 (10,6%)	1,34 (0,46, 3,94)	0,760
Nierenversagen	0	5 (10,6%)	NA	0,025
Abnormale Färbung des Urins	4 (8,2%)	0	NA	0,117
Hämaturie	2 (4,1%)	0	NA	0,495
Oligurie	2 (4,1%)	0	NA	0,495
Dysurie	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Obstruktive Harnwegserkrankung	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Harninkontinenz	1 (2,0%)	0	NA	1,000

<b>Anzahl (%) Patienten in der Zulassungspopulation mit unerwünschten Ereignissen, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=49)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=47)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	21 (42,9%)	9 (19,1%)	2,24 (1,14, 4,38)	0,016
Husten	11 (22,4%)	3 (6,4%)	3,52 (1,05, 11,82)	0,041
Atemnot	6 (12,2%)	5 (10,6%)	1,15 (0,38, 3,52)	1,000
Pleuralerguss	2 (4,1%)	2 (4,3%)	0,96 (0,14, 6,53)	1,000
Fließschnupfen	4 (8,2%)	0	NA	0,117
Nasale Kongestion	2 (4,1%)	1 (2,1%)	1,92 (0,18, 20,46)	1,000
Pneumonitis	3 (6,1%)	0	NA	0,242
Atemversagen	1 (2,0%)	1 (2,1%)	0,96 (0,06, 14,90)	1,000
Belastungsdyspnoe	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Bluthusten	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Obstruktive Atemwegserkrankung	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Respirationserkrankung	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Mandelhypertrophie	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Giemen	1 (2,0%)	0	NA	1,000
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	14 (28,6%)	11 (23,4%)	1,22 (0,62, 2,41)	0,645
Haarausfall	7 (14,3%)	3 (6,4%)	2,24 (0,61, 8,15)	0,318
Hautverfärbungen	7 (14,3%)	0	NA	0,012
Erythem	1 (2,0%)	1 (2,1%)	0,96 (0,06, 14,90)	1,000
Juckreiz	0	2 (4,3%)	NA	0,237
Ausschlag	1 (2,0%)	1 (2,1%)	0,96 (0,06, 14,90)	1,000
Hautulzeration	1 (2,0%)	1 (2,1%)	0,96 (0,06, 14,90)	1,000
Ekzem	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Kokardenerythem	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Hyperhidrose	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Nagelerkrankung	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Nachtschweiss	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Ausschlag, erythematös	0	1 (2,1%)	NA	0,490

<b>Anzahl (%) Patienten in der Zulassungspopulation mit unerwünschten Ereignissen, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=49)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=47)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Hautknötchen	0	1 (2,1%)	NA	0,490
<b>Gefäßerkrankungen</b>	5 (10,2%)	5 (10,6%)	0,96 (0,30, 3,10)	1,000
Hypotension	3 (6,1%)	1 (2,1%)	2,88 (0,31, 26,69)	0,617
Tiefe Beinvenenthrombose	1 (2,0%)	1 (2,1%)	0,96 (0,06, 14,90)	1,000
Kreislaufkollaps	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Hämatom	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Hypertension	1 (2,0%)	0	NA	1,000
Drosselvenenthrombose	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Orthostatische Hypotension	0	1 (2,1%)	NA	0,490
Thrombophlebitis, oberflächlich	0	1 (2,1%)	NA	0,490

Quelle: [22, Tabelle 14.3.1.2.1]

Bei Betrachtung aller in der Zulassungspopulation aufgetretenen unerwünschten Ereignisse unabhängig vom CTCAE-Grad sind signifikante Unterschiede zwischen der Pixantron- und der Vergleichsgruppe bzgl. der folgenden Ereignisse aufgetreten: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (38 vs. 23 bzw. 77,6% vs. 48,9%,  $p=0,006$ ) mit signifikanten Unterschieden bzgl. Neutropenie (26 vs. 12 bzw. 53,1% vs. 25,5%,  $p=0,007$ ) und Leukopenie (14 vs. 5 bzw. 28,6% vs. 10,6%,  $p=0,040$ ), Diarrhö (1 vs. 8 bzw. 2,0% vs. 17,0%,  $p=0,015$ ), gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (3 vs. 10 bzw. 6,1% vs. 21,3%,  $p=0,038$ ), Nierenversagen (0 vs. 5 bzw. 0% vs. 10,6%,  $p=0,025$ ), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (21 vs. 9 bzw. 42,9% vs. 19,1%,  $p=0,016$ ) mit signifikanten Unterschieden bzgl. des Hustens (11 vs. 3 bzw. 22,4% vs. 6,4%,  $p=0,041$ ) und Hautverfärbungen (7 vs. 0 bzw. 14,3% vs. 0%,  $p=0,012$ ).

Tabelle 4-60: Zusammenfassung der Patienten in der Zulassungspopulation mit unerwünschten Ereignissen Grad  $\geq 3$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

<b>Anzahl (%) Patienten in der Zulassungspopulation mit unerwünschten Ereignissen Grad <math>\geq 3</math></b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=49)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=47)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p-Wert</b>
Alle UE Grad $\geq 3$	38 (77,6%)	27 (57,4%)	1,35 (1,01, 1,80)	0,049
<b>Erkrankungen des Blutes und des</b>	30 (61,2%)	18 (38,3%)	1,60 (1,04, 2,45)	0,041

<b>Anzahl (%) Patienten in der Zulassungspopulation mit unerwünschten Ereignissen Grad <math>\geq 3</math></b>				
<b>Studie</b> <b>PIX301</b>	<b>Pixantron-</b> <b>gruppe</b> <b>(n=49)</b>	<b>Vergleichsgrup-</b> <b>pe</b> <b>(n=47)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Lymphsystems</b>				
<b>Erkrankungen des Herzens</b>	3 (6,1%)	1 (2,1%)	2,88 (0,31, 26,69)	0,617
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	5 (10,2%)	4 (8,5%)	1,20 (0,34, 4,19)	1,000
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	6 (12,2%)	8 (17,0%)	0,72 (0,27, 1,92)	0,572
<b>Erkrankungen der Leber und Galle</b>	2 (4,1%)	0	NA	0,495
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	6 (12,2%)	7 (14,9%)	0,82 (0,30, 2,27)	0,771
<b>Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen</b>	1 (2,0%)	0	NA	1,000
<b>Untersuchungen</b>	5 (10,2%)	5 (10,6%)	0,96 (0,30, 3,10)	1,000
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	7 (14,3%)	3 (6,4%)	2,24 (0,61, 8,15)	0,318
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	0	1 (2,1%)	NA	0,490
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	2 (4,1%)	6 (12,8%)	0,32 (0,07, 1,51)	0,155
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	1 (2,0%)	2 (4,3%)	0,48 (0,04, 5,11)	0,613
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	2 (4,1%)	1 (2,1%)	1,92 (0,18, 20,46)	1,000
<b>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</b>	1 (2,0%)	4 (8,5%)	0,24 (0,03, 2,07)	0,199
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	3 (6,1%)	4 (8,5%)	0,72 (0,17, 3,04)	0,712
<b>Gefäßerkrankungen</b>	3 (6,1%)	2 (4,3%)	1,44 (0,25, 8,23)	1,000

Quelle: [22, Tabelle 14.3.1.9.3]

In der Zulassungspopulation traten unter Pixantron etwas mehr unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 3$  auf (38 vs. 27 bzw. 77,6% vs. 57,4%,  $p=0,049$ ) als in der Kontrollgruppe, mit einer höheren Rate an Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (30 vs. 18 bzw. 61,2% vs. 38,3%,  $p=0,041$ ). In der Kontrollgruppe entwickelten mehr Patienten gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (6 vs. 2 bzw. 12,8% vs. 4,1%,  $p=0,155$ ) und Erkrankungen der Nieren und Harnwege (4 vs. 1 bzw. 8,5% vs. 2,0%,  $p=0,199$ ), wobei diese häufig gegenüber der Pixantrongruppe nicht statistisch signifikant war.

Tabelle 4-61: Zusammenfassung der Patienten in der Zulassungspopulation mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

<b>Anzahl (%) Patienten in der Zulassungspopulation mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantrongruppe (n=49)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=47)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Alle SUE	20 (40,8%)	21 (44,7%)	0,91 (0,57, 1,45)	0,837
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	10 (20,4%)	8 (17,0%)	1,20 (0,52, 2,77)	0,795
<b>Erkrankungen des Herzens</b>	4 (8,2%)	2 (4,3%)	1,92 (0,37, 9,98)	0,678
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	3 (6,1%)	4 (8,5%)	0,72 (0,17, 3,04)	0,712
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	6 (12,2%)	6 (12,8%)	0,96 (0,33, 2,76)	1,000
<b>Erkrankungen der Leber und Galle</b>	1 (2,0%)	0	NA	1,000
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	7 (14,3%)	7 (14,9%)	0,96 (0,36, 2,53)	1,000
<b>Untersuchungen</b>	1 (2,0%)	1 (2,1%)	0,96 (0,06, 14,90)	1,000
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	1 (2,0%)	2 (4,3%)	0,48 (0,04, 5,11)	0,613
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	0	1 (2,1%)	NA	0,490
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	2 (4,1%)	6 (12,8%)	0,32 (0,07, 1,51)	0,155
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	2 (4,1%)	4 (8,5%)	0,48 (0,09, 2,50)	0,431
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	2 (4,1%)	2 (4,3%)	0,96 (0,14, 6,53)	1,000
<b>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</b>	2 (4,1%)	4 (8,5%)	0,48 (0,09, 2,50)	0,431
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	4 (8,2%)	3 (6,4%)	1,28 (0,30, 5,41)	1,000
<b>Gefäßerkrankungen</b>	3 (6,1%)	2 (4,3%)	1,44 (0,25, 8,23)	1,000

Quelle: [22, Tabelle 14.3.1.5.1]

Die Gesamtrate schwerwiegender, unerwünschter Ereignisse (SUE) ist in Bezug auf die Zulassungspopulation den beiden Studienarmen sehr ähnlich mit 20 SUEs unter Pixantron (40,8%) gegenüber 21 SUEs unter Vergleichsmedikation (44,7%). Während Patienten unter Pixantron etwas häufiger schwerwiegende Ausprägungen von Erkrankungen des Blutes und

des Lymphsystems (10 vs. 8 bzw. 20,4% vs. 17,0%) und Erkrankungen des Herzens (4 vs. 2 bzw. 8,2% vs. 4,3%) entwickelten, traten in der Zulassungspopulation unter Vergleichsmedikation etwas häufiger schwerwiegende Formen von gutartigen, bösartigen und unspezifischen Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (6 vs. 2 bzw. 12,8% vs. 4,1%), Erkrankungen des Nervensystems (4 vs. 2 bzw. 8,5% vs. 4,1%) und Erkrankungen der Niere und der Harnwege (4 vs. 2 bzw. 8,5% vs. 4,1%) auf, wobei die Unterschiede jeweils nicht statistisch signifikant waren.

Tabelle 4-62: Anzahl der Todesfälle in der Zulassungspopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

Studie	Anzahl (%) der Todesfälle in der Zulassungs-Population				
		Pixantron- gruppe (n=49)	Vergleichs- gruppe (n=47)	RR 95% KI	Total (n=135)
PIX301	Anzahl Todesfälle	34 (69,4%)	35 (74,5%)	0,93 (0,73, 1,20)	69 (71,9%)

Quelle: [22, Tabelle 14.3.2.1.1]

Die Zahl der Todesfälle war in beiden Vergleichsarmen der Zulassungspopulation vergleichbar, bei einem geringen und statistisch nicht signifikanten Vorteil für die Patienten in der Pixantron-Gruppe (34 vs. 35 bzw. 69,4% vs. 74,5%).

Tabelle 4-63: Anzahl Patienten in der Zulassungspopulation mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

<b>Anzahl (%) Patienten in der Zulassungspopulation mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantrongruppe (n=49)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=47)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Alle UE, die zum Therapieabbruch führten	18 (36,7%)	16 (34,0%)	1,08 (0,63, 1,85)	0,833
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	7 (14,3%)	5 (10,6%)	1,34 (0,46, 3,94)	0,760
<b>Erkrankungen des Herzens</b>	2 (4,1%)	1 (2,1%)	1,92 (0,18, 20,46)	1,000
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	0	2 (4,3%)	NA	0,237
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	5 (10,2%)	2 (4,3%)	2,40 (0,49, 11,76)	0,436
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	2 (4,1%)	3 (6,4%)	0,64 (0,11, 3,66)	0,674
<b>Untersuchungen</b>	2 (4,1%)	2 (4,3%)	0,96 (0,14, 6,53)	1,000
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	1 (2,0%)	1 (2,1%)	0,96 (0,06, 14,90)	1,000
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>				
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	1 (2,0%)	4 (8,5%)	0,24 (0,03, 2,07)	0,199
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	0	1 (2,1%)	NA	0,490
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	1 (2,0%)	1 (2,1%)	0,96 (0,06, 14,90)	1,000
<b>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</b>	0	2 (4,3%)	NA	0,237
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	3 (6,1%)	3 (6,4%)	0,96 (0,20, 4,52)	1,000
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	0	2 (4,3%)	NA	0,237
<b>Gefäßerkrankungen</b>	1 (2,0%)	1 (2,1%)	0,96 (0,06, 14,90)	1,000

Quelle: [22, Tabelle 14.3.1.7.3.2]

In der Zulassungspopulation führte in den beiden Studienarmen eine vergleichbare Anzahl unerwünschter Ereignisse zum Abbruch der Studie (18 unter Pixantron vs. 16 unter Vergleichsmedikation bzw. 36,7% vs. 34,0%). Während Patienten unter Pixantron etwas häufiger wegen Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (7 vs. 5 bzw. 14,3% vs. 10,6%) und allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (5 vs. 2 bzw. 10,2% vs. 4,3%) die Studie abbrachen, taten dies die Patienten unter Vergleichsmedikation häufiger aufgrund von gutartigen, bösartigen und unspezifischen Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (4 vs. 1 bzw. 8,5% vs. 2,0%), Erkrankungen der Niere und der Harnwege (2 vs. 0 bzw. 4,3% vs. 0%) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (2 vs. 0 bzw. 4,3% vs. 0%), wobei die Unterschiede jeweils nicht statistisch signifikant waren.

### Ergebnisse für Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR-Vergleichsgruppe

An dieser Stelle werden hier auch die unerwünschten Ereignisse für die Patientenpopulation mit aggressiven B-Zell-NHL, die Pixantron in 3./4. Therapielinie erhielten gegenüber der Gruppe von Patienten, die entweder Mitoxantron, Etoposid, Ifosfamid oder Rituximab gemäß des Studienprotokolls erhielten (MEIR-Vergleichsgruppe), dargestellt.

Tabelle 4-64: Zusammenfassung der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR-Vergleichsgruppe mit unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

Anzahl (%) Patienten mit unerwünschten Ereignissen in der Population Pixantron vs. MEIR				
Studie PIX301		Pixantrongruppe (n=49)	MEIR-Gruppe (n=21)	p-Wert
	Patienten mit UE	47 (95,9%)	19 (90,5%)	0,578
	Patienten mit UE Grad $\geq 3$	38 (77,6%)	13 (61,9%)	0,242
	Patienten mit schwerwiegenden UE	20 (40,8%)	11 (52,4%)	0,436
	Patienten mit UEs, die zum Studienabbruch führten	18 (36,7%)	8 (38,1%)	1,000

Quelle: [22]

Tabelle 4-65: Zusammenfassung der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR-Vergleichsgruppe mit unerwünschten Ereignissen aller Grade aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

<b>Anzahl (%) Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL 3./4. Therapielinie vs. MEIR-Vergleichsgruppe mit unerwünschten Ereignissen, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=49)</b>	<b>MEIR (n=21)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Alle UE	47 (95,9%)	19 (90,5%)	1,06 (0,91, 1,23)	0,578
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	38 (77,6%)	9 (42,9%)	1,81 (1,08, 3,03)	0,011
<b>Erkrankungen des Herzens</b>	9 (18,4%)	3 (14,3%)	1,29 (0,39, 4,28)	1,000
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	3 (6,1%)	0	NA	0,549
<b>Erkrankungen des Auges</b>	1 (2,0%)	0	NA	1,000
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	22 (44,9%)	6 (28,6%)	1,57 (0,75, 3,31)	0,288
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	30 (61,2%)	10 (47,6%)	1,29 (0,78, 2,12)	0,307
<b>Erkrankungen der Leber und Galle</b>	3 (6,1%)	0	NA	0,549
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	15 (30,6%)	5 (23,8%)	1,29 (0,54, 3,08)	0,774
<b>Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen</b>	1 (2,0%)	1 (4,8%)	0,43 (0,03, 6,53)	0,513
<b>Untersuchungen</b>	14 (28,6%)	6 (28,6%)	1,00 (0,45, 2,24)	1,000
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	13 (26,5%)	5 (23,8%)	1,11 (0,45, 2,73)	1,000
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	10 (20,4%)	0	NA	0,027
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	3 (6,1%)	4 (19,0%)	0,32 (0,08, 1,31)	0,186
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	7 (14,3%)	3 (14,3%)	1,00 (0,29, 3,50)	1,000
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	6 (12,2%)	2 (9,5%)	1,29 (0,28, 5,86)	1,000
<b>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</b>	7 (14,3%)	1 (4,8%)	3,00 (0,39, 22,89)	0,420
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und</b>	21 (42,9%)	5	1,80 (0,78,	0,179

<b>Anzahl (%) Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL 3/4, Therapielinie vs. MEIR-Vergleichsgruppe mit unerwünschten Ereignissen, alle Grade</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=49)</b>	<b>MEIR (n=21)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
<b>Mediastinums</b>		(23,8%)	4,13)	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	14 (28,6%)	8 (38,1%)	0,75 (0,37, 1,51)	0,575
<b>Gefäßerkrankungen</b>	5 (10,2%)	3 (14,3%)	0,71 (0,19, 2,72)	0,689

Quelle: [22, Tabelle 14.3.1.2.3]

Bei Betrachtung aller in dieser Population aufgetretenen unerwünschten Ereignisse unabhängig vom CTCAE-Grad sind signifikante Unterschiede zwischen der Pixantron- und der Vergleichsgruppe bzgl. Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (38 vs. 9 bzw. 77,6% vs. 42,9%,  $p=0,011$ ) sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (10 vs. 0 bzw. 20,4% vs. 0%,  $p=0,027$ ) erkennbar.

Tabelle 4-66: Zusammenfassung der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR-Vergleichsgruppe mit unerwünschten Ereignissen Grad  $\geq 3$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

<b>Anzahl (%) Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL 3./4, Therapielinie vs. MEIR-Vergleichsgruppe mit unerwünschten Ereignissen Grad <math>\geq 3</math></b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantrongruppe (n=49)</b>	<b>MEIR (n=21)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Alle UE Grad $\geq 3$	38 (77,6%)	13 (61,9%)	1,25 (0,87, 1,81)	0,242
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	30 (61,2%)	6 (28,6%)	2,14 (1,05, 4,37)	0,018
<b>Erkrankungen des Herzens</b>	3 (6,1%)	0	NA	0,549
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	5 (10,2%)	1 (4,8%)	2,14 (0,27, 17,24)	0,661
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	6 (12,2%)	5 (23,8%)	0,51 (0,18, 1,50)	0,286
<b>Erkrankungen der Leber und Galle</b>	2 (4,1%)	0	NA	1,000
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	6 (12,2%)	3 (14,3%)	0,86 (0,24, 3,11)	1,000
<b>Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen</b>	1 (2,0%)	0	NA	1,000
<b>Untersuchungen</b>	5 (10,2%)	3 (14,3%)	0,71 (0,19, 2,72)	0,689
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	7 (14,3%)	2 (9,5%)	1,50 (0,34, 6,63)	0,714
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	2 (4,1%)	1 (4,8%)	0,86 (0,08, 8,95)	1,000
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	1 (2,0%)	1 (4,8%)	0,43 (0,03, 6,53)	0,513
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	2 (4,1%)	1 (4,8%)	0,86 (0,08, 8,95)	1,000
<b>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</b>	1 (2,0%)	0	NA	1,000
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	3 (6,1%)	2 (9,5%)	0,64 (0,12, 3,57)	0,632
<b>Gefäßerkrankungen</b>	3 (6,1%)	1 (4,8%)	1,29 (0,14, 11,66)	1,000

Quelle: [22, Tabelle 14.3.1.9.4]

Unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Schweregrads  $\geq 3$  mit einer statistisch signifikanten Häufung unter Pixantron waren lediglich in Bezug auf Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems identifizierbar (30 vs. 6 bzw. 61,2% vs. 28,6%,  $p=0,018$ ).

Tabelle 4-67: Anzahl Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR-Vergleichsgruppe mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

<b>Anzahl (%) Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL 3./4. Therapielinie vs. MEIR-Vergleichsgruppe mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=49)</b>	<b>MEIR (n=21)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Alle SUE	20 (40,8%)	11 (52,4%)	0,78 (0,46, 1,32)	0,436
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	10 (20,4%)	4 (19,0%)	1,07 (0,38, 3,03)	1,000
<b>Erkrankungen des Herzens</b>	4 (8,2%)	1 (4,8%)	1,71 (0,20, 14,44)	1,000
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	3 (6,1%)	1 (4,8%)	1,29 (0,14, 11,66)	1,000
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	6 (12,2%)	4 (19,0%)	0,64 (0,20, 2,05)	0,473
<b>Erkrankungen der Leber und Galle</b>	1 (2,0%)	0	NA	1,000
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	7 (14,3%)	3 (14,3%)	1,00 (0,29, 3,50)	1,000
<b>Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen</b>				
<b>Untersuchungen</b>	1 (2,0%)	0	NA	1,000
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	1 (2,0%)	1 (4,8%)	0,43 (0,03, 6,53)	0,513
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	2 (4,1%)	1 (4,8%)	0,86 (0,08, 8,95)	1,000
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	2 (4,1%)	2 (9,5%)	0,43 (0,06, 2,84)	0,578
<b>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</b>	2 (4,1%)	0	NA	1,000
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	4 (8,2%)	2 (9,5%)	0,86 (0,17, 4,33)	1,000
<b>Gefäßerkrankungen</b>	3 (6,1%)	1 (4,8%)	1,29 (0,14, 11,66)	1,000

Quelle: [22, Tabelle 14.3.1.5.2]

In beiden Behandlungsarmen traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in vergleichbarer prozentualer Häufigkeit auf. Statistisch signifikante Unterschiede ließen sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht ableiten.

Tabelle 4-68: Anzahl der Todesfälle bei Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR-Vergleichsgruppe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

Studie	Anzahl (%) der Todesfälle bei Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL 3./4. Therapielinie vs. MEIR-Vergleichsgruppe				
<b>PIX301</b>		<b>Pixantron- gruppe (n=49)</b>	<b>MEIR (n=21)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>Total (n=135)</b>
	Anzahl Todesfälle	34 (69,4%)	16 (76,2%)	0,91 (0,67, 1,23)	50 (71,4%)

Quelle: [22, Tabelle 14.3.2.1.2]

Die Anzahl der Todesfälle war ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, bei geringem und statistisch nicht signifikantem Vorteil für Pixantron.

Tabelle 4-69: Anzahl Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR-Vergleichsgruppe mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PIX301

<b>Anzahl (%) Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL 3./4. Therapielinie vs. MEIR-Vergleichsgruppe mit unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten</b>				
<b>Studie PIX301</b>	<b>Pixantron- gruppe (n=49)</b>	<b>MEIR (n=21)</b>	<b>RR 95% KI</b>	<b>p- Wert</b>
Alle UE, die zum Abbruch führten	18 (36,7%)	8 (38,1%)	0,96 (0,50, 1,86)	1,000
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	7 (14,3%)	3 (14,3%)	1,00 (0,29, 3,50)	1,000
<b>Erkrankungen des Herzens</b>	2 (4,1%)	0	NA	1,000
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	5 (10,2%)	0	NA	0,313
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	2 (4,1%)	2 (9,5%)	0,43 (0,06, 2,84)	0,578
<b>Untersuchungen</b>	2 (4,1%)	1 (4,8%)	0,86 (0,08, 8,95)	1,000
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	1 (2,0%)	0	NA	1,000
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	1 (2,0%)	1 (4,8%)	0,43 (0,03, 6,53)	0,513
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	0	1 (4,8%)	NA	0,300
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	1 (2,0%)	1 (4,8%)	0,43 (0,03, 6,53)	0,513
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	3 (6,1%)	2 (9,5%)	0,64 (0,12, 3,57)	0,632
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	0	1 (4,8%)	NA	0,300
<b>Gefäßerkrankungen</b>	1 (2,0%)	0	NA	1,000

Quelle: [22, Tabelle 14.3.1.7.3.3]

Die unerwünschten Ereignisse führten in den beidem Behandlungsrmen in vergleichbarem Ausmaß zum Abbruch der Studie, ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich nicht ableiten.

### ***Zusammenfassung der Sicherheit***

Das Arzneimittel Pixantron mit einer wöchentlichen Dosierung von 50mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage Zyklus wurde bei Patienten mit fortgeschrittenem, aggressivem NHL angemessen toleriert [9, Abschnitt 12.8].

In der Zulassungsstudie PIX301 traten bei den Patienten mit aggressivem B-Zell-NHL, die die Studienmedikation in dritter oder vierter Therapielinie erhielten (Zulassungspopulation),

die folgenden unerwünschten Ereignisse in statistisch signifikanten Unterschieden auf: Unter Pixantron traten etwas häufiger Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (38 vs. 23 bzw. 77,6% vs. 48,9%,  $p=0,006$ ) auf als unter Vergleichsmedikation, mit Neutropenie (26 vs. 12 bzw. 53,1% vs. 25,5%,  $p=0,007$ ) und Leukopenie (14 vs. 5 bzw. 28,6% vs. 10,6%,  $p=0,040$ ) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (21 vs. 9 bzw. 42,9% vs. 19,1%,  $p=0,016$ ) mit Husten (11 vs. 3 bzw. 22,4% vs. 6,4%,  $p=0,041$ ), wohingegen unter Pixantron geringere Fallzahlen für die Ereignisse Diarrhö (1 vs. 8 bzw. 2,0% vs. 17,0%,  $p=0,015$ ), Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (3 vs. 10 bzw. 6,1% vs. 21,3%,  $p=0,038$ ) und Nierenversagen (0 vs. 5 bzw. 0% vs. 10,6%,  $p=0,025$ ) gegenüber der Kontrollgruppe identifiziert werden konnten. Hautverfärbungen (7 vs. 0 bzw. 14,3% vs. 0%,  $p=0,012$ ) sind bedingt durch die tiefblaue Farbe des Wirkstoffs Pixantron ausschließlich in der Verumgruppe aufgetreten. In Bezug auf die unerwünschten kardialen Effekte waren die beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (18,4% vs. 10,6%,  $p=0,388$ ).

Unter Pixantron traten in der Zulassungspopulation etwas mehr unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 3$  auf (38 vs. 27 bzw. 77,6% vs. 57,4%,  $p=0,049$ ) als in der Kontrollgruppe, mit einer höheren Rate an Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (30 vs. 18 bzw. 61,2% vs. 38,3%,  $p=0,041$ ). Anzumerken ist an dieser Stelle, dass sich dem Studienprotokoll zufolge alle Pixantron-Patienten wöchentlichen Blutuntersuchungen unterzogen, wohingegen dies bei 31% der Vergleichspatienten nur einmal pro Zyklus stattfand.

In Bezug auf die schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisse lassen sich für die Zulassungspopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen ableiten. Die Patienten brachen die Studienteilnahme in den beiden Studienarmen vergleichbar häufig wegen unerwünschter Ereignisse ab und die Zahlen der verzeichneten Todesfälle waren ebenfalls vergleichbar.

Bezüglich der zusammenfassenden Beurteilung der Sicherheit der Substanz wird auf die Sektion 4.8 der Produktinformationen sowie Kapitel 3.4 des vorliegenden Dossiers verwiesen [7].

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.8 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

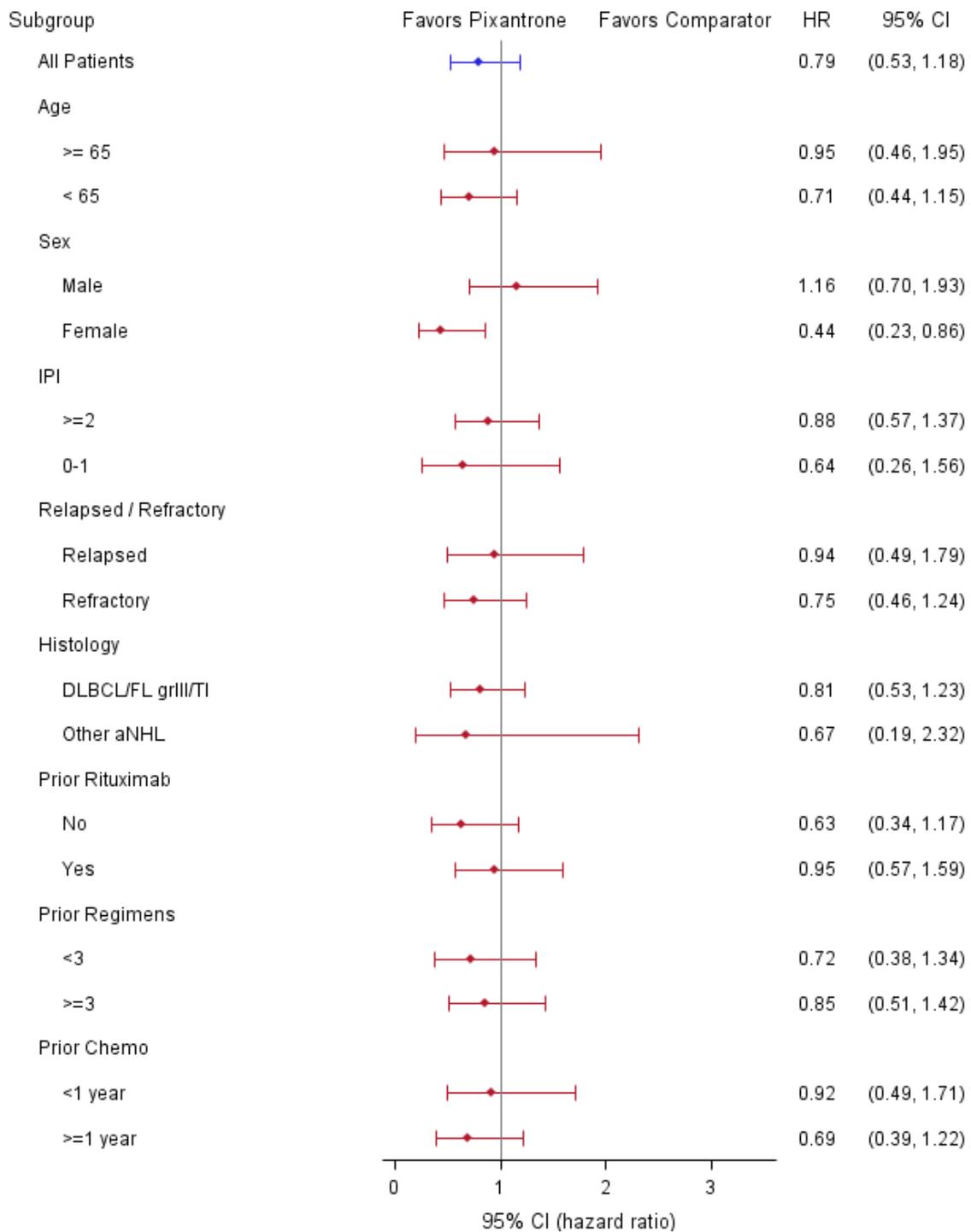
*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Es wurden Subgruppenanalysen in Bezug auf CR/CRu Raten, progressionsfreies Überleben (PFS) sowie Gesamtüberleben (OS) durchgeführt, um zu beurteilen, inwiefern der Effekt von Pixantron in einzelnen Subpopulationen unterschiedlich ist. Aufgrund der kleinen Fallzahlen der Subgruppen und des Fehlens der Präspezifikation sollte diese mit Vorsicht interpretiert werden. Der Effekt war konsistent über alle Subgruppen hinweg. Bedeutsam sind in diesem Zusammenhang auch die positiven Ergebnisse der zuvor mit Rituximab behandelten Patienten. Da Rituximab als Ersttherapie bei aggressiven NHL leitlinienkonform als Therapie der Wahl eingesetzt wird, ist dieses Resultat von hoher Relevanz weil bekannt ist, dass eine Vorbehandlung mit Rituximab eine schlechtere Prognose für weitere Salvage-Therapien, inklusive der autologen Stammzelltransplantation, darstellt [28].

##### 4.3.1.3.8.1 Subgruppenanalyse des Gesamtüberlebens (OS)

Die Subgruppenanalyse des Gesamtüberlebens legt nahe, dass es einen Überlebensvorteil für weibliche Patienten in der Pixantrongruppe gibt (s. Abbildung 7).

Abbildung 7: Subgruppenanalyse für Gesamtüberleben (OS) bewertet durch unabhängiges Gremium am Ende der Studie – PIX301

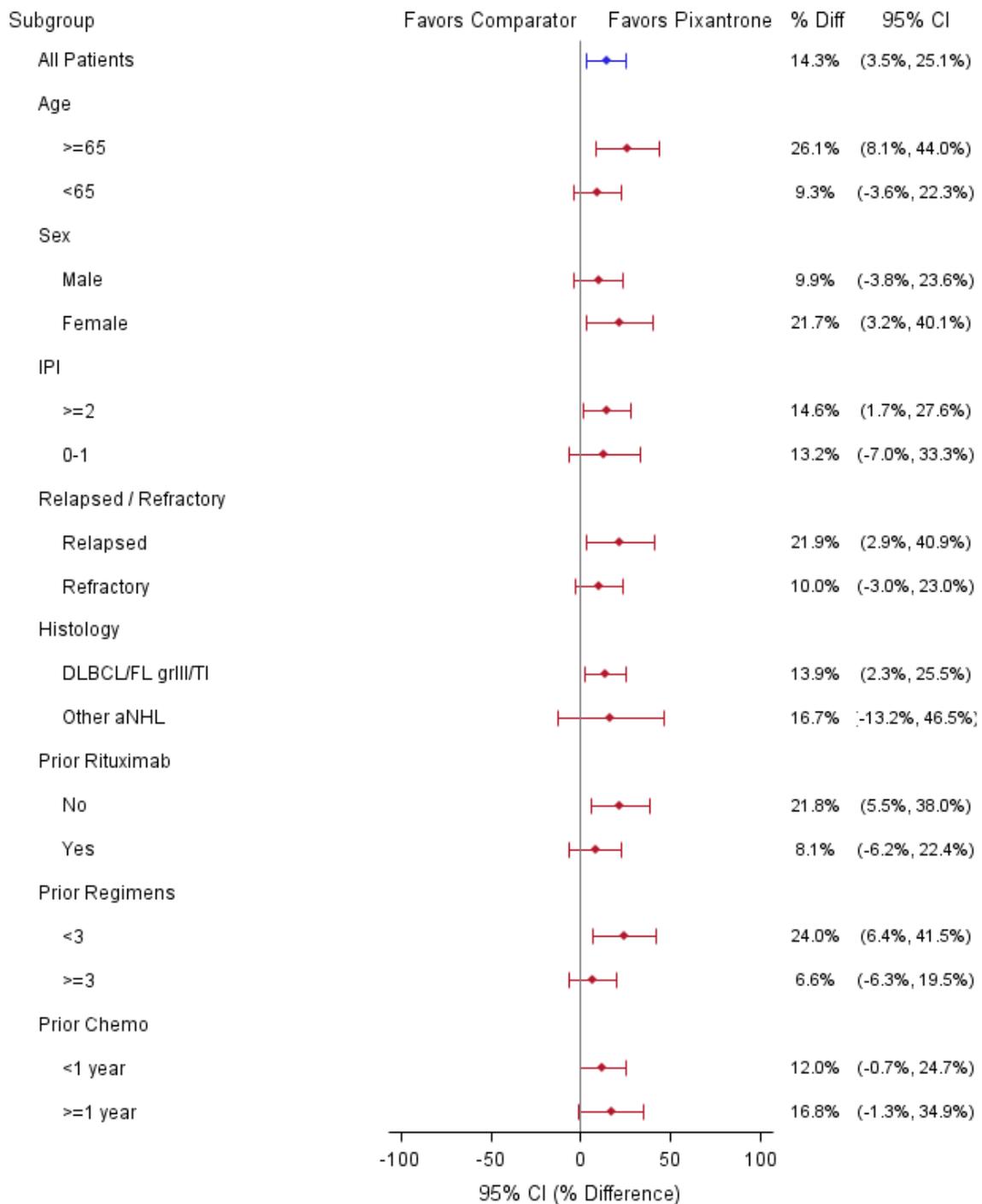


Quelle: [9, Tabelle 14.2.11.2]

#### **4.3.1.3.8.2 Subgruppenanalyse der CR/CRu Raten**

Die Subgruppenanalyse der CR/Cru Raten ist in Abbildung 8 dargestellt. Die Ergebnisse der CR/CRu Raten unterstützen die Pixantronbehandlung unabhängig von IPI Score, Histologie oder vorhergehender Therapie mit Rituximab.

Abbildung 8: Subgruppenanalyse für Vollständiges Tumoransprechen (CR/CRu) bewertet durch unabhängiges Gremium am Ende der Studie (EOS) – PIX301

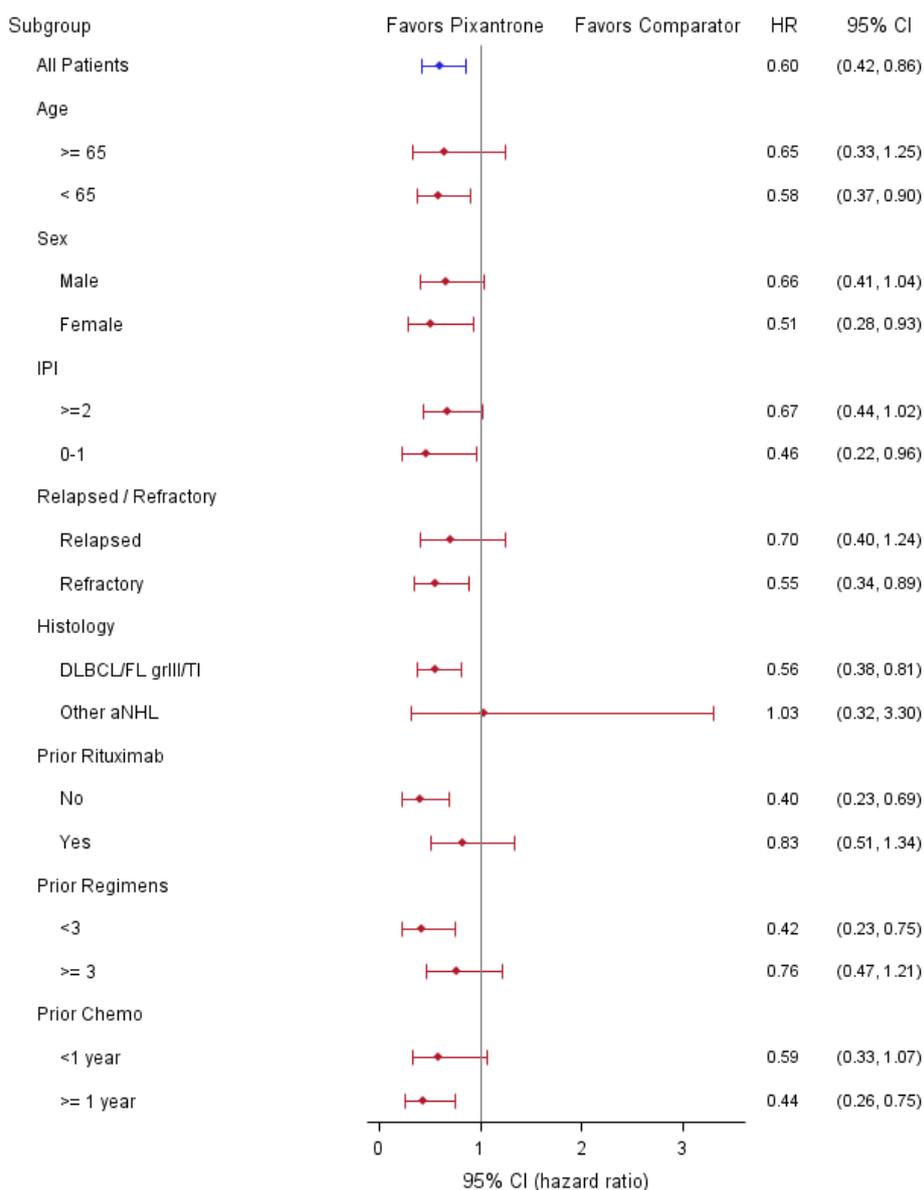


Quelle: [9, Tabelle 14.2.11.1]

#### 4.3.1.3.8.3 Subgruppenanalyse des Progressionsfreien Überlebens (PFS)

Die Subgruppenanalyse von PFS Raten ist in Abbildung 9 dargestellt. Die Ergebnisse von PFS unterstützen den konsistenten Effekt der Pixantronbehandlung.

Abbildung 9: Subgruppenanalyse für Progressionsfreies Überleben, bewertet durch unabhängiges Gremium am Ende der Studie – PIX301



Quelle: [9, Tabelle 14.2.11.3]

Die Subgruppenanalysen wurden posthoc durchgeführt, um zusätzlich zu testen, ob die ersichtliche Wirksamkeit von Pixantron im Zusammenhang mit bestimmten demographischen Faktoren oder Typ/ Menge der vorhergegangenen Therapie stand. In der PIX 301 Studie gab es keine vordefinierten Subgruppen, so dass die Ergebnisse auf Studienebene mit Vorsicht betrachtet werden müssen.

#### 4.3.1.3.9 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Für die Studie PIX301 wurden 140 Patienten randomisiert und in zwei Behandlungsgruppen zu je 70 Patienten aufgeteilt. Die Behandlungsgruppen waren ähnlich strukturiert bezüglich geographischer Herkunft, histologischen Merkmalen, Ann Arbor Staging, IPI Score, Anzahl zuvor erhaltener Chemotherapien, Ansprechen auf die zuletzt erhaltene Chemotherapie, Stammzelltherapie und Status der Rezidive oder refraktärer Tumore.

Die Ergebnisse der Studie werden nacheinander für die ITT-Population, die Zulassungspopulation sowie die Teilpopulation der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in dritter und vierter Therapielinie vs. MEIR-Vergleichsgruppe (Mitoxantron, Etoposid, Ifosfamid, Rituximab) dargestellt.

Über die Teilergebnisse hinweg zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der CR/CRu Raten verglichen mit konventioneller Monotherapie für Patienten mit rezidierten, refraktären NHL, die Pixantron als Monotherapie erhielten. Das progressionsfreie Überleben war ebenfalls signifikant erhöht in der Pixantrongruppe. Die aufgetretenen Nebenwirkungen waren in der stark vorbehandelten Patientenpopulation behandelbar und das Sicherheitsprofil von Pixantron spricht für eine angemessene Toleranz des Arzneimittels.

Die Ergebnisse der Studie werden nacheinander für die ITT-Population, die Zulassungspopulation sowie die Teilpopulation der Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in dritter und vierter Therapielinie vs. MEIR-Vergleichsgruppe (Mitoxantron, Etoposid, Ifosfamid, Rituximab) dargestellt.

#### **Ergebnisse in der ITT-Population bzw. Safety-Population**

Der mediane Überlebensvorteil für Patienten unter Pixantronbehandlung betrug 2,6 Monate (10,2 Monate in der Pixantrongruppe vs. 7,6 Monate in der Vergleichsgruppe). Es wurde eine Hazard Ratio von 0,79 (95% KI 0,53; 1,18;  $p=0,251$ ) für das Gesamtüberleben erreicht.

Am Ende der Studie zeigten 17 Patienten (24,3%) in der Pixantrongruppe ein vollständiges Tumorsprechen (CR/CRu) und fünf Patienten (7,1%) der Vergleichsgruppe. Diese Beobachtung war signifikant ( $p=0,009$ ). Alle diese Patienten verbesserten das Tumorsprechen ohne zusätzliche NHL-Therapie.

Das Progressionsfreie Überleben in der ITT Population war signifikant länger (5,3 vs. 2,6 Monate,  $p=0,005$ ) für Patienten, die Pixantron erhielten. Die Hazard Ratio betrug 0,60 zugunsten der Pixantrongruppe (95% KI 0,42, 0,86).

Neutropenie (50% vs. 23,9%,  $p=0,002$ , RR: 2,09, 95% KI 1,28, 3,41) und Thrombozytopenie (25,0% vs. 10,4%,  $p=0,041$ , RR: 2,39, 95% KI 1,06, 5,39), Husten (22,1% vs. 4,5%,  $p=0,004$ , RR: 4,93, 95% KI 1,49, 16,24) und Hautverfärbungen (10,3% vs. 0%,  $p=0,013$ , RR und 95% KI NA) waren die einzigen unerwünschten Ereignisse, die in der Pixantron-Gruppe der Safety-Population signifikant häufiger auftraten als in der Kontrollgruppe. Erkrankungen des Herzens traten in den beiden Behandlungsgruppen in vergleichbarer Häufigkeit auf (7,4% vs. 3,0%,  $p=0,441$ , RR: 2,46, 95% KI 0,49, 12,26). Dagegen traten unter Pixantron signifikant weniger Progressionen maligner Neoplasien (1,5% vs. 13,4%,  $p=0,009$ , RR: 0,11, 95% KI 0,01, 0,84) als in der Kontrollgruppe auf.

Unerwünschte Ereignisse Grad  $\geq 3$  waren insgesamt unter Pixantron erhöht (77,9% vs. 55,2%,  $p=0,006$ , RR: 1,41, 95% KI 1,10, 1,81) mit statistisch signifikanten Häufungen in Bezug auf Neutropenie (41,2% vs. 19,4%,  $p=0,008$ , RR: 2,12, 95% KI 1,21, 3,73) und Leukopenie (23,5% vs. 7,5%,  $p=0,016$ , RR: 3,15, 95% KI 1,22, 8,12). Bei Patienten unter Pixantron wurde mindestens an Tag 1, 8 und 15 eines jeden Zyklus ein großes Blutbild veranlasst. In der Vergleichsgruppe wurde dies seltener durchgeführt, weshalb ein Reporting Bias angenommen werden kann.

In Bezug auf die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und die Todesfälle waren keine statistischen Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsarmen zu identifizieren, jedoch brachen verglichen mit der Pixantron-Gruppe in der Kontrollgruppe etwas mehr Patienten die Studienteilnahme aufgrund der Progression maligner Neoplasien (0% vs. 9%,  $p=0,013$ , RR und 95% KI NA) ab.

### **Ergebnisse für Patienten in der Zulassungspopulation**

Der mediane Überlebensvorteil für Patienten in der Zulassungspopulation unter Pixantronbehandlung betrug 6,1 Monate (13,9 Monate in der Pixantrongruppe vs. 7,8 Monate in der Vergleichsgruppe). Es wurde eine Hazard Ratio von 0,76 (95% KI 0,47; 1,24;  $p=0,275$ ) für das Gesamtüberleben erreicht.

Am Ende der Studie zeigten 14 Patienten (28,0%) in der Pixantrongruppe ein vollständiges Tumorsprechen (CR/CRu) und zwei Patienten (4,1%) der Vergleichsgruppe. Diese Beobachtung war signifikant ( $p=0,002$ ). Alle diese Patienten verbesserten das Tumorsprechen ohne zusätzliche NHL-Therapie.

Das Progressionsfreie Überleben in dieser Patientengruppe war signifikant länger (5,8 vs. 2,8 Monate,  $p=0,002$ ) für Patienten, die Pixantron erhielten. Die Hazard Ratio betrug 0,50 (95% KI 0,32; 0,78) zugunsten der Pixantrongruppe.

Bei Betrachtung der Zulassungspopulation traten unter Pixantron mehr Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (77,6% vs. 48,9%,  $p=0,006$ , RR: 1,58; 95% KI 1,14; 2,20) mit

signifikanten Unterschieden bzgl. Neutropenie (53,1% vs. 25,5%,  $p=0,007$ ; RR: 2,08; 95% KI 1,19; 3,62) und Leukopenie (28,6% vs. 10,6%,  $p=0,040$ ; RR: 2,60; 95% KI 1,05; 6,87), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (42,9% vs. 19,1%,  $p=0,016$ ; RR: 2,24; 95% KI 1,14; 4,38) mit signifikanten Unterschieden bzgl. des Hustens (22,4% vs. 6,4%,  $p=0,041$ ; RR: 3,52; 95% KI 1,05; 11,82) sowie Hautverfärbungen (14,3% vs. 0%,  $p=0,012$ ; RR und 95% KI NA) auf, während im Vergleich zur Kontrollgruppe weniger Patienten Diarrhö (2,0% vs. 17,0%,  $p=0,015$ , RR: 0,12; 95% KI 0,02; 0,92), gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (6,1% vs. 21,3%,  $p=0,038$ ; RR: 0,29; 95% KI 0,08; 0,98) und Nierenversagen (0% vs. 10,6%,  $p=0,025$ ; RR und 95% KI NA) entwickelten.

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

In Bezug auf die schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisse lassen sich für die Zulassungspopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen ableiten. Die Patienten brachen die Studienteilnahme in den beiden Studienarmen vergleichbar häufig wegen unerwünschter Ereignisse ab und die Zahlen der verzeichneten Todesfälle waren ebenfalls vergleichbar.

### **Ergebnisse für Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in 3./4. Therapielinie Pixantron vs. MEIR-Vergleichsgruppe**

Für Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in dritter oder vierter Therapielinie unter Pixantronbehandlung betrug der mediane Überlebensvorteil 5,7 Monate. In der Pixantrongruppe lebten die Patienten im Mittel 13,9 Monate vs. 8,2 Monate in der Vergleichsgruppe (Mitoxantron Etoposid, Ifosfamid, Rituximab) mit einer Hazard Ratio von 0,72 (95% KI 0,39; 1,31;  $p=0,278$ ) für das Gesamtüberleben.

Das vollständige Tumoransprechen (CR/CRu) lag bei dieser Patientengruppe bei 28,0% (14/50). Damit war CR/CRu signifikant höher in der Pixantrongruppe verglichen mit der Gruppe derjenigen Patienten, die MEIR erhielten, in der ein Patient (1/23, 4,3%) ein vollständiges Ansprechen erreichte ( $p=0,027$ ).

Gemessen in der Teilpopulation „Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL in dritter oder vierter Therapielinie“ war die Pixantronbehandlung assoziiert mit einem signifikanten Anstieg des PFS auf 5,8 Monate verglichen mit 3,5 Monaten in der MEIR-Vergleichsgruppe ( $p=0,006$ ). Die Hazard Ratio betrug 0,47 (95% KI 0,27; 0,81).

In der Pixantron-Gruppe traten mehr Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (77,6% vs. 42,9%,  $p=0,011$ , RR: 1,81, 95% KI 1,08, 3,03) sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (20,4% vs. 0%,  $p=0,027$ , RR und 95% KI NA) als bei den mit MEIR behandelten Patienten auf. Unerwünschte Ereignisse Grad  $\geq 3$  mit einer statistisch signifikanten Häufung unter Pixantron waren in Bezug auf Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems identifizierbar (61,2% vs. 28,6%,  $p=0,018$ ; RR: 2,14; 95% KI 1,05; 4,37).

Bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der Anzahl der Todesfälle und der Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ließ sich zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied ableiten.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend. Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da die Datenlage dies nicht ermöglichte (s. Abschnitt 4.2.5.6).

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx>– indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.*

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx>in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-74: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen s. Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1.)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche,*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar,*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar, Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.*

Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
Nicht zutreffend.						

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx>– nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt;– nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
Nicht zutreffend.				

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.4.2.1 und 4.4.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.4.2.1 und 4.4.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

##### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Vor dem Hintergrund des starken Wirksamkeitssignals und des Hinweises auf ein günstiges Sicherheitsprofil aus zwei nicht-kontrollierten, klinischen Studien mit Pixantron [29; 30] wurde die randomisierte, kontrollierte Studie PIX203 initiiert. Die randomisierte, kontrollierte Studie PIX203 mit dem Titel „Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone Plus Rituximab (CHOP-R) and Cyclophosphamide, Pixantrone, Vincristine, Prednisone Plus Rituximab (CPOP-R) in Patients with Diffuse Large-B-cell Lymphoma: A Phase II, Randomized, Multicenter, Comparative Trial“ verglich die Behandlungsschemata CPOP-R (Cyclophosphamid, Pixantron, Vincristin und Prednison + Rituximab) und CHOP-R (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison + Rituximab) in Bezug auf Tumoransprechen, Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS) sowie Sicherheit und Verträglichkeit einschließlich der Herzfunktion, mit dem Ziel, die Nichtunterlegenheit zu demonstrieren.

Tabelle 4-78: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen des zu bewertenden Arzneimittels

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
PIX203	nein	abgeschlossen	73 Monate (11/2005 – 08/2008, database lock 12/2011)	CPOP-R (Cyclophosphamid, Pixantron (BBR 2778), Vincristin und Prednison + Rituximab), CHOP-R (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone Plus Rituximab)

Es wurden insgesamt 124 erwachsene Patienten mit zuvor unbehandeltem, histologisch bestätigtem, CD20-positivem DLBCL (gemäß Klassifikation nach Revised European-American Lymphoid Neoplasm/World Health Organization (REAL/WHO)) eingeschlossen, davon wurden 61 Patienten der CPOP-R-Gruppe zugeordnet und 63 wurden der CHOP-R-Gruppe zugeteilt.

Tabelle 4-79: Kategorisierung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen des zu bewertenden Arzneimittels

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
PIX203	nein	ja	nein	Ja [31]	Ja [25] (NCT00268853)	Nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.  
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.  
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Diese Studie wurde von der EMA als nicht zulassungsrelevant eingestuft, da a) die Zielpopulation aus zuvor unbehandelten Patienten bestand, b) Pixantron in Kombination mit weiteren antineoplastischen Wirkstoffen gegen CHOP-R verglichen wurde und c) dabei auch die Dosierung von der für die Zulassung vorgesehenen Dosierung abwich. Aus diesem Grund kam diese randomisierte, kontrollierte Studie des pharmazeutischen Unternehmers für die Ergebnisdarstellung unter Abschnitt 4.3.1 nicht in Frage.

Die gewonnenen Daten zum sekundären Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ werden vom pharmazeutischen Unternehmer in Bezug auf die kardiale Toxizität und vor dem Hintergrund des direkten Vergleichs gegenüber Doxorubicin in einem äquivalenten Behandlungsschema als relevant für die Nutzenbewertung von Pixantron angesehen. Dies erfolgt in der Annahme, dass sich die Effekte der weiteren verabreichten Wirkstoffe Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison und Rituximab vor dem Hintergrund der ausbalancierten Behandlungsarme weitestgehend nivellieren, und die direkte Gegenüberstellung der einzelnen Effekte von Pixantron und Doxorubicin möglich und geeignet ist, um Aussagen über die signifikant verschiedenen kardiotoxischen Wirkungen der Wirkstoffe zu treffen. Die Tatsache, dass die Patienten in dieser Studie PIX203 keine vorherige Behandlung ihres DLBCL erhalten haben, wird vom pharmazeutischen Unternehmer als Vorteil für den Doxorubin-haltigen Behandlungsarm gewertet, da anzunehmen ist, dass diese Patienten zu Studienbeginn keine kumulative Anthrazyklin-Dosis aufwiesen, die das Risiko schwerer kardialer Nebenwirkungen mit weiteren Doxorubicin-Gaben erhöht.



23	436	CT D MITOXANTRONE
24	789	MITOXANTRON? OR MITOXANTHRON?
25	25	CT D RITUXIMAB
26	516	RITUXIMAB OR MAB THERA OR MABTHERA OR RITUXAN
27	0	CT D TROFOSFAMIDE
28	12	TROFOSFAMID? OR TROPHOSPHAMID?
29	876	CT D VINBLASTINE
30	1133	VINBLASTIN?
31	2118	CT D VINCRISTINE
32	2812	VINCRISTIN? OR VINCRYSTIN? OR CITOMID# OR ONCOVIN# OR FARMISTIN#
33	346	CT D VINDESINE
34	526	VINDESIN? OR LILLY 112531
35	12754	13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34

**36            42    5 AND 12 AND 35**

\*\*\* END OF TAB \*\*\*

ME60	MEDLINE	NLM
	NO	HITS    SEARCH EXPRESSION
-----		
C=	1	22168120 ME60
S=	2	77352 CT D B CELL LYMPHOMA OR CT D LYMPHOMA, NON-HODGKIN
	3	56597 B CELL LYMPHOMA# OR NHL OR NON HODGKIN? OR NONHODGKIN?
	4	91494 2 OR 3
	5	5292 4 AND AGGRESSIV?
	6	3727 THIRD, ? LINE. OR FOURTH, ? LINE.
	7	10388 MULTI?, ? RELAPS?.
	8	507011 REFRACTORY OR RECURREN?
	9	31432 SALVAGE
	10	8781 CT D SALVAGE THERAPY
	11	147158 CT D RECURRENCE
	12	538152 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11
	13	12520 CT D BLEOMYCIN
	14	15510 BLEOMYCIN?
	15	44614 CT D CYCLOPHOSPHAMIDE
	16	55832 CYCLOPHOSPHAMID? OR CICLOPHOSPHAMID? OR CICLOFOSFAMID? OR CYCLOFOSFAMID? OR CYTOXAN? OR ENDOXAN? OR ZYKLOPHOSPHAMID?
	17	13546 CT D ETOPOSIDE
	18	19505 ETOPOSID? OR VP 16213 OR VP16213 OR VP 16 213
	19	4032 CT D IFOSFAMIDE
	20	5614 IFOSFAMID? OR IPHOSPHAMID?
	21	30007 CT D METHOTREXATE
	22	40150 METHOTREXAT? OR METOTREXAT?
	23	3594 CT D MITOXANTRONE
	24	5025 MITOXANTRON? OR MITOXANTHRON?
	25	6680 TE=RITUXIMAB?
	26	9797 RITUXIMAB OR MAB THERA OR MABTHERA OR RITUXAN
	27	99 TE=TROFOSFAMID?

```

28      146  TROFOSFAMID? OR TROPHOSPHAMID?
29      11145 CT D VINBLASTINE
30      14175 VINBLASTIN?
31      19197 CT D VINCRISTINE
32      25228 VINCRISTIN? OR VINCRYSTIN? OR CITOMID# OR ONCOVIN# OR
        FARMISTIN#
33      1231  CT D VINDESINE
34      1738  VINDESIN? OR LILLY 112531
35      142489 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22
        OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR
        32 OR 33 OR 34

36      685056 DT=CLINICAL TRIAL OR DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
37      622851 RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB
38      143592 PLACEBO/AB OR PLACEBO/TI
39      256389 CT D CLINICAL TRIAL# AS TOPIC
40      108820 TRIAL/TI
41      1221849 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40
42      3716990 CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS
43      1137511 41 NOT 42

44      203  5 AND 12 AND 35 AND 43
*** END OF TAB ***

```

EM74 EMBASE

2012 Elsevier B.V.

	NO	HITS	SEARCH EXPRESSION
C=	1	21299635	EM74
S=	2	94312	CT D B CELL LYMPHOMA OR CT D NONHODGKIN LYMPHOMA
	3	38997	B CELL LYMPHOMA# OR NHL OR NON HODGKIN LYMPHOM?
	4	99771	2 OR 3
	5	5892	4 AND AGGRESSIV?
	6	4109	THIRD, ? LINE. OR FOURTH, ? LINE.
	7	9779	MULTI?, ? RELAPS?.
	8	558012	REFRACTORY OR RECURREN? OR SALVAGE
	9	68426	CT D TREATMENT FAILURE
	10	14033	CT D SALVAGE THERAPY
	11	110418	CT D RECURRENCE
	12	621903	6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11
	13	35496	CT D BLEOMYCIN
	14	38097	BLEOMYCIN?
	15	145091	CT D CYCLOPHOSPHAMIDE
	16	150446	CYCLOPHOSPHAMID? OR CICLOPHOSPHAMID? OR CICLOFOSFAMID? OR CYCLOFOSFAMID? OR CYTOXAN? OR ENDOXAN? OR ZYKLOPHOSPHAMID?
	17	57344	CT D ETOPOSIDE
	18	58960	ETOPOSID? OR VP 16213 OR VP16213 OR VP 16 213
	19	20321	CT D IFOSFAMIDE
	20	20760	IFOSFAMID? OR IPHOSPHAMID?
	21	109992	CT D METHOTREXATE
	22	113638	METHOTREXAT? OR METOTREXAT?
	23	16690	CT D MITOXANTRONE
	24	17049	MITOXANTRON? OR MITOXANTHRON?

```

25      24559  CT D RITUXIMAB
26      25223  RITUXIMAB OR MAB THERA OR MABTHERA OR RITUXAN
27        426  CT D TROFOSFAMIDE
28        439  TROFOSFAMID? OR TROPHOSPHAMID?
29      28455  CT D VINBLASTINE
30      30440  VINBLASTIN?
31      74672  CT D VINCRISTINE
32      79006  VINCRISTIN? OR VINCRYSTIN? OR CITOMID# OR ONCOVIN# OR
          FARMISTIN#
33        6734  CT D VINDESINE
34        6898  VINDESIN? OR LILLY 112531
35      312651  13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22
          OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR
          32 OR 33 OR 34

36      268269  PLACEBO?
37      662049  RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB
38      119642  DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB
39      844388  36 OR 37 OR 38

```

**40            106    5 AND 12 AND 35 AND 39**

\*\*\* END OF TAB \*\*\*

CDSR93 Cochrane Database of  
Systematic Reviews

The Cochrane Collaboration.  
Published by John Wiley &  
Sons, Ltd.

	NO	HITS	SEARCH EXPRESSION
C=	1	7525	CDSR93
S=	2	10	CT D B CELL LYMPHOMA OR CT D LYMPHOMA, NON-HODGKIN
	3	23	B CELL LYMPHOMA# OR NHL OR NON HODGKIN? OR NONHODGKIN?
	4	23	2 OR 3
	5	9	THIRD, ? LINE. OR FOURTH, ? LINE.
	6	24	MULTI?, ? RELAPS?.
	7	647	REFRACTORY OR RECURREN?
	8	26	SALVAGE
	9	6	CT D SALVAGE THERAPY
	10	117	CT D RECURRENCE
	11	697	5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10
	<b>12</b>	<b>5</b>	<b>4 AND 11</b>

CDAR94 Database of Abstracts of  
Reviews of Effects

2012 University of York.  
Published by John Wiley &  
Sons, Ltd.

C=	13	18306	CDAR94
S=	14	31	CT D B CELL LYMPHOMA OR CT D LYMPHOMA, NON-HODGKIN
	15	60	B CELL LYMPHOMA# OR NHL OR NON HODGKIN? OR NONHODGKIN?
	16	66	14 OR 15
	17	23	THIRD, ? LINE. OR FOURTH, ? LINE.
	18	27	MULTI?, ? RELAPS?.

```

19      1506  REFRACTORY OR RECURREN?
20      78    SALVAGE
21      16    CT D SALVAGE THERAPY
22      522   CT D RECURRENCE
23      1597  17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22
24      14    16 AND 23

```

NHSEED NHS Economic Evaluation Database                      2012 University of York.  
Published by John Wiley & Sons, Ltd.

```

C=     25      12360  NHSEED
S=     26      42    CT D B CELL LYMPHOMA OR CT D LYMPHOMA, NON-HODGKIN
      27      51    B CELL LYMPHOMA# OR NHL OR NON HODGKIN? OR NONHODGKIN?
      28      58    26 OR 27
      29      58    THIRD, ? LINE. OR FOURTH, ? LINE.
      30      36    MULTI?, ? RELAPS?.
      31      843   REFRACTORY OR RECURREN?
      32      86    SALVAGE
      33      20    CT D SALVAGE THERAPY
      34      346   CT D RECURRENCE
      35      1160  29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34
36      15    28 AND 35

```

INAHTA Health Technology Assessment Database                      2012 University of York.  
Published by John Wiley & Sons, Ltd.

```

C=     37      11176  INAHTA
S=     38      52    CT D B CELL LYMPHOMA OR CT D LYMPHOMA, NON-HODGKIN
      39      44    B CELL LYMPHOMA# OR NHL OR NON HODGKIN? OR NONHODGKIN?
      40      58    38 OR 39
      41      38    THIRD, ? LINE. OR FOURTH, ? LINE.
      42      28    MULTI?, ? RELAPS?.
      43      487   REFRACTORY OR RECURREN?
      44      13    SALVAGE
      45      1    CT D SALVAGE THERAPY
      46      27    CT D RECURRENCE
      47      545   41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46
48      22    40 AND 47

```

\*\*\* END OF TAB \*\*\*

Die Literatursuche ergab fünf Treffer in der Cochrane Database of Systematic Reviews, 15 Treffer in der NHS Economic Evaluation Database, 22 Treffer in der Health Technology Database, 14 Treffer Database of Abstracts of Reviews of Effects, 203 Treffer in Medline, 106 Treffer in Embase und 42 Treffer im Cochrane Central Register of Controlled Trials. Nach Elimination von Duplikaten ergaben sich 335 Treffen zum Abstract- und Titel-Screening. Im Abstract- und Titel-Screening wurden 293 Publikationen als nicht relevant ausgeschlossen. Somit gingen 42 Publikationen in das Volltextscreening ein. Bei den im

Volltextscreening gesichteten Publikationen handelt es sich ausschließlich um Single-Arm Studien, es konnte kein RCT für das Volltextscreening identifiziert werden. Die Volltextpublikationen wurden gesichtet, um anhand von vordefinierten Ausschlussgründen nicht relevante Publikationen auszuschließen. Die Ausschlussgründe sind in Tabelle 4-80 dargestellt.

Tabelle 4-80: Ausschlussgründe für die Auswahl von Studien für den historischen Vergleich

Ausschlussgrund		Kriterium
E1	Zulassungsstatus	Wirkstoff hat keine Zulassung für NHL für den deutschen Markt
E2	Intervention	Weniger als 80% der Patientenpopulation erhielten Dritt- oder Viertlinientherapie bei rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL
E3	Patientenpopulation	Alter Patienten <18 Jahre Weniger als 80% der Patientenpopulation entsprachen den Einschlusskriterien der PIX301 Studie
E4	Endpunkte	Keine relevanten Daten zu CR, PFS, OS oder Sicherheit

In dem Volltextscreening konnte keine Publikation gefunden werden, die als relevant für die Fragestellung des Dossiers – Erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL, die mit Dritt- oder Viertlinientherapie mit den Wirkstoffen Bleomycin, Cyclophosphamid, Etoposid, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Rituximab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin oder Vindesin als Monotherapie oder als Kombination behandelt wurden – eingestuft wurde (d.h. es wurden alle Publikationen anhand der Ausschlusskriterien ausgeschlossen). Die gesichteten Vollpublikationen und deren Ausschlussgrund sind in Tabelle 4-81 gelistet. Das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche ist in Abbildung 10 dargestellt.

Tabelle 4-81: Gesichtete Volltextpublikationen für den historischen Vergleich und Ausschlussgründe

Num-mer	Referenz	Ausschlussgrund
1	Aurer I, Mitrović Z, Nemet D, Radman I, Sertić D, Serventi-Seiwerth R, Stern-Padovan R, Santek F, Nola M, Mrsić M, Labar B. Treatment of relapsed or refractory aggressive non-hodgkin lymphoma with two ifosfamide-based regimens, IMVP and ICE. J Chemother. 2008 Oct;20(5):640-4.	E2: Intervention
2	Avilés A, Neri N, Huerta-Guzmán J, de Jesús Nambo M. Source ESHAP versus rituximab-ESHAP in frail patients with refractory diffuse large B-cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2010 Apr;10(2):125-8.	E1: Zulassungsstatus
3	Aydin S, Dührsen U, Nüchel H. Rituximab plus ASHAP for the treatment of patients with relapsed or	E1: Zulassungsstatus

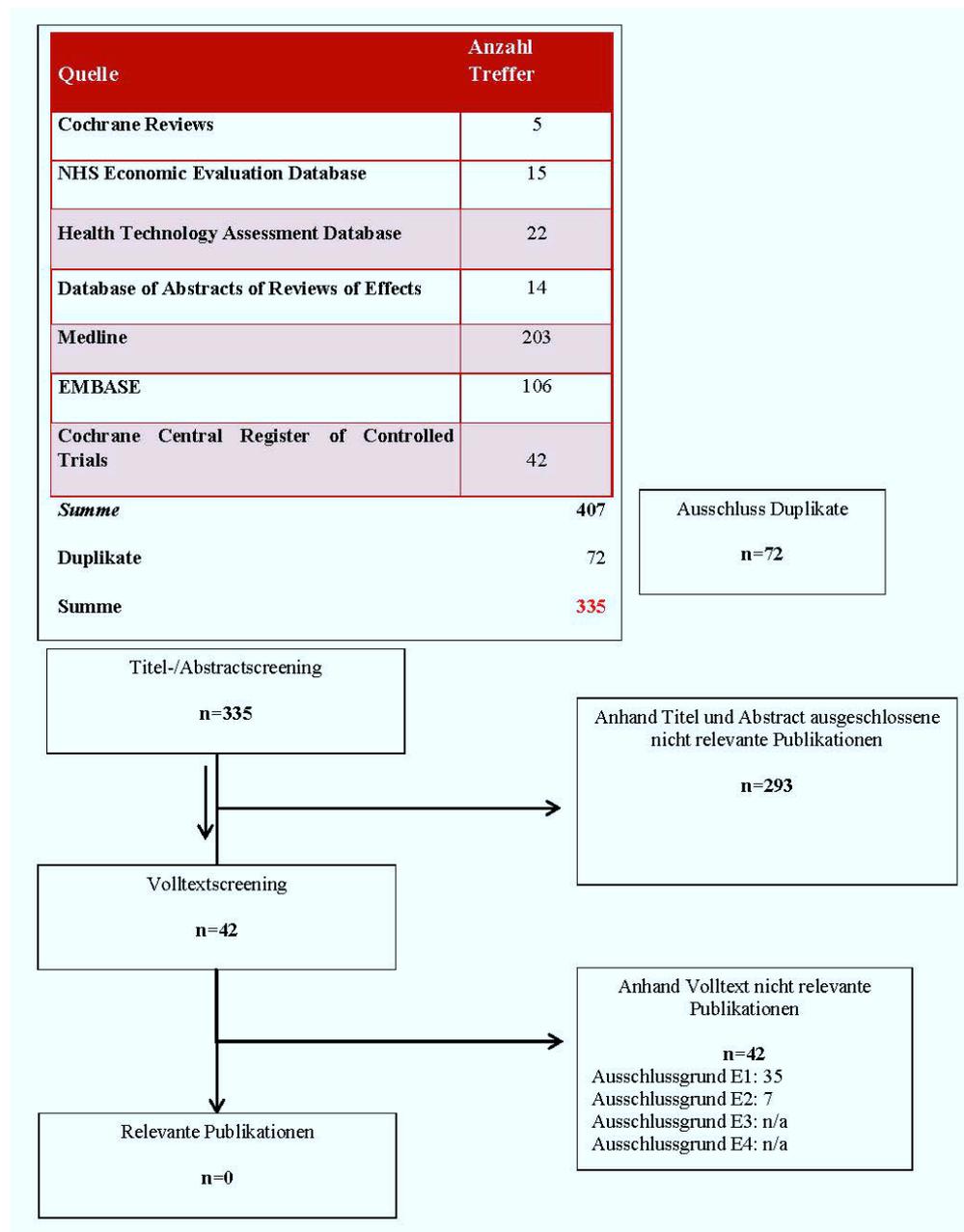
	refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a single-centre study of 20 patients. Ann Hematol. 2007 Apr;86(4):271-6. Epub 2007 Jan 11.	
4	Barr PM, Lazarus HM, Cooper BW, Schluchter MD, Panneerselvam A, Jacobberger JW, Hsu JW, Janakiraman N, Simic A, Dowlati A, Remick SC. Phase II study of bryostatin 1 and vincristine for aggressive non-Hodgkin lymphoma relapsing after an autologous stem cell transplant. Am J Hematol. 2009 Aug;84(8):484-7.	E1: Zulassungsstatus
5	Bezwoda WR, Bezwoda MA, Seymour L, Dansey R, Ariad S. NOPE for relapsed aggressive diffuse non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma. 1993 Jul;10(4-5):329-33.	E1: Zulassungsstatus
6	Buckstein R, Kerbel RS, Shaked Y, Nayar R, Foden C, Turner R, Lee CR, Taylor D, Zhang L, Man S, Baruchel S, Stempak D, Bertolini F, Crump M. High-Dose celecoxib and metronomic "low-dose" cyclophosphamide is an effective and safe therapy in patients with relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin's lymphoma. Clin Cancer Res. 2006 Sep 1;12(17):5190-8.	E1: Zulassungsstatus
7	Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D, Johnson P, Lister A, Feuring-Buske M, Radford JA, Capdeville R, Diehl V, Reyes F. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. Blood. 1998 Sep 15;92(6):1927-32.	E2: Intervention
8	Coleman M, Martin P, Ruan J, Furman R, Niesvizky R, Elstrom R, George P, Kaufman TP, Leonard JP. Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: low-dose metronomic, multidrug therapy. Cancer. 2008 May 15;112(10):2228-32.	E1: Zulassungsstatus
9	Crump M, Couban S, Meyer R, Rudinkas L, Zanke B, Gluck S, Maksymiuk A, Hoskins P, Matthews S, Eisenhauer E. Phase II study of sequential topotecan and etoposide in patients with intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study Leuk Lymphoma. 2002 Aug;43(8):1581-7.	E1: Zulassungsstatus
10	Doorduijn JK, Spruit P, van Der Holt B, van't Veer M, Budel L, Löwenberg B, Sonneveld P. Etoposide, mitoxantrone and prednisone: a salvage regimen with low toxicity for refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma. Haematologica. 2000 Aug;85(8):814-9.	E2: Intervention
11	Dupriez B, Morel P, Fenaux P, Colcher-Plantier I, Facon T, Bauters F. VIM3-ARA C: an effective salvage regimen in refractory or recurrent aggressive non Hodgkin's lymphoma. A report on 18 cases. Hematol Oncol. 1991 Jul-Oct;9(4-5):259-66.	E1: Zulassungsstatus
12	El Bary NA, Hashem T, Metwally H, Ghany AA, El Mageed HA. A phase II study of high-dose celecoxib and metronomic „low-dose“ cyclophosphamide and methotrexate in patients with relapsed and refractory lymphoma. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2010;3(1):13-8.	E1: Zulassungsstatus
13	Engert A, Schnell R, Küpper F, Reiser M, Engelhard M, Wilhelm M, Lathan B, Bales-Engler S, Winterhalter B, Scheulen ME, Dederichs B, Tesch H, Wörmann B, Diehl V. A phase-II study with idarubicin, ifosfamide and VP-16 (IIVP-16) in patients with refractory or relapsed aggressive and high grade non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma. 1997 Feb;24(5-6):513-22.	E1: Zulassungsstatus
14	Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, Steinberg SM, Jaffe ES, Cheson BD,	E2: Intervention

	Fojo A, Wilson WH. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: an 8-year follow-up study of EPOCH. J Clin Oncol. 2000 Nov 1;18(21):3633-42.	
15	Haim N, Ben-Shahar M, Faraggi D, Tsur-Etzioni A, Leviov M, Epelbaum R.  Dexamethasone, etoposide, ifosfamide, and cisplatin as second-line therapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Cancer. 1997 Nov 15;80(10):1989-96.	E1: Zulassungsstatus
16	Hainsworth JD. Chronic administration of etoposide in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma. 1993;10 Suppl:65-72.	E2: Intervention
17	Haq R, Sawka CA, Franssen E, Berinstein NL. Mitoxantrone-DHAP with GM-CSF: an active but myelosuppressive salvage therapy for relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma. 1999 Nov;35(5-6):527-36.	E1: Zulassungsstatus
18	Harting R, Venugopal P, Gregory SA, O'Brien T, Bogdanova E. Efficacy and safety of rituximab combined with ESHAP chemotherapy for the treatment of relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma. 2007 May;7(6):406-12.	E1: Zulassungsstatus
19	Herbrecht R, Ortiz S, Damonte JC, Liu KL, Maloisel F, Dufour P, Bergerat JP, Oberling F. Etoposide, ifosfamide and methotrexate combination chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma after failure of the LNH 84 regimen. Hematol Oncol. 1991 Jul-Oct;9(4-5):253-7.	E2: Intervention
20	Jerkeman M, Leppä S, Kvaløy S, Holte H. ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) as second-line chemotherapy in relapsed or primary progressive aggressive lymphoma--the Nordic Lymphoma Group experience. Eur J Haematol. 2004 Sep;73(3):179-82.	E1: Zulassungsstatus
21	Kagami Y, Ariyoshi Y, Horiuchi A, Kanamaru A, Kano Y, Naoe T, Oguro M, Ohno R, Sampi K, Shirakawa S, Masaoka T, Furue H. Feasibility of salvage chemotherapy for refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma with two topoisomerase II inhibitors, MST-16 and VP-16. MST-16 Study Group Int J Hematol. 1996 Oct;64(3-4):221-9.	E1: Zulassungsstatus
22	Kancherla RR, Nair JS, Ahmed T, Durrani H, Seiter K, Mannancheril A, Tse-Dinh YC. Evaluation of topotecan and etoposide for non-Hodgkin lymphoma: correlation of topoisomerase-DNA complex formation with clinical response. Cancer. 2001 Feb 1;91(3):463-71.	E1: Zulassungsstatus
23	Leonard JP, Link BK, Emmanouilides C, Gregory SA, Weisdorf D, Andrey J, Hainsworth J, Sparano JA, Tsai DE, Horning S, Krieg AM, Weiner GJ. Phase I trial of toll-like receptor 9 agonist PF-3512676 with and following rituximab in patients with recurrent indolent and aggressive non Hodgkin's lymphoma. Clin Cancer Res. 2007 Oct 15;13(20):6168-74.	E1: Zulassungsstatus
24	Martín A, Caballero MD; Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Osea R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: influence of prior autologous stem-cell transplantation on outcome.	E1: Zulassungsstatus

	Haematologica. 2009 May;94(5):744. Epub 2009 Mar 31.	
25	McBride NC, Cavenagh JD, Ward MC, Grant I, Schey S, Gray A, Hughes A, Mills MJ, Cervi P, Newland AC, Kelsey SM. Liposomal daunorubicin (DaunoXome) in combination with cyclophosphamide, vincristine and prednisolone (COP-X) as salvage therapy in poor-prognosis non-Hodgkins lymphoma. Leuk Lymphoma. 2001 Jun;42(1-2):89-98.	E1: Zulassungsstatus
26	Müller-Beissenhertz H, Kasper C, Nüchel H, Dührsen U. Gemcitabine, vinorelbine and prednisone for refractory or relapsed aggressive lymphoma, results of a phase II single center study. Ann Hematol. 2005 Nov;84(12):796-801. Epub 2005 Nov 12.	E1: Zulassungsstatus
27	Ogura M, Ando K, Taniwaki M, Watanabe T, Uchida T, Ohmachi K, Matsumoto Y, Tobinai K; Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group. Feasibility and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in combination with rituximab in relapsed or refractory aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Sci. 2011 Sep;102(9):1687-92. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.01994.x. Epub 2011 Jul 7.	E1: Zulassungsstatus
28	Oki Y, Ogura M, Kato H, Kikuchi A, Taji H, Kagami Y, Oshiro A, Tsujimura A, Yamamoto K, Morishima Y. Phase II study of a salvage regimen using cyclophosphamide, high-dose cytarabine, dexamethasone, etoposide, and rituximab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Sci. 2008 Jan;99(1):179-84. Epub 2007 Nov 7.	E1: Zulassungsstatus
29	Park BB, Kim WS, Eom HS, Kim JS, Lee YY, Oh SJ, Lee DH, Suh C. Salvage therapy with gemcitabine, ifosfamide, dexamethasone, and oxaliplatin (GIDOX) for B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial. Invest New Drugs. 2011 Feb;29(1):154-60. Epub 2009 Sep 16.	E1: Zulassungsstatus
30	Park SH, Kim S, Ko OB, Koo JE, Lee D, Jeong YP, Huh J, Kim SB, Kim SW, Lee JL, Suh C. ESHAP salvage therapy for refractory and relapsed non-Hodgkin's lymphoma: a single center experience. Korean J Intern Med. 2006 Sep;21(3):159-64.	E1: Zulassungsstatus
31	Pereira J, Bellesso M, Pracchia LF, Neto AE, Beitler B, de Almeida Macedo MC, Dias LC, Dorlhiac-Llacer PE, Dullely FL, Chamone D. Modified Magrath IVAC regimen as second-line therapy for relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma in developing countries: the experience of a single center in Brazil. Leuk Res. 2006 Jun;30(6):681-5. Epub 2005 Nov 8.	E2: Intervention
32	Plantier-Colcher I, Dupriez B, Simon M, Detournignies L, Jouet JP, Fenaux P, Bauters F, Morel P. The VIM3-AraC regimen followed by autologous stem cell transplantation in refractory or relapsing aggressive non-Hodgkin's lymphoma. A prospective study of 71 consecutive cases. Leukemia. 1999 Feb;13(2):282-8.	E1: Zulassungsstatus
33	Reiser M, Josting A, Dias Wickramanayake P, Draube A, Scheid C, Tesch H, Wolf J, Diehl V, Engert A. Dexa-BEAM is not effective in patients with relapsed or resistant aggressive high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma. 1999 Apr;33(3-4):305-12.	E1: Zulassungsstatus
34	Rodriguez MA, Pytlik R, Kozak T, Chhanabhai M, Gascoyne R, Lu B, Deitcher SR, Winter JN; Marqibo Investigators. Vincristine sulfate liposomes injection (Marqibo) in heavily pretreated patients with refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: report of the pivotal phase 2 study. Cancer. 2009 Aug 1;115(15):3475-82.	E1: Zulassungsstatus

35	Sarris AH, Psyri A, Hagemester F, Romaguera J, McLaughlin P, Rodriguez MA, Bachier C, Younes A, Mesina O, Oholendt M, Medeiros LJ, Samuels B, Adams LM, Cabanillas F. Infusional vinorelbine in relapsed or refractory lymphomas. Leuk Lymphoma. 2000 Oct;39(3-4):291-9.	E1: Zulassungsstatus
36	Sawada M, Tsurumi H, Yamada T, Hara T, Fukuno K, Goto H, Shimizu M, Kasahara S, Yoshikawa T, Kanemura N, Oyama M, Takami T, Moriwaki H. A prospective study of P-IMVP-16/CBDCA: a novel salvage chemotherapy for patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma who had previously received CHOP therapy as first-line chemotherapy. Eur J Haematol. 2002 Jun;68(6):354-61.	E1: Zulassungsstatus
37	Stamatoullas A, Fruchart C, Bastit D, Boulet D, Moncondult M, Piguet H, Tilly H. Ifosfamide, etoposide, cytarabine, and methotrexate as salvage chemotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Cancer. 1996 Jun 1;77(11):2302-7.	E1: Zulassungsstatus
38	Sym SJ, Lee DH, Kang HJ, Nam SH, Kim HY, Kim SJ, Eom HS, Kim WS, Suh C. A multicenter phase II trial of etoposide, methylprednisolone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin for patients with primary refractory/relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2009 Jun;64(1):27-33. Epub 2008 Oct 7.	E1 : Zulassungsstatus
39	Wilson WH, Bryant G, Bates S, Fojo A, Wittes RE, Steinberg SM, Kohler DR, Jaffe ES, Herdt J, Cheson BD, et al. EPOCH chemotherapy: toxicity and efficacy in relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 1993 Aug;11(8):1573-82.	E1: Zulassungsstatus
40	Younes A, Romaguera J, Mesina O, Hagemester F, Sarris AH, Rodriguez MA, McLaughlin P, Preti HA, Bachier C, Cabanillas F. Paclitaxel plus high-dose cyclophosphamide with G-CSF support in patients with relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Br J Haematol. 1998 Dec;103(3):678-83.	E1: Zulassungsstatus
41	Zinzani PL, Pellegrini C, Gandolfi L, Stefoni V, Quirini F, Derenzini E, Broccoli A, Argnani L, Pileri S, Baccarani M. Combination of lenalidomide and rituximab in elderly patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase 2 trial. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2011 Dec;11(6):462-6. doi: 10.1016/j.clml.2011.02.001. Epub 2011 May 4.	E1: Zulassungsstatus
42	Zwick C, Birkmann J, Peter N, Bodenstern H, Fuchs R, Hänel M, Reiser M, Hensel M, Clemens M, Zeynalova S, Ziepert M, Pfreundschuh M; German High-Grade Non-Hodgkins Lymphoma Study Group (DSHNHL). Equitoxicity of bolus and infusional etoposide: results of a multicenter randomised trial of the German High-Grade Non-Hodgkins Lymphoma Study Group (DSHNHL) in elderly patients with refractory or relapsing aggressive non-Hodgkin lymphoma using the CEMP regimen (cisplatin, etoposide, mitoxantrone and prednisone). Ann Hematol. 2008 Sep;87(9):717-26. Epub 2008 Jun 28.	E1: Zulassungsstatus

Abbildung 10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den historischen Vergleich



#### 4.3.2.3.1.3 Gegenüberstellung der Fachinformationen

In Ermangelung evidenzbasierter wissenschaftlicher Daten, die den Zusatznutzen von Pixantron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichsmedikation bei deren zulassungskonformer Anwendung belegen können, wurde zusätzlich zu den in den obigen Abschnitten dargelegten Untersuchungen eine Gegenüberstellung der Fachinformationen von

Pixantron sowie der in Deutschland einsetzbaren Wirksubstanzen Bleomycin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Epirubicin, Etoposid, Fludarabin, Ibritumomab-Tiuxetan, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Rituximab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Vindesin vorgenommen. Dies erfolgte auf Grundlage des § 5 Abs. 2 Satz 2 des 2. Abschnittes der Verfahrensordnung des G-BA, wonach der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens durch den Vergleich der Fachinformationen erbringbar ist [3]. Dieser Nachweis gründet sich auf der Annahme, dass einer „patientenindividuellen Therapie aus Sicht des Arztes“ in der Regel nicht die Rohdaten der klinischen Studien als hauptsächliche Informationsquelle dienen, sondern die Therapieentscheidung durch Abwägung des patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch den behandelnden Arzt anhand der jeweils aktuellen Fachinformation getroffen wird.

Das Ergebnis der Gegenüberstellung der Fachinformationen der zugelassenen Substanzen findet sich in CTI Supplementary Data – Product Characteristics für Safety & Risk Evaluation [32].

Das wesentliche Ziel dieser Gegenüberstellung war, schwerwiegende Risiken zu identifizieren, die unter Anwendung nahezu aller zugelassener Wirkstoffe zu erwarten sind, und wirkstoffspezifische Besonderheiten herauszustellen, um das Sicherheitsprofil von Pixantron angemessen einordnen zu können.

#### **4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

*Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

##### **4.3.2.3.2.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – PIX203**

Für die Studie PIX203 werden im Folgenden die Studiencharakteristik und die Studienpopulation dargestellt.

Tabelle 4-82: Charakterisierung weiterer Untersuchungen – PIX203

Studie	Studiendesign RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.	Population relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PIX203	RCT, open-label, parallel	Erwachsene Patienten mit unbehandeltem, histologisch bestätigtem, CD20- positivem DLBCL	CPOP-R (Cyclophosphamid, Pixantron (BBR 2778), Vincristin und Prednison + Rituximab) (n=61), CHOP-R (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone + Rituximab) (n=63)	Die Studie ist beendet. Start der Rekrutierung: 28. November 2005. Letzter Behandlungsbesuch am 20. August 2008. Die Studie wurde am 20. August 2008 vorzeitig aus geschäftlichen Gründen beendet. Die Datenbank wurde am 07. Dezember 2011 geschlossen. Es waren 280 Patienten geplant, die Rekrutierung wurde bei 124 Patienten gestoppt.	35 Zentren in den Vereinigten Staaten von Amerika, Kanada, Deutschland, Frankreich und Italien; 11/2005 – 08/2008, database lock 12/2011	Primärer Endpunkt: Tumoransprechen basierend auf Bewertungen eines unabhängigen Gremiums. Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), progressionsfreies Überleben (progres- sion-free survival, PFS), Sicherheit und Verträglichkeit einschl. Herzfunktion Weitere Endpunkte: Dauer des Tumoransprechens, overall objective response rate (ORR), time to treatment failure (TTF)

Quelle [31]

Tabelle 4-83: Charakterisierung der Interventionen – PIX203

Studie	CPOP-R	CHOP-R	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
PIX203	Pixantron (150mg/m <sup>2</sup> i.v.), Cyclophosphamid (750mg/m <sup>2</sup> i.v.), Vincristin (1,4mg/m <sup>2</sup> i.v.) und Rituximab (375mg/m <sup>2</sup> i.v) jeweils an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus'. Prednison (100mg) wurde täglich oral verabreicht an Tag 1-5 eines Zyklus'.	Doxorubicin (50mg/m <sup>2</sup> i.v), Cyclophosphamid (750mg/m <sup>2</sup> i.v), Vincristin (1,4mg/m <sup>2</sup> i.v), und Rituximab (375mg/m <sup>2</sup> i.v jeweils an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus'. Prednison (100mg) wurde täglich oral verabreicht an Tag 1-5 eines Zyklus'.	Nicht zutreffend.

Tabelle 4-84: Charakterisierung der Studienpopulation in PIX203

Studie ITT- Population	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w /m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig
PIX203 CPOP-R	61	67,2 (SD 11,6)	32/29 (52,5%/47,%)	Weitere Baseline-Charakteristika finden sich in Tabelle 4-85, Tabelle 4-86 und Tabelle 4-87.
CHOP-R	63	65,4 (SD 12,4)	29/34 (46,0%/54,0%)	

Tabelle 4-85: Demographische Baseline-Charakteristika der ITT Population aus PIX203

PIX203 Demographische Baseline-Charakteristika (ITT Population)			
	CPOP-R (N=61)	CHOP-R (N=63)	p-Wert
<b>Alter bei Randomisierung (Jahre)</b>			
Mittelwert (SD)	67,2 (11,6)	65,4 (12,4)	0,420
Median (Spannweite)	68,0 (38,0 - 88,0)	68,0 (31,0 - 87,0)	
<b>Alterskategorie bei Randomisierung, n (%)</b>			
≤65 Jahre	26 (42,6%)	29 (46,0%)	
>65 Jahre	35 (57,4%)	34 (54,0%)	0,721
<b>Geschlecht, n (%)</b>			
Männlich	29 (47,5%)	34 (54,0%)	0,590

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Weiblich	32 (52,5%)	29 (46,0%)	
<b>Rasse, n (%)</b>			0,146
Weiß	51 (83,6%)	58 (92,1%)	0,176
Afroamerikaner	2 (3,3%)	0	0,240
Asiaten	1 (1,6%)	0	0,492
Hispanisch	6 (9,8%)	2 (3,2%)	0,160
Native American	0	0	
Andere	1 (1,6%)	3 (4,8%)	0,619
<b>Baseline ECOG Performance Status, n (%)</b>			0,263
0	18 (29,5%)	26 (41,3%)	0,193
1	34 (55,7%)	26 (41,3%)	0,150
2	9 (14,8%)	11 (17,5%)	0,808
3	0	0	
4	0	0	
5	0	0	
<b>Gewicht (kg)</b>			0,394
N	59	63	
Mittelwert (SD)	76,6 (13,7)	76,8 (16,2)	0,953
Median (Spannweite)	74,1 (47,0 - 123)	76,7 (49,4 - 128)	
SD=Standard Abweichung Fisher exakt Test wurde angewendet, wenn Anteile zwischen den Gruppen vergliche wurden; zweiseitiger Student's t-Test wurde angewendet, wenn die Mittelwerte zwischen den Gruppen verglichen wurden Quelle: [31]			

Tabelle 4-86: Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika der ITT Population aus PIX203

<b>PIX203 Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika (ITT Population)</b>			
	<b>CPOP-R</b> (N=61)	<b>CHOP-R</b> (N=63)	<b>p-Wert</b>
<b>Dauer der NHL Erkrankung (Monate)</b>			
N	59	61	
Mittelwert (SD)	1,0 (0,63)	1,0 (0,48)	0,872
Median (Spannweite)	0,9 (0,1 - 3,5)	0,9 (0,1 - 2,4)	
<b>Histologie, n (%)</b>			
DLBCL	61 (100,0%)	63 (100,0%)	NA
<b>Art der Biopsie, n (%)</b>			
hisopathologisch	45 (73,8%)	50 (79,4%)	0,756
computertomographisch	15 (24,6%)	12 (19,0%)	
Fehlende Angabe	1 (1,6%)	1 (1,6%)	
<b>Ann Arbor Stage of NHL, n (%)</b>			
I	0	1 (1,6%)	1,000
II	13 (21,3%)	13 (20,6%)	1,000
III	23 (37,7%)	23 (36,5%)	1,000
IV	25 (41,0%)	26 (41,3%)	1,000
I/II	13 (21,3%)	14 (22,2%)	1,000
III/IV	48 (78,7%)	49 (77,8%)	1,000

International Prognostic Index, n (%)			0,425
0	0	3 (4,8%)	0,244
1	14 (23,0)	10 (15,9%)	0,506
18 (29,5%)	19 (31,1%)	16 (25,4%)	0,551
3	18 (29,5%)	23 (36,5%)	0,449
4	9 (14,8%)	7 (11,1%)	0,600
5	1 (1,6%)	3 (4,8%)	0,619
0-1	14 (23,0%)	14 (22,2%)	1,000
≥2	47 (77,0%)	49 (77,8%)	1,000
Anzahl der extranodalen Manifestationen			1,000
N	61	63	
Mittelwert (SD)	1,0 (1,00)	0,9 (1,19)	0,749
Median (Spannweite)	1,0 (0,0 - 4,0)	1,0 (0,0 - 5,0)	
SD=Standard Abweichung Fisher exakt Test wurde angewendet, wenn Anteile zwischen den Gruppen verglichen wurden; zweiseitiger Student's t-Test wurde angewendet, wenn die Mittelwerte zwischen den Gruppen verglichen wurden. Quelle: [31]			

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der kardialen Vorerkrankungen der ITT-Population aus PIX203

PIX203 Herzerkrankungen in der Anamnese (ITT Population)			
	CPOP-R (N=61)	CHOP-R (N=63)	p-Wert
<b>Patienten mit kardialen Vorerkrankungen</b>	44 (72,1%)	42 (66,7%)	0,705
Bluthochdruck	34 (55,7%)	33 (52,4%)	0,722
Koronare Herzerkrankung	4 (6,6%)	2 (3,2%)	0,436
Herzinfarkt	3 (4,9%)	0	0,116
Kongestive Herzinsuffizienz (CHF)	1 (1,6%)	0	0,492
Vorhoffarrhythmie	5 (8,2%)	2 (3,2%)	0,269
Ventrikuläre Arrhythmie	2 (3,3%)	4 (6,3%)	0,680
Herzklappenerkrankung	2 (3,3%)	5 (7,9%)	0,440
Kardiomyopathie	0	1 (1,6%)	1,000
Andere	18 (29,5%)	16 (25,4%)	0,689
Fisher exakt Test wurde angewendet, wenn Anteile zwischen den Gruppen verglichen wurden; zweiseitiger Student's t-Test wurde angewendet, wenn die Mittelwerte zwischen den Gruppen verglichen wurden. Quelle: [31]			

Acht Patienten in der CPOP-R-Gruppe und drei Patienten in der CHOP-R-Gruppe wiesen Herzerkrankungen einschließlich koronarer Herzkrankheit (4 vs. 2), Myokardinfarkt (3 vs. 0), kongestive Herzinsuffizienz (1 vs. 0) und Kardiomyopathie (0 vs. 1) und in der Anamnese auf.

*Beurteilung des Verzerrungspotenzials*

Tabelle 4-88: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – PIX203

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
PIX203	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie PIX203 handelt es sich um eine randomisierte, open-label Studie. Über ein interaktives Sprachdialogsystem wurden die Patienten zufällig entweder der CPOP-R-Gruppe oder der Vergleichs-Gruppe, die CHOP-R erhielt, zugeordnet. Der Randomisierungs-Plan wurde vom Anbieter des interaktiven Sprachdialogsystems kreiert. Die Studie folgte einem offenen Design, da aufgrund der tief blauen Farbe des Pixantrons und möglichen blauen Verfärbung des Urins bei Behandlung eine vollständige Verblindung nicht möglich war. Die Behandlungsfolgen waren den Patienten und den Prüfern bekannt, jedoch nicht dem beurteilenden Gremium. Auch dem Sponsor inklusive der Autoren war die Behandlungsfolge bis zum Schluss der Datenbank für die Analyse nicht bekannt. Die erfolgreiche Geheimhaltung wurde in einem externen Audit durch ein unabhängiges Bewertungsgremium bestätigt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte, liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde daher mit „niedrig“ bewertet.

#### 4.3.2.3.2 Historischer Vergleich

Nicht zutreffend. Es konnten keine Studien identifiziert werden.

#### 4.3.2.3.3 Gegenüberstellung der Fachinformationen

Die Gegenüberstellung der Fachinformationen von Pixantron sowie der in Deutschland einsetzbaren Wirksubstanzen Bleomycin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Epirubicin, Etoposid, Fludarabin, Ibritumomab-Tiuxetan, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Rituximab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Vindesin unter Annahme, dass einer „patientenindividuellen Therapie aus Sicht des Arztes“ in der Regel nicht die Rohdaten der klinischen Studien als hauptsächliche Informationsquelle dienen, sondern die Therapieentscheidung durch Abwägung des patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch den behandelnden Arzt anhand der jeweils aktuellen Fachinformation

getroffen wird. Die Auswertung der Fachinformationen erfolgte manuell und systematisch in Hinblick auf Therapiebeschränkungen und zu erwartende schwerwiegende Risiken nach den in Abschnitt 4.3.2.3.3.3 genannten Kriterien.

### Beurteilung des Verzerrungspotenzials

Tabelle 4-89: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Gegenüberstellung der Fachinformationen

Untersuchung	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Fachinformation	NA	NA	NA	NA	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Fachinformation bildet die mit der Überwachungsbehörde abgestimmte Zusammenfassung des Zulassungsumfangs ab, dem wissenschaftliche Evidenz zu Grunde liegt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher als niedrig bewertet.

### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

#### 4.3.2.3.3.1 Kardiale Sicherheit von Pixantron – PIX203

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Operationalisierung der (kardialen) unerwünschte Ereignisse aus PIX203

Studie	Operationalisierung
PIX203	<p>Sicherheitsvariable in dieser Studie waren UEs, SUEs, klinische Laborergebnisse (chemisch und hämatologisch), Elektrokardiogramme (EKGs), Vitalzeichen und Herzfunktion. Die Laboruntersuchungen und Sicherheitskriterien finden breite Anwendung und gehören zum Standard in onkologischen Studien.</p> <p>Als unerwünschtes Ereignis (UE) wurde jedes schädliche und unbeabsichtigte Zeichen, Symptom, oder Erkrankung definiert, das dem Zeitpunkt der Unterschrift der Einwilligungserklärung auftrat oder sich verschlechterte bis 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung, unabhängig davon, ob der Prüfarzt für das Ereignis einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutete oder nicht. Der Prüfarzt bewertete Veränderungen der Körperfunktionen, Laborwerte und andere diagnostische Verfahren zur Bestimmung von UEs.</p> <p>Alle Toxizitäten wurden als UEs berichtet und die Schwere anhand Version 3.0 der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) bewertet. Tumorprogress wurde nicht als schwerwiegend eingestuft; falls Tumorprogress mit klinisch signifikanten Zeichen oder Symptomen assoziiert war, wurden diese Zeichen oder Symptome als UEs berichtet.</p> <p>UEs wurden gesammelt ab dem Tag der Studieneinwilligung bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation. Behandlungsbezogene UEs wurden für alle UE-Analysen herangezogen und definiert als UEs mit Beginn am oder nach dem Tag der ersten Dosisgabe. Alle UEs mit partiellen Daten bzgl. des Beginns wurden entweder mit dem Datum der ersten Dosis oder dem Datum der Studieneinwilligung verglichen, um behandlungsbezogene UEs zu identifizieren. Alle UEs mit fehlendem Beginn wurden als behandlungsbezogenes UE eingestuft. UEs wurden nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) bei Verwendung des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 11.1 kodiert.</p> <p>Alle UEs wurden nachverfolgt bis zum Abklingen, bis keine weitere Verbesserung erwartet wurde, oder bis der Patient eine andere Behandlung des NHL ausserhalb dieses Protokolls begann. UEs mit Beginn später als 30 Tage nach letzter Studienbehandlung wurden ebenfalls berichtet, insofern der Prüfarzt einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation für möglich hielt.</p> <p>Die linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) wurde mittels Echokardiographie oder Multiple Gated Acquisition Test (MUGA Scan) bestimmt. Bei Studienzentren, die die Bewertung der LVEF im Rahmen der Studie ausschließlich anhand MUGA Scans vornahmen, war ein Ausgangs-Echokardiogramm nicht gefordert. Sowohl für die Echokardiographie als auch für den MUGA Scan wurde im gesamten Studienverlauf wenn möglich am selben Gerät durch denselben Techniker oder Arzt durchgeführt.</p> <p>Die LVEF wurde mittels Echokardiographie oder MUGA Scan zu Studienbeginn (Ausgangswert) sowie am Ende der Zyklen 2, 4 und 6 bestimmt, bis 30 Patienten in jedem Studienarm die Behandlung abgeschlossen hatten. Nachfolgend war eine Echokardiographie oder ein MUGA Scan am Ende des zweiten Zyklus“ nicht erforderlich.</p> <p>Kardiales Troponin T im Serum und 12 Kanal-EKG wurden zur Beurteilung am Ende von Zyklus 6 und zu Studienende herangezogen. Troponin T wurde ebenfalls beim 6-Monats-Follow-Up bewertet.</p>

Quelle: [31]

Insgesamt erhielten 122 Patienten Studienmedikation und wurden im Sinne der Safety-Population in die Auswertung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse einbezogen, 59 Patienten in der CPOP-R-Gruppe und 63 Patienten im CHOP-R-Arm.

Das Gesamtsicherheitsprofil war zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Alle Patienten entwickelten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Die Rate

behandlungsbezogener UEs (98,3% vs. 98,4%,  $p=1,000$ ), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse einschl. Tod (SUE) (47,5% vs. 42,9%,  $p=0,716$ ) und die Anzahl der Patienten, die mindestens ein UE entwickelten, weswegen sie die Studienteilnahme abbrachen (16,9% vs. 15,9%,  $p=1,000$ ), war ebenfalls ähnlich unter CPOP-R und CHOP-R (s. Tabelle 4-91).

Tabelle 4-91: Zusammenfassung der Unerwünschten Ereignisse aus PIX203

	<b>CPOP-R</b> (N = 59)	<b>CHOP-R</b> (N = 63)	<b>Gesamt</b> (N = 122)	<b>RR, KI</b> <b>95%</b>	<b>p-Wert</b>
Patienten mit mind. einem unerwünschten Ereignis	59 (100,0%)	63 (100,0%)	122 (100,0%)	NA	NA
Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (einschl. Tod)	28 (47,5%)	27 (42,9%)	55 (45,1%)	1,11 (0,75, 1,64)	0,716
Patienten mit behandlungsbezogenen unerwünschten Ereignissen	58 (98,3%)	62 (98,4%)	120 (98,4%)	1,00 (0,95, 1,05)	1,000
Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse die Studienteilnahme ab- oder unterbrachen	10 (16,9%)	10 (15,9%)	20 (16,4%)	1,07 (0,48, 2,38)	1,000

Quelle: [31]

Die relevanten kardialen Vorerkrankungen der eingeschlossenen Patienten sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt. Acht Patienten in der CPOP-R-Gruppe und drei Patienten in der CHOP-R-Gruppe wiesen Herzerkrankungen einschließlich koronarer Herzkrankheit (4 vs. 2), Myokardinfarkt (3 vs. 0), kongestive Herzinsuffizienz (1 vs. 0) und Kardiomyopathie (0 vs. 1) und in der Anamnese auf.

Wie in Tabelle 4-92 dargestellt, entwickelten in beiden Behandlungsgruppen Patienten unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse. Die häufigsten kardialen unerwünschten Ereignisse waren eine Verringerung der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF), was zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen war (33,9% vs. 36,5%,  $p=0,850$ ), obwohl LVEF-Verringerung und Erhöhung von kardialem Troponin T schwerere Ausprägungen unter CHOP-R angenommen haben. 18 der 20 Fälle von verringerter LVEF unter CPOP-R waren Grad 1-2 und zwei waren Grad 3-4; unter CHOP-R waren 18 von 23 Fällen verringerter LVEF Grad 1-2 und fünf waren Grad 3-4.

Tabelle 4-92: Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse

<b>Systemorganklasse (SOC)/</b> <b>Preferred Term (PT)</b>	<b>CPOP-R</b> (N=59)	<b>CHOP-R</b> (N=63)	<b>RR, KI</b> <b>95%</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Interesse</b>	24 (40,7%)	26 (41,3%)	0,99 (0,64, 1,51)	1,000
Herzerkrankungen	6 (10,2%)	7 (11,1%)	0,92 (0,33, 2,57)	1,000
<i>Arrhythmie</i>	1 (1,7%)	2 (3,2%)	0,53 (0,05, 5,73)	1,000
<i>Vorhofflimmern</i>	1 (1,7%)	2 (3,2%)	0,53 (0,05, 5,73)	1,000
<i>Tachykardie</i>	1 (1,7%)	2 (3,2%)	0,53 (0,05, 5,73)	1,000

<i>Sinustachykardie</i>	1 (1,7%)	1 (1,6%)	1,07 (0,07,16,69)	1,000
<i>Herzstillstand</i>	1 (1,7%)	0	NA	0,484
<i>Kongestive Herzinsuffizienz</i>	0	1 (1,6%)	NA	1,000
<i>Sinusbradykardie</i>	1 (1,7%)	0	NA	0,484
<i>Supraventrikuläre Tachykardie</i>	0	1 (1,6%)	NA	1,000
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	2 (3,4%)	0	NA	0,232
<i>Lungenstauung</i>	1 (1,7%)	0	NA	0,484
<i>Lungenödem</i>	1 (1,7%)	0	NA	0,484
Untersuchungen	20 (33,9%)	23 (36,5%)	0,93 (0,57, 1,50)	0,850
<i>Verringerte Auswurfraction</i>	20 (33,9%)	23 (36,5%)	0,93 (0,57, 1,50)	0,850

Quelle: [31]

Arrhythmie, Vorhofflimmern und Tachykardie wurden jeweils für 3,2% der Patienten in der CHOP-R-Gruppe berichtet, während dies im CPOP-R-Arm nur bei 1,7% der Patienten zutraf ( $p=1,000$ ).

Insgesamt wurden vier Fälle von Herzinsuffizienz berichtet, alle in der CHOP-R-Gruppe (0% vs. 6,3%;  $p=0,160$ ). Zwei Patienten in der CHOP-R-Behandlungsgruppe entwickelten im Studienverlauf eine kongestive Herzinsuffizienz Grad 3. Einer dieser beiden Fälle ist an die Studiendatenbank berichtet worden und erscheint in der Tabelle, der andere wurde über die Sicherheitsüberwachung erkannt und ist nicht in der Tabelle aufgeführt. Die fortgeführte Berichterstattung sicherheitsrelevanter Informationen nach Datenbankschluss wies zwei weitere Patienten der CHOP-R-Gruppe auf, die eine kongestive Herzinsuffizienz Grad 3 entwickelten. Diese Ereignisse traten 1000 Tage und 245 Tage nach Randomisierung auf.

Ein Patient unter CPOP-R, der signifikante kardiale Vorerkrankungen einschließlich chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und periphere Gefäßerkrankung (PVD) hatte, entwickelte einen Herzstillstand Grad 5 am 18. Tag nach dem ersten und einzigen Behandlungszyklus mit CPOP-R ( $p=0,484$ ).

Die kardialen Symptome wurden bei Studienende sowie zu den Follow-Up-Visiten nach 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 und 24 Monaten aktualisiert.

In der CPOP-R-Behandlungsgruppe entwickelte ein Patient eine neu aufgetretene Kardiomyopathie, die im Laufe des Nachbeobachtungszeitraums abklang. Für keinen der Patienten der CPOP-R-Gruppe wurde eine kongestive Herzinsuffizienz oder koronare Herzerkrankung im Nachbeobachtungszeitraum beobachtet. In der CHOP-R-Gruppe hingegen wurden für vier Patienten neu aufgetretene koronare Herzkrankheit (einer davon erholte sich vollständig im Follow-Up-Zeitraum), für sechs Patienten neu aufgetretene kongestive

Herzinsuffizienz (zwei davon wiederhergestellt) und für einen Patienten eine neu aufgetretene Kardiomyopathie im Laufe des Follow-Ups berichtet.

#### Veränderungen der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF)

In der Gesamtheit der Daten aus der Studiendatenbank zu PIX203 und der Sicherheitsdatenbank liegen Informationen vor, dass 16,9% der Patienten in der CPOP-R-Behandlungsgruppe und 31,7% der Patienten unter CHOP-R einen Abfall der LVEF von mind. 15% vom Ausgangswert, bestimmt per MUGA Scan, aufwies ( $p=0,063$ ). Signifikant mehr Patienten unter CHOP-R wiesen eine LVEF-Verringerung um  $\geq 20\%$  auf (1,7% vs. 17,5%,  $p=0,004$ ), und ebenfalls mehr Patienten entwickelten unter CHOP-R eine Verringerung der LVEF um  $\geq 10\%$  auf  $< 50\%$  (15,3% vs. 7,0%,  $p=0,394$ ).

Tabelle 4-93: Maximale LVEF-Veränderungen unter CPOP-R vs. CHOP-R aus der Studien- und der Sicherheitsdatenbank

Häufigkeit der maximalen Verringerung der LVEF vom Ausgangswert (Safety Population)	CPOP-R (N=59)	CHOP-R (N=63)	RR, KI 95%	p-Wert
Patienten mit mind. einer 15%igen Verringerung der LVEF im Vergleich zum Ausgangswert	10 (16,9%)	20 (31,7%)	0,63 (0,31, 1,26)	0,063
Patienten mit mind. einer 20%igen Verringerung der LVEF im Vergleich zum Ausgangswert	1 (1,7%)	11 (17,5%)	0,12 (0,02, 0,91)	0,004
Patienten mit mind. einer 10%igen Verringerung der LVEF im Vergleich zum Ausgangswert auf $< 50\%$	9 (15,3%)	17 (27,0%)	0,60 (0,29, 1,25)	0,394

Quelle: [31]

Bei Behandlungsende betrug die mediane LVEF, bestimmt mittels MUGA Scan, in beiden Behandlungsgruppen jeweils 59,0%. Der Ausgangswert verringerte sich bis zum Ende der Behandlung demnach um 3,0% unter CPOP-R und um 5,5% unter CHOP-R. Zu jedem Zeitpunkt der Nachbeobachtung (außer zum Zeitpunkt 24 Monate) zeigten sich in den MUGA Scans bei den Patienten, die CPOP-R erhalten hatten, geringere mediane LVEF-Veränderungen, verglichen mit den Patienten unter CHOP-R.

Tabelle 4-94: Zusammenfassung der LVEF-Werte im Studienverlauf in Studie PIX203

	CPOP-R (N=59)	CHOP-R (N=63)
<b>Differenz vom Ausgangswert bis Zyklus 2</b>		
N	19	23
Median (Spannweite)	-2,0 (-15, 10)	-4,0 (-16, 13)
<b>Differenz vom Ausgangswert bis Zyklus 4</b>		
N	20	18
Median (Spannweite)	0,0 (-11, 15)	-5,0 (-15, 10)
<b>Differenz vom Ausgangswert bis Zyklus 6</b>		

N	9	8
Median (Spannweite)	0,0 (-10, 9)	-6,5 (-11, 1)
<b>Differenz vom Ausgangswert bis Behandlungsende</b>		
N	44	36
Median (Spannweite)	-3,0 (-19, 12)	-5,5 (-33, 14)
<b>Differenz vom Ausgangswert bis Follow-Up nach 6 Monaten</b>		
N	24	34
Median (Spannweite)	-2,0 (-20, 12)	-8,0 (-49, 5)
<b>Differenz vom Ausgangswert bis Follow-Up nach 12 Monaten</b>		
N	24	22
Median (Spannweite)	-4,0 (-24, 12)	-8,0 (-29, 19)
<b>Differenz vom Ausgangswert bis Follow-Up nach 24 Monaten</b>		
N	12	18
Median (Spannweite)	-5,0 (-26, 4)	-4,5 (-27, 12)
<b>Differenz vom Ausgangswert bis Follow-Up nach 36 Monaten</b>		
N	14	12
Median (Spannweite)	-0,5 (-23, 7)	-8,5 (-19, 16)

Quelle: [31]

Veränderung des Troponin T

In Tabelle 4-95 sind die CTCAE-Grad-übergreifenden Veränderungen des hochspezifischen biochemischen Markers für die Schädigung von Kardiomyozyten, Troponin T, vom Ausgangswert bis zur jeweils schwersten Ausprägung sowie bis zum Studienende dargestellt. Mehr als 90% der Patienten beider Studienarme hatten normale Ausgangswerte für Troponin T. Davon ausgehend traten bis zum Studienende bei 15 Patienten der CHOP-R-Gruppe und bei drei Patienten der CPOP-R-Behandlungsgruppe (32,6% vs. 7,0%,  $p=0,003$ ) Troponin T-Veränderungen zum einem höheren Toxizitätsgrad auf, und bei 19 Patienten unter CHOP-R verglichen mit vier Patienten unter CPOP-R (34,5% vs. 8,5%,  $p=0,001$ ) war eine Erhöhung um ein oder mehr Toxizitätsgrade in der jeweils schwersten Ausprägung während der Behandlung oder während des Nachbeobachtungszeitraums zu verzeichnen. In der CPOP-R-Gruppe war bei 88,4% der Patienten keine Veränderung des Serum-Troponin T-Wertes zu verzeichnen, was in der CHOP-R-Gruppe nur bei 67,4% der Patienten der Fall war ( $p=0,103$ ). Unter CPOP-R konnte bei zwei Patienten bis zum Studienende sogar eine leichte Verbesserung dieses biochemischen Markers um ein CTCAE-Grad verzeichnet werden, was unter CHOP-R bei keinem Patienten zutraf (4,7% vs. 0%,  $p=0,232$ ).

Tabelle 4-95: Troponin T-Veränderungen in PIX203

	<b>CPOP-R (N=59)</b>	<b>CHOP-R (N=63)</b>	<b>RR, KI 95%</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Toxizitätsgrad (NCI CTCAE) des Ausgangswerts für Troponin T</b>				
Patienten mit Ausgangswerten für Troponin T	52	57		
CTCAE Grad 0	48 (92,3%)	55 (96,5%)	0,93 (0,80, 1,09)	0,456
CTCAE Grad 1	4 (7,7%)	2 (3,5%)	2,14 (0,41, 11,23)	0,428
CTCAE Grad 2	0	0	NA	NA
CTCAE Grad 3	0	0	NA	NA
CTCAE Grad 4	0	0	NA	NA

	<b>CPOP-R (N=59)</b>	<b>CHOP-R (N=63)</b>	<b>RR, KI 95%</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Toxizitätsgrad-übergreifende Veränderungen vom Ausgangswert bis zur schwersten Ausprägung</b>				
Patienten mit Ausgangswerten und weiteren Bestimmungen für Troponin T	47	55		
Keine Veränderung des Toxizitätsgrads	42 (89,4%)	36 (65,5%)	1,25 (0,95, 1,63)	0,132
<b>Verringerung des Toxizitätsgrads (Verbesserung)</b>	1 (2,1%)	0	NA	0,484
Verringerung um 1 Grad	1 (2,1%)	0	NA	0,484
Verringerung um 2 Grade	0	0	NA	NA
Verringerung um 3 Grade	0	0	NA	NA
Verringerung um 4 Grade	0	0	NA	NA
<b>Erhöhung des Toxizitätsgrads (Verschlechterung)</b>	4 (8,5%)	19 (34,5%)	0,22 (0,08, 0,62)	0,001
Erhöhung um 1 Grad	2 (4,3%)	6 (10,9%)	0,36 (0,07, 1,69)	0,275
Erhöhung um 2 Grade	1 (2,1%)	11 (20,0%)	0,10 (0,01, 0,73)	0,004
Erhöhung um 3 Grade	1 (2,1%)	1 (1,8%)	1,07 (0,07,16,69)	1,000
Erhöhung um 4 Grade	0	1 (1,8%)	NA	1,000
<b>Toxizitätsgrad-übergreifende Veränderungen vom Ausgangswert bis Studienende</b>				
Patienten mit Ausgangswerten und Bestimmungen für Troponin T am Studienende	43	46		
Keine Veränderung des Toxizitätsgrads	38 (88,4%)	31 (67,4%)	1,31 (0,96, 1,79)	0,103
<b>Verringerung des Toxizitätsgrads (Verbesserung)</b>	2 (4,7%)	0	NA	0,232
Verringerung um 1 Grad	2 (4,7%)	0	NA	0,232
Verringerung um 2 Grade	0	0	NA	NA
Verringerung um 3 Grade	0	0	NA	NA
Verringerung um 4 Grade	0	0	NA	NA
<b>Erhöhung des Toxizitätsgrads (Verschlechterung)</b>	3 (7,0%)	15 (32,6%)	0,21 (0,07, 0,70)	0,004
Erhöhung um 1 Grad	1 (2,3%)	5 (10,9%)	0,21 (0,03, 1,77)	0,209
Erhöhung um 2 Grade	1 (2,3%)	8 (17,4%)	0,13 (0,02, 1,04)	0,033
Erhöhung um 3 Grade	1 (2,3%)	1 (2,2%)	1,07 (0,07,16,69)	1,000
Erhöhung um 4 Grade	0	1 (2,2%)	NA	1,000

Quelle: [31]

Zusammenfassung der kardialen Sicherheit aus PIX203

Im Rahmen der Studie PIX203 konnten die folgenden Feststellungen bzgl. der kardialen Sicherheit getroffen werden: Die Patienten unter CHOP-R entwickelten häufiger eine potenziell klinisch relevante Verminderung der LVEF. Insgesamt ließ sich für die Patienten

unter CHOP-R eine mit der Anzahl der Behandlungszyklen zunehmende Verringerung der LVEF erkennen, die über den Nachbeobachtungszeitraum fortbestand. Derartige kumulative LVEF-Verringerungen wurden unter CPOP-R nicht beobachtet.

Die Auswertung der vorliegenden Daten in der Studien- und Sicherheitsdatenbank belegten für den CPOP-R-Behandlungsarm ein geringeres Potential für klinisch signifikante Kardiotoxizität verglichen mit der CHOP-R-Behandlungsgruppe. Obwohl eine höhere Anzahl an Patienten der CPOP-R-Behandlungsgruppe vorbestehende koronare Herzerkrankungen (4 vs. 2), vorangegangene Herzinfarkte (3 vs. 0) oder kongestive Herzinsuffizienz (1 vs. 0) aufwiesen, entwickelten vier Patienten unter CHOP-R eine kongestive Herzinsuffizienz Grad 3 im Vergleich zu keinem Patienten unter CPOP-R (0% vs. 6,3%;  $p=0,160$ ). Die Verminderung der LVEF war unter den Patienten der CPOP-R-Behandlungsgruppe deutlich geringer, was sich sowohl in der geringeren Verminderung der LVEF um  $\geq 15\%$  (16,9% vs. 31,7%,  $p=0,063$ ) sowie um  $\geq 10\%$  auf Werte  $< 50\%$  (15,3% vs. 7,0%,  $p=0,394$ ) als auch in der signifikant geringeren Verminderung der LVEF um  $\geq 20\%$  (1,7% vs. 17,5%,  $p=0,004$ ) zeigte.

Die Serumspiegel des hochspezifischen biochemischen Markers für die Schädigung von Kardiomyozyten, Troponin T, korrelierte ebenfalls mit den herzfunktionalen Befunden höherer Raten kongestiver Herzinsuffizienz und stärkerer Verminderung der LVEF bei den Patienten, die CHOP-R erhielten. 15 Patienten unter CHOP-R gegenüber drei Patienten unter CPOP-R hatten Troponin T-Veränderungen hin zu einem höheren CTCAE-Toxizitätsgrad im Verlauf der Behandlung (32,6% vs. 7,0%,  $p=0,003$ ) und bei 19 Patienten unter CHOP-R verglichen mit vier Patienten unter CPOP-R war eine Erhöhung um ein oder mehr Toxizitätsgrade in der jeweils schwersten Ausprägung während der Behandlung oder während des Nachbeobachtungszeitraums zu verzeichnen (34,5% vs. 8,5%,  $p=0,001$ ). In der CPOP-R-Gruppe war bei 88,4% der Patienten keine Veränderung des Serum-Troponin T-Wertes zu verzeichnen, was in der CHOP-R-gruppe nur bei 67,4% der Patienten der Fall war ( $p=0,103$ ).

Insgesamt zeigen die Sicherheitsdaten dieser Studie, dass bei Substitution des Doxorubicins im CHOP-R-Regime durch Pixantron die Kardiotoxizität substanziell reduziert wird.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für (kardiale) unerwünschte Ereignisse in PIX203

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIX301	niedrig	nein	Nicht zutreffend*	nein	nein	niedrig
* vollständige Auswertung durch die Safety Population (umfasst alle Patienten die eine geplante Medikation erhielten, eingeordnet in die jeweilige Behandlungsgruppe) → daher kein Verzerrungspotenzial						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Auch wenn es sich bei der Studie PIX203 um eine offene Studie handelt, ist der Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ wenig verzerrungsanfällig hinsichtlich eines offenen Studiendesigns.

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung erfolgte durch die Safety Population. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.

In der Studie PIX203 ist daher das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ als „niedrig“ zu beurteilen.

#### 4.3.2.3.2 Historischer Vergleich

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Nicht zutreffend, es konnten keine Studien identifiziert werden.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend. Es wurden keine Studien identifiziert.

#### 4.3.2.3.3 Sicherheitsprofil von Pixantron aus der Gegenüberstellung der Fachinformationen

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-97: Operationalisierung der Gegenüberstellung der Fachinformationen

Studie	Operationalisierung
Fachinformationen	Die Fachinformationen der in Deutschland für die Behandlung von Non-Hodgkin Lymphomen zugelassenen Wirkstoffe wurden in der jeweils aktuellen Fassung über <a href="http://www.Fachinfo.de">www.Fachinfo.de</a> bezogen. Die Abschnitte 4.3 Gegenanzeigen, 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, 4.8 Nebenwirkungen sowie 4.9 Überdosierung wurden jeweils manuell und systematisch auf Informationen über zu erwartende Therapieeinschränkungen in Form von Kontraindikationen oder zu berücksichtigende Vor- und Begleitbehandlungen sowie über zu erwartende schwerwiegende Risiken unter der Anwendung durchsucht. Als schwerwiegende Risiken wurden solche Ereignisse eingestuft, für die bei üblichem Verlauf anzunehmen ist, dass mindestens eines der Schwerwiegendheitskriterien (gemäß § 4 Abs. 13 AMG) zutrifft oder für die gemäß der Formulierung in der Fachinformation mit einem schwerwiegenden Verlauf zu rechnen ist. So wurden die unterschiedlichen Ausprägungen der Myelotoxizität prinzipiell als schwerwiegend eingestuft, die gastrointestinalen Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen jedoch grundsätzlich als nicht schwerwiegend angesehen, wenn nicht auf einen besonders schweren Verlauf hingewiesen wurde. Das Tumorlysesyndrom wird in den verschiedenen Fachinformationen oft als tumorspezifisch dargestellt und in diesen Fällen nicht als zu erwartendes schwerwiegendes Risiko aufgenommen; wenn allerdings im Zusammenhang mit einem Tumorlysesyndrom schwerwiegende Komplikationen wie z.B. ein Nierenversagen aufgeführt wurde, wurden beide Ereignisse als schwerwiegende Risiken vermerkt.

Die Gegenüberstellung der Fachinformationen von Pixantron sowie der in Deutschland zugelassenen Wirksubstanzen Bleomycin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Epirubicin, Etoposid, Fludarabin, Ibritumomab-Tiuxetan, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Rituximab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Vindesin vor dem Hintergrund der Therapiebeschränkungen und zu erwartender schwerwiegender Risiken und zur Beurteilung des Sicherheitsprofils von Pixantron erfolgte mit dem folgenden Ergebnis:

#### Kontraindikationen

Aufgrund des antineoplastischen Wirkprinzips sind für nahezu alle benannten Wirkstoffe die folgenden Patientenpopulationen von einer Anwendung ausgeschlossen: [32]

- Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile,
- Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion,
- Patienten mit schweren oder akuten (floriden) Infektionen

Vor dem Hintergrund der schweren Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion wird für zytostatisch und/oder strahlentherapeutisch vorbehandelte Patienten generell auf eine besondere Vorsicht bei der Anwendung hingewiesen – entweder in Form einer Gegenanzeige

(z. B. bei Cyclophosphamid) oder auch in Bezug auf mögliche Wechselwirkungen (z. B. Cytarabin, Bleomycin) und insbesondere im Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ der Fachinformation (z. B. Cyclophosphamid, Ifosfamid, Trofosfamid, Fludarabin).

Der Einsatz der einzelnen Wirkstoffe bei beeinträchtigter Nieren- und Leberfunktion wird unterschiedlich formuliert und meist wird auf eine vorsichtige Anwendung oder eine Dosisreduktion hingewiesen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Patienten mit schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen für eine Chemotherapie grundsätzlich nicht infrage kommen.

Ibritumomab-Tiuxetan ist bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen mit Befall des Zentralnervensystems (ZNS) kontraindiziert.

Die Anwendung der Anthrazykline Doxorubicin und Epirubicin ist bei mit Anthrazyklinen bis zur maximalen kumulativen Dosis vorhertherapierten Patienten kontraindiziert. Diese Substanzen stehen auch für Patienten mit relevanten kardialen Vorschädigungen nicht als Therapieoption zur Verfügung.

Für die Anwendung von Pixantron gelten dieselben Gegenanzeigen wie für die Gesamtheit aller hier betrachteten antineoplastischen Wirkstoffe, darüber hinausgehend werden keine Patientenkollektive von der Pixantron-Behandlung ausgeschlossen. Für Pixantron als Anthrazyklin-verbundene Substanz ist die Beachtung der kumulativen Dosis nicht erforderlich. Pixantron kann auch bei mit Anthrazyklinen bis zur kumulativen Höchstdosis vorbehandelten Patienten oder solchen mit kardialen Vorschädigungen eingesetzt werden.

### Wechselwirkungen

Aufgrund des von allen Wirkstoffe gemeinsamen Wirkprinzips, den Zelltod von sich schnell teilenden Zellen einschl. Tumorzellen herbeizuführen, findet sich in den Fachinformationen nahezu aller zugelassener Wirkstoffe der Hinweis auf eine Arzneimittelinteraktion mit anderen Zytostatika in Hinblick auf eine Verstärkung sowohl der antineoplastischen als auch der toxischen Effekte. Darüber hinaus bestehen prinzipiell Wechselwirkungen mit Impfstoffen, da durch die immunsuppressive Wirkung der Zytostatika die Immunantwort verringert wird bzw. infolge aktiver Impfungen schwere Infektionen eintreten können.

Für Pixantron als Monotherapeutikum ist ein Hinweis auf Wechselwirkungen mit anderen antineoplastischen Wirkstoffen in Bezug auf die Verstärkung der erwünschten und unerwünschten Effekte nicht zutreffend. Für Pixantron wird in diesem Zusammenhang auf das theoretische Risiko einer Arzneimittelwechselwirkung über den CYP1A2- und CYP2C8-Metabolismus (CYP = Cytochrom-P450) sowie in Bezug auf die P-gp/BRCP- und OCT1-Membrantransportproteine hingewiesen, die bisher jedoch nur *in vitro* und nicht *in vivo* beobachtet werden konnten.

### Zu erwartende schwerwiegende Arzneimittelrisiken

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen sind für nahezu alle der zugelassenen Wirkstoffe zu erwarten:

- Myelotoxizität mit Leukopenie, Thrombozytopenie, febrile/Neutropenie, Anämie mit
- Erhöhtem Risiko für lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen bis zu Sepsis und septischem Schock aufgrund verminderter Leukozytenzahlen und/oder
- Erhöhtem Risiko für schwerwiegende Blutungen aufgrund verminderter Thrombozytenzahlen
- Gastrointestinale Toxizität einschl. ulzerativ bedingte gastrointestinale Schäden des Ösophagus, Magens und verschiedener Darmabschnitte bis hin zur Darmnekrose oder –perforation
- Haut- und Schleimhautentzündungen (Mukositis) einschl. Stomatitis
- Reaktivierung vorbestehender oder latenter Hepatitiden
- Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
- Teilweise irreversible Störungen der Spermatogenese und Oogenese
- Zweittumore einschl. myelodysplastischer Veränderungen und akuter Leukämien
- Nach Paravasation Gewebeschädigungen mit Zellulitis und Phlebitiden bis zu schweren Nekrosen

Darüber hinaus weisen die o.g. zugelassenen Wirkstoffe jeweils substanzspezifische Unterschiede in Bezug auf die weitere Toxizität auf:

- Zytostatika-induzierte Kardiotoxizität: schwerwiegende kardiale Nebenwirkungen einschl. EKG-Veränderungen, Arrhythmien, Myokarditiden und Myokardinfarkte, sind für viele der aufgeführten Chemotherapeutika zu erwarten. Ein überdurchschnittlicher kardiotoxischer Effekt ist jedoch bei Anwendung von Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron, Rituximab und Vinblastin zu erwarten. Für Mitoxantron ist wie für die Anthrazykline Doxorubicin und Epirubicin ebenfalls, eine kumulative Höchstdosis zu beachten, deren Erreichen jedoch die entsprechenden Patienten nicht von der weiteren Anwendung mit Mitoxantron ausschließt, sondern lediglich auf ein erhöhtes kardiotoxisches Risiko hinweist. Für Pixantron sind vor allem nach Anthrazyklin-Vorbehandlung ebenfalls schwerwiegende kardiale Risiken zu erwarten, jedoch nicht Myokarditis und Myokardinfarkt. Die Formulierung in der Produktinformation weist im Vergleich zu den zuvor genannten Arzneistoffen insgesamt auf eine deutlich geringere Schwere der kardialen Effekte hin.

Aufgrund der Relevanz für die Nutzenbewertung von Pixantron soll an dieser Stelle gesondert auf die zu erwartenden kardiotoxischen Effekte der „Anthrazykline und verwandte Substanzen“ Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron und Pixantron eingegangen werden.

Für Mitoxantron sind laut Fachinformation von Onkotrone® folgende schwerwiegende Nebenwirkungen zu erwarten [32]: EKG-Veränderungen, verminderte LVEF, Arrhythmie, Atemnot, Herzinsuffizienz (kongestive Kardiomyopathie), Schmerzen in der Brust und Myokardinfarkte [33].

Darüber hinaus weist die Fachinformation von Epi-Teva® für Epirubicin die folgenden schwerwiegenden Risiken aus: Tachykardie, Arrhythmie mit Abflachung der T-Welle und ST-Streckensenkung, im Zusammenhang mit einer kongestiven Herzinsuffizienz zudem Dyspnoe, Ödeme, Lebervergrößerung, Aszites, Lungenödem, Pleuraerguss und Galopprrhythmus sowie ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie, AV-Block und Schenkelblock [34].

In der Fachinformation von Doxorubicin Bendalis® wird zusätzlich auf diese schwerwiegenden Risiken hingewiesen: teilweise lebensbedrohliche Sinus-Arrhythmie und supra-/ventrikuläre Extrasystolen, verlängerte QT-Zeit, akutes Linksherzversagen, Perikarditis, tödliches Perikarditis-Myokarditis-Syndrom sowie irreversible und häufig lebensbedrohliche kardiale Effekte vom Spättyp im Rahmen der kongestiven/dilatativen Kardiomyopathie [35].

Für Pixantron sind laut Fachinformation für Pixuvri® schwerwiegende kardiale Ereignisse einschließlich linksventrikulärer Dysfunktion, kongestiver Herzinsuffizienz mit teilweise tödlichem Ausgang, Schenkelblock, Tachykardie, Arrhythmie, Sinustachykardie oder Bradykardie (insbesondere bei vorausgegangener hoher kumulativer Anthrazyklin-Exposition oder relevanter kardialer Vorerkrankungen) aufgeführt [7; 32].

Im Vergleich mit den zuvor betrachteten Vertretern der pharmakotherapeutischen Gruppe sind unter Pixantron folgende schwerwiegende Risiken nicht zu erwarten:

- Myokardinfarkte,
- Abflachung der T-Welle und ST-Streckensenkung,
- Lebervergrößerung,
- Aszites,
- Lungenödem,
- Galopprrhythmus,
- AV-Block,
- lebensbedrohliche Sinus-Arrhythmie,
- supra-/ventrikuläre Extrasystolen,
- verlängerte QT-Zeit,
- akutes Linksherzversagen,
- Perikarditis,
- tödliches Perikarditis-Myokarditis-Syndrom sowie
- irreversible und häufig lebensbedrohliche kardiale Effekte vom Spättyp im Rahmen der kongestiven/dilatativen Kardiomyopathie.

Für Pixantron ist eine Einhaltung einer kumulativen Höchstdosis nicht erforderlich [7]. Somit kann Pixantron auch unabhängig von der kumulativen Anthrazyklin-Dosis aus früheren Therapieversuchen eingesetzt werden und steht für mehrere aufeinanderfolgende Therapiezyklen nahezu uneingeschränkt zur Verfügung.

Weitere spezifische Toxizitäten finden sich für die zugelassenen Zytostatika in Bezug auf die folgenden Organsysteme:

- **Pulmonale Toxizität:** Für Cyclophosphamid, Methotrexat, Fludarabin, Rituximab und insbesondere für Bleomycin weisen die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen auf ein besonders ausgeprägtes Toxizitätspotenzial in diesem Organ hin. Für Pixantron sind lediglich pulmonale Ereignisse wie Infektionen der Atemwege, Pneumonie, Bronchitis, Pleuraerguss oder Pneumonitis zu erwarten, was eine deutlich geringere pulmonale Toxizität im Vergleich zu den hier genannten Zytostatika abbildet.
- **ZNS-/Neurotoxizität:** In den Fachinformationen der Wirkstoffe Ifosfamid, Methotrexat, Fludarabin, Cytarabin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin und Etoposid wird auf eine überdurchschnittliche Neurotoxizität hingewiesen. Der Fachinformation von Pixantron ist ein nennenswertes neurotoxisches Risikopotenzial nicht zu entnehmen.
- **Hepatotoxizität:** Das Risiko einer Leberschädigung ist bei der Behandlung mit Methotrexat gemäß den Angaben in der Fachinformation deutlich höher als bei den anderen gegenübergestellten Wirkstoffen. Unter Pixantron sind keine per se als schwerwiegend einzustufenden leberbezogenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu erwarten.
- **Uro- und Nephrotoxizität:** Die Alkylanzien Cyclophosphamid, Ifosfamid und Trofosfamid können schwerwiegende Blasenschädigungen verursachen. Unter Pixantron sind keine per se als schwerwiegend einzustufenden nieren- oder blasenbezogenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu erwarten.

Einige Wirksubstanzen weisen zudem spezifische Risiken auf. So besteht für Cytarabin das Risiko eines schwerwiegenden Cytarabin-Syndroms, unter Vinblastin ist eine ototoxische Wirkung bis zur dauerhaften und vollständigen Taubheit zu erwarten, unter Etoposid sind Überempfindlichkeitsreaktionen besonders schwer ausgeprägt und die Anwendung von Rituximab kann zu schweren infusionsbedingten Reaktionen einschl. eines schwerwiegenden Zytokin-Freisetzungssyndroms mit oder ohne Merkmalen eines Tumorlysesyndroms bis zum Nierenversagen führen.

Besonders auffällig war die breite und stark ausgeprägte Toxizität von Methotrexat, die der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen war. Dennoch hat diese Substanz ihre Berechtigung als Therapiealternative des Non-Hodgkin-Lymphoms, da Patienten mit ZNS-Befall mit hochdosiertem oder intrathekal verabreichtem Methotrexat wirksam behandelt werden können.

In der Zusammenfassung der Gegenüberstellung der Fachinformationen ist für Pixantron ein günstiges Sicherheitsprofil abzuleiten. In Bezug auf die pulmonale Toxizität, die neurologische bzw. ZNS-Toxizität, Hepatotoxizität und die Nephro- und Urotoxizität lässt sich bei der Gegenüberstellung der Fachinformationen sogar ein Sicherheitsvorteil von Pixantron gegenüber den anderen Wirkstoffen ableiten. Das kardiale Sicherheitsprofil spielte bei der Entwicklung von Pixantron eine grundlegende Rolle. Die Gegenüberstellung der Fachinformationen legt dar, dass das Risiko kardialer Nebenwirkungen geringer ausgeprägt ist als bei Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron, Rituximab und Vinblastin.

Für Pixantron als Anthrazyklin-verwandte Substanz ist die Beachtung der kumulativen Dosis nicht erforderlich. Pixantron kann auch bei mit Anthrazyklinen bis zur kumulativen Höchstdosis vorbehandelten Patienten oder solchen mit kardialen Vorschädigungen eingesetzt werden.

Da Pixantron als Monotherapeutikum zugelassen ist und auch als solches Einsatz finden wird, ist ein Hinweis auf Wechselwirkungen mit anderen antineoplastischen Wirkstoffen in Bezug auf die Verstärkung der erwünschten und unerwünschten Effekte nicht zutreffend.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Gegenüberstellung der Fachinformationen

Untersuchung	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Fachinformationen	niedrig	Nicht zutreffend*	Nicht zutreffend*	nein	ja	mäßig
* die Fachinformation bildet die mit der Überwachungsbehörde abgestimmte Zusammenfassung des Zulassungsumfangs ab, dem wissenschaftliche Evidenz zu Grunde liegt → daher kein Verzerrungspotenzial						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Fachinformation bildet die mit der Überwachungsbehörde abgestimmte Zusammenfassung des Zulassungsumfangs, dem wissenschaftliche Evidenz zu Grunde liegt ab. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher als niedrig bewertet.

Die Auswertung der in den Fachinformationen enthaltenen Informationen erfolgte systematisch und nach einer vorab definierten Vorgehensweise, weshalb kein Anhaltspunkt für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt. Aufgrund der manuellen Auswertung der Fachinformationen kann jedoch ein gewisses Maß der Verzerrung nicht ausgeschlossen werden, weshalb das Verzerrungspotenzial für die Gegenüberstellung als „mäßig“ beurteilt wird.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.4.2.1, 4.4.2.2 und 4.4.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

##### **4.3.2.4.1 Kardiale Sicherheit von Pixantron – PIX203**

Im Rahmen der Studie PIX203 konnten die folgenden Feststellungen bzgl. der kardialen Sicherheit getroffen werden: Die Patienten unter CHOP-R entwickelten häufiger eine potenziell klinisch relevante Verminderung der LVEF. Insgesamt ließ sich für die Patienten unter CHOP-R eine mit der Anzahl der Behandlungszyklen zunehmende Verringerung der

LVEF erkennen, die über den Nachbeobachtungszeitraum fortbestand. Derartige kumulative LVEF-Verringerungen wurden unter CPOP-R nicht beobachtet.

Die Auswertung der vorliegenden Daten in der Studien- und Sicherheitsdatenbank belegten für den CPOP-R-Behandlungsarm ein geringeres Potential für klinisch signifikante Kardiotoxizität verglichen mit der CHOP-R-Behandlungsgruppe. Obwohl eine höhere Anzahl an Patienten der CPOP-R-Behandlungsgruppe vorbestehende koronare Herzerkrankungen (4 vs. 2), vorangegangene Herzinfarkte (3 vs. 0) oder kongestive Herzinsuffizienz (1 vs. 0) aufwiesen, entwickelten vier Patienten unter CHOP-R eine kongestive Herzinsuffizienz Grad 3 im Vergleich zu keinem Patienten unter CPOP-R (0% vs. 6,3%;  $p=0,160$ ). Die Verminderung der LVEF war unter den Patienten der CPOP-R-Behandlungsgruppe deutlich geringer, was sich sowohl in der geringeren Verminderung der LVEF unter CPOP-R um  $\geq 15\%$  (16,9% vs. 31,7%,  $p=0,063$ ) sowie um  $\geq 10\%$  auf Werte  $< 50\%$  (15,3% vs. 7,0%,  $p=0,394$ ) als auch in der signifikant geringeren Verminderung der LVEF um  $\geq 20\%$  (1,7% vs. 17,5%,  $p=0,004$ ) zeigte.

Die Serumspiegel des hochspezifischen biochemischen Markers für die Schädigung von Kardiomyozyten, Troponin T, korrelierte ebenfalls mit den herzfunktionalen Befunden höherer Raten kongestiver Herzinsuffizienz und stärkerer Verminderung der LVEF bei den Patienten, die CHOP-R erhielten. 15 Patienten unter CHOP-R gegenüber drei Patienten unter CPOP-R hatten Troponin T-Veränderungen hin zu einem höheren CTCAE-Toxizitätsgrad im Verlauf der Behandlung (32,6% vs. 7,0%,  $p=0,003$ ) und bei 19 Patienten unter CHOP-R verglichen mit vier Patienten unter CPOP-R war eine Erhöhung um ein oder mehr Toxizitätsgrade in der jeweils schwersten Ausprägung während der Behandlung oder während des Nachbeobachtungszeitraums zu verzeichnen (34,5% vs. 8,5%,  $p=0,001$ ). Diese Unterschiede waren statistisch signifikant. In der CPOP-R-Gruppe war bei 88,4% der Patienten keine Veränderung des Serum-Troponin T-Wertes zu verzeichnen, was in der CHOP-R-Gruppe nur bei 67,4% der Patienten der Fall war ( $p=0,103$ ).

Insgesamt zeigen die Sicherheitsdaten dieser Studie, dass bei Substitution des Doxorubicins im CHOP-R-Regime durch Pixantron die Kardiotoxizität substantiell reduziert wird.

#### 4.3.2.4.2 Historischer Vergleich

Ein direkter Vergleich mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie war nicht für alle vom G-BA genannten Wirkstoffe möglich, so dass prinzipiell auch ein indirekter Vergleich herangezogen werden müsste, jedoch existieren keine publizierten Daten für die Patientenpopulation im zu bewertenden Anwendungsgebiet, die einen indirekten Vergleich ermöglicht hätten, so dass auch ein indirekter Vergleich nicht möglich war, da die Datenlage dies nicht ermöglichte (s. Abschnitt 4.2.5.6). Somit wurde wie vom G-BA angeraten, der Versuch unternommen einen historischen Vergleich durchzuführen. Um einen historischen Vergleich gemäß Beratungsgespräch durchzuführen, wurde eine separate systematische Literaturrecherche durchgeführt, um Studien und Übersichtsarbeiten zu identifizieren, die Daten für das Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit mehrfach

rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL, die mit dritt oder viert Linien Therapie mit den Wirkstoffen Bleomycin, Cyclophosphamid, Etoposid, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Rituximab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin oder Vindesin als Monotherapie oder als Kombination behandelt wurden“, zu identifizieren. Allerdings konnte in dem Volltextscreening keine Publikation gefunden werden, die als relevant für die Fragestellung des Dossiers eingestuft wurde, identifiziert werden. Somit konnte auch kein historischer Vergleich durchgeführt werden (s. Abschnitt 4.3.2.3).

Pixantron verfügt als der erste zugelassene Wirkstoff speziell für die Patientengruppe mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL über wissenschaftlich fundierte Daten, die auch zur einzigen spezifischen Zulassung in dieser Indikation geführt haben.

#### 4.3.2.4.3 Gegenüberstellung der Fachinformationen

Für Pixantron ist aus der Gegenüberstellung der Fachinformationen von Bleomycin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Epirubicin, Etoposid, Fludarabin, Ibritumomab-Tiuxetan, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Pixantron, Rituximab, Trofosfamid, Vonblastin, Vincristin und Vindesin ein günstiges Sicherheitsprofil abzuleiten. In Bezug auf die pulmonale Toxizität, die neurologische bzw. ZNS-Toxizität, Hepatotoxizität und die Nephro- und Urotoxizität lässt sich sogar ein deutlicher Sicherheitsvorteil von Pixantron gegenüber den anderen Wirkstoffen erkennen.

Das kardiale Sicherheitsprofil spielte bei der Entwicklung von Pixantron eine grundlegende Rolle. Die Gegenüberstellung der Fachinformationen legt dar, dass das Risiko kardialer Nebenwirkungen geringer ausgeprägt ist als bei Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron, Rituximab und Vinblastin. Im Vergleich mit den Vertretern der pharmakotherapeutischen Gruppe, Doxorubicin, Epirubicin und Mitoxantron, sind unter Pixantron folgende schwerwiegende Risiken nicht zu erwarten:

- Myokardinfarkte,
- Abflachung der T-Welle und ST-Streckensenkung,
- Lebervergrößerung,
- Aszites,
- Lungenödem,
- Galopprrhythmus,
- AV-Block,
- lebensbedrohliche Sinus-Arrhythmie,
- supra-/ventrikuläre Extrasystolen,
- verlängerte QT-Zeit,
- akutes Linksherzversagen,
- Perikarditis,
- tödliches Perikarditis-Myokarditis-Syndrom sowie

- irreversible und häufig lebensbedrohliche kardiale Effekte vom Spättyp im Rahmen der kongestiven/dilatativen Kardiomyopathie.

Für Pixantron als Anthrazyklin-verwandte Substanz ist die Beachtung der kumulativen Dosis nicht erforderlich. Pixantron kann auch bei Patienten verabreicht werden, die mit Anthrazyklinen bis zur kumulativen Höchstdosis vorbehandelt sind oder kardiale Vorschädigungen aufweisen.

Für die Anwendung von Pixantron gelten dieselben Gegenanzeigen wie für nahezu alle hier betrachteten antineoplastischen Wirkstoffe, darüber hinausgehend werden keine Patientengruppen von der Pixantron-Behandlung ausgeschlossen.

Aufgrund des von allen benannten Wirkstoffen gemeinsamen Wirkprinzips, den Zelltod von sich schnell teilenden Zellen einschließlich Tumorzellen herbeizuführen, findet sich in den Fachinformationen vieler der betrachteten Wirkstoffe der Hinweis auf eine Arzneimittelinteraktion mit anderen Zytostatika in Hinblick auf eine Verstärkung sowohl der antineoplastischen als auch der toxischen Effekte. Da Pixantron als Monotherapie eingesetzt wird, ist ein Hinweis auf Wechselwirkungen mit anderen antineoplastischen Wirkstoffen in Bezug auf die Verstärkung der erwünschten und unerwünschten Effekte nicht zutreffend.

#### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.4.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

##### **4.4.1.1 RCT des pharmazeutischen Unternehmers – PIX301**

###### *Beurteilung Studienebene*

Die in die Nutzenbewertung für Pixantron eingeschlossene Studie PIX301 ist eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Studie entspricht der Evidenzstufe Ib (Verfahrensordnung des G-BA, 2. Kapitel: Bewertung medizinischer Methoden, § 11 Abs. 3) [2; 3].

Die Studie führte einen direkten Vergleich zwischen Pixantron und anderen Monotherapien (Physician's Choice) bei Patienten mit aggressivem, rezidivierten, refraktären NHL. Für die Studie PIX301 wurden 140 Patienten randomisiert und in zwei Behandlungsgruppen zu je 70 Patienten aufgeteilt. Die Behandlungsgruppen waren bezüglich geographischer Herkunft, histologischen Merkmalen, Ann Arbor Staging, IPI Score, Anzahl zuvor erhaltener Chemotherapien, Ansprechen auf die zuletzt erhaltene Chemotherapie, Stammzelltherapie

und Status der Rezidive oder refraktärer Tumore ähnlich strukturiert. Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde in der Beratung beim Gemeinsamen Bundesausschuss am 27.09.2012, als diejenige patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, bestätigt, die insbesondere folgende Substanzen enthält: Bleomycin, Cyclophosphamid, Etoposid, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Rituximab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin oder Vindesin [1]. Somit schloss die PIX301 Studie Substanzen der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ein (Mitoxantron, Etoposid, Ifosfamid, Rituximab (MEIR)).

Aufgrund des konsequent umgesetzten Studiendesigns und der umfassenden und transparenten Auswertung und Berichterstattung ist das Verzerrungspotential von PIX301 auf Studienebene als „niedrig“ zu bewerten.

### *Beurteilung Endpunkte*

In der Studie wurden patientenrelevante Endpunkte untersucht. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Analyse der Endpunkte wurde ebenfalls mit „niedrig“ beurteilt, da die Umsetzung des ITT-Prinzips adäquat war und Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht vorlagen. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte waren für die untersuchten Endpunkte nicht vorhanden. In Bezug auf das niedrige Verzerrungspotenzial haben die in dieser Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte (Gesamtüberleben (OS), vollständiges Tumoransprechen analysiert als CR/CRu sowie das Progressionsfreie Überleben (PFS) sowie unerwünschte Ereignisse) eine hohe Aussagekraft und legitimieren die Beanspruchung eines Hinweises. Der Endpunkt CR wird weiterhin in dieser Nutzenbewertung als Surrogat für das Gesamtüberleben herangezogen (s. 4.5.4). Die Metaanalyse, die zur Surrogatvalidierung herangezogen wurde, wird aufgrund der Methodik und der Tatsache, dass nur diese Validierungsstudie vorliegt, als Validierungsstudie mit mäßiger Aussagesicherheit eingestuft. CR erfüllt aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers die Kriterien eines Surrogatendpunktes für OS in Rahmen der Indikation des aggressiven NHL in Bezug auf Aussagesicherheit und Grad der Korrelation (Effekt) und somit lässt sich mit dem Surrogatendpunkt CR eine Aussage zum patientenrelevanten Endpunkt Mortalität mittels der Größe des Effekts treffen. Die Nachweise und deren Aussagekraft legitimieren die Beanspruchung eines Anhaltendes für CR als Surrogatendpunkt für OS für Pixantron im Anwendungsgebiet „Monotherapie für erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidiertem oder therapierefraktärem aggressiven B-Zell-NHL“.

Eine statistisch signifikante Verbesserung der CR/CRu Raten, verglichen mit konventioneller Monotherapie, wurde bei den Patienten der ITT-Population mit rezidierten, refraktären NHL beobachtet, die Pixantron als Monotherapie erhielten. Ebenso konnte eine signifikante Verbesserung des vollständigen Tumoransprechens bei der Zulassungspopulation sowie einem Vergleich zwischen Pixantronpatienten mit aggressiven B-Zell-NHL, die in dritter und vierter Therapielinie behandelt wurden versus der MEIR-Vergleichsgruppe beobachtet werden.

Das progressionsfreie Überleben war ebenfalls signifikant erhöht in der Pixantrongruppe. Dies gilt sowohl für die Betrachtung der ITT- und der Zulassungspopulation wie auch der Teilpopulation „Patienten mit aggressivem B-Zell-NHL in dritter und vierter Therapielinie“ mit MEIR als Vergleichsgruppe.

Die in der Studie PIX301 gewonnenen Sicherheitsdaten zeigen, dass in der Zulassungspopulation insgesamt die Rate der UEs, schwerwiegender UEs sowie die Zahl der UEs, die zum Abbruch der Studienteilnahme führten, in beiden Behandlungsarmen vergleichbar waren. Die Neutropenie und Leukopenie sind die einzigen UEs „Grad  $\geq 3$ “, die unter Pixantron signifikant häufiger auftreten als im Vergleichsarm (Cave: Möglichkeit des reporting bias).

Die zu Beginn der Studie geplante Fallzahl von 320 Patienten (160 in jeder Gruppe) war genügend groß, um auch den Parameter OS zu evaluieren. Jedoch konnten im Verlauf der Studie nicht die geplanten 320 Patienten eingeschlossen werden. Trotz Aktivierung von 189 Studienzentren weltweit konnten nach 45 Monaten (Juni 2004 - März 2008) nur 140 Patienten eingeschlossen werden und die Rekrutierung wurde beendet. [9] Somit hatte die aus der geringeren Fallzahl von Patienten in der Studie resultierende Datenmenge möglicherweise nicht mehr genügend Teststärke um einen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebenskurven festzustellen. Dennoch ist ein Trend zugunsten der Pixantronbehandlung deutlich erkennbar. Dieser lässt sich sowohl für die Zulassungspopulation zeigen, bei der die Pixantronpatienten im Median 6,1 Monate länger lebten als die Vergleichsgruppe wie auch für gesamte ITT-Population und die Teilpopulation der Patienten mit aggressiven B-Zell NHL, die Pixantron in 3. oder 4. Therapielinie erhielt gegenüber der MEIR-Vergleichsgruppe.

### *Gesamtbetrachtung*

Verzerrungen auf Studien- und Endpunktebene können mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Die Studie und ihre Ergebnisse wurden in der peer-reviewed Fachzeitschrift Lancet Oncology im Jahr 2012 veröffentlicht. Die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen der Studie PIX301 ist zusammenfassend als sehr hoch anzusehen. Im Rahmen einer Nutzenbewertung ist in der Regel die Mindestanforderung für Aussagen eines Hinweises, dass wenigstens eine durchgeführte Studie mit hoher Ergebnissicherheit und statistisch signifikantem Effekt vorliegt [8]. Die für Pixantron betrachtete klinische Studie PIX301 erfüllt die genannten Kriterien auf Studien- und Endpunktebene ausnahmslos und genügt deshalb den Anforderungen für einen Hinweis.

Die Nachweise und deren Aussagekraft legitimieren somit die Beanspruchung eines Hinweises für einen Zusatznutzen für Pixantron im Anwendungsgebiet „Monotherapie für erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidiertem oder therapierefraktärem aggressivem B-Zell-NHL“.

#### 4.4.1.2 RCT des pharmazeutischen Unternehmers – PIX203

##### *Beurteilung Studienebene*

Die in die weiteren Untersuchungen zur Nutzenbewertung für Pixantron eingeschlossene Studie PIX203 ist eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Studie entspricht der Evidenzstufe Ib (Verfahrensordnung des G-BA, 2. Kapitel: Bewertung medizinischer Methoden, § 11 Abs. 3) [2; 3].

Die Studie führte einen direkten Vergleich zwischen Pixantron kombiniert mit Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison und Rituximab (CPOP-R) und Doxorubicin kombiniert mit Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison und Rituximab (CHOP-R) bei unbehandelten Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL). Für die Studie PIX203 wurden 124 Patienten randomisiert und in zwei Behandlungsgruppen zu 61 bzw. 63 aufgeteilt. Die Behandlungsgruppen waren ähnlich strukturiert bezüglich histologischen Merkmalen, Ann Arbor Staging und IPI Score.

Aufgrund des konsequent umgesetzten Studiendesigns und der umfassenden und transparenten Auswertung und Berichterstattung der Studie, ist das Verzerrungspotential von PIX203 auf Studienebene als „niedrig“ zu bewerten.

##### *Beurteilung Endpunkte*

In der Studie wurden patientenrelevante Endpunkte untersucht. Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials hat der hier betrachtete sekundäre Endpunkt der unerwünschten Ereignisse eine hohe Aussagekraft.

In Bezug auf die betrachteten kardialen unerwünschten Ereignisse traten unter Pixantron, gegeben als CPOP-R, gegenüber Doxorubicin, gegeben als CHOP-R, signifikant weniger Fälle einer Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) um  $\geq 20\%$  auf, und auch die Verschlechterung des Troponin T-Wertes, ein hochspezifischer biochemischer Marker für die Schädigung von Kardiomyozyten, hin zu einem höheren CTCAE-Grad war in der CPOP-R-Gruppe gegenüber CHOP-R signifikant geringer. Eine kumulative und anhaltende Verminderung der LVEF war unter CPOP-R im Vergleich zu CHOP-R nicht zu identifizieren.

##### *Gesamtbetrachtung*

Verzerrungen auf Studien- und Endpunktebene können mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen der Studie PIX203 ist zusammenfassend als sehr hoch anzusehen. Im Rahmen einer Nutzenbewertung ist in der Regel die Mindestanforderung für Aussagen eines Hinweises, dass wenigstens eine durchgeführte Studie mit hoher Ergebnissicherheit und statistisch signifikantem Effekt vorliegt [8]. Die für die Nutzenbewertung von Pixantron betrachtete klinische Studie PIX203 erfüllt die genannten Kriterien ausnahmslos und ergänzt somit den aus der Studie PIX301

gewonnen Hinweis auf einen Zusatznutzen in Bezug auf die kardiale Sicherheit von Pixantron.

#### **4.4.1.3 Historischer Vergleich**

Um einen historischen Vergleich gemäß Beratungsgespräch durchzuführen, wurde eine separate systematische Literaturrecherche durchgeführt, um Studien und Übersichtsarbeiten zu identifizieren, die Daten für das Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL, die mit dritt oder viertlinientherapie mit den Wirkstoffen Bleomycin, Cyclophosphamid, Etoposid, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Rituximab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin oder Vindesin als Monotherapie oder als Kombination behandelt wurden“ enthielten. Allerdings konnte in dem Volltextscreening keine Publikation gefunden werden, die als relevant für die Fragestellung des Dossiers eingestuft wurde, identifiziert werden. Somit konnte auch kein historischer Vergleich durchgeführt werden (s. Abschnitt 4.3.2.3).

Pixantron verfügt als erster zugelassener Wirkstoff speziell für die Patientengruppe mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL wissenschaftlich fundierte Daten, die auch zur einzigen spezifischen Zulassung in dieser Indikation geführt haben.

#### **4.4.1.4 Gegenüberstellung der Fachinformationen**

##### *Beurteilung Studienebene*

Die Gegenüberstellung der Fachinformationen und Auswertung der zu erwartenden schwerwiegenden Risiken anhand vordefinierter Kriterien entspricht der Evidenzstufe IV (Verfahrensordnung des G-BA, 2. Kapitel: Bewertung medizinischer Methoden, § 11 Abs. 3) [2; 3].

Die Fachinformation bildet die mit der Überwachungsbehörde abgestimmte Zusammenfassung des Zulassungsumfangs des jeweiligen Arzneimittels ab. Grundlage der Zulassungserteilung sind i.d.R. randomisierte klinische Studien der Evidenzstufe Ib. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Gegenüberstellung der Fachinformationen daher als „niedrig“ bewertet.

##### *Beurteilung Endpunkte*

Die Auswertung der in den Fachinformationen enthaltenen Informationen hinsichtlich Therapiebeschränkungen und zu erwartender schwerwiegender Risiken erfolgte systematisch und nach einer vorab definierten Vorgehensweise, weshalb kein Anhaltspunkt für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt. Aufgrund der manuellen Auswertung der Fachinformationen kann jedoch ein gewisses Maß der Verzerrung nicht ausgeschlossen

werden, weshalb das Verzerrungspotenzial für die Gegenüberstellung als „mäßig“ beurteilt wird.

In der Zusammenfassung der Gegenüberstellung der Fachinformationen ist für Pixantron ein günstiges Sicherheitsprofil abzuleiten. In Bezug auf die pulmonale Toxizität, die neurologische bzw. ZNS-Toxizität, Hepatotoxizität und die Nephro- und Urotoxizität lässt sich bei der Gegenüberstellung der Fachinformationen sogar ein Sicherheitsvorteil von Pixantron gegenüber den anderen Wirkstoffen ableiten. Die Gegenüberstellung der Fachinformationen legt dar, dass das Risiko kardialer Nebenwirkungen geringer ausgeprägt ist als bei Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron, Rituximab und Vinblastin.

Für Pixantron als Anthrazyklin-verwandte Substanz ist die Beachtung der kumulativen Dosis nicht erforderlich. Pixantron kann auch bei mit Anthrazyklinen bis zur kumulativen Höchstdosis vorbehandelten Patienten oder solchen mit kardialen Vorschädigungen eingesetzt werden.

Da Pixantron als Monotherapeutikum zugelassen ist und auch als solches Einsatz finden wird, ist ein Hinweis auf Wechselwirkungen mit anderen antineoplastischen Wirkstoffen in Bezug auf die Verstärkung der erwünschten und unerwünschten Effekte nicht zutreffend.

#### *Gesamtbetrachtung*

Verzerrungen auf Studienebene können mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, während auf Endpunktebene aufgrund der manuellen Auswertung der Fachinformationen trotz der vordefinierten Kriterien eine Verzerrung nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen der Gegenüberstellung der Fachinformationen ist zusammenfassend als hoch anzusehen. Diese weitere Untersuchung bietet einen Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen in Bezug auf die Anwendungssicherheit von Pixantron.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.4.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Das „mehrfach rezidierte oder therapierefraktäre aggressive B-Zell-NHL“ ist eine Erkrankung, die trotz der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie schnell zum Tode führt. 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 [36]. Es besteht also ein großer therapeutischer Bedarf nach besseren Therapieoptionen.

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 rezidierten oder refraktären B-Zell-NHL. Pixantron deckt einen erheblichen therapeutischen Bedarf für Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL durch eine erhebliche Verbesserung des vollständigen Tumoransprechens und des progressionsfreien Überlebens sowie der wahrscheinlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Die Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen zur Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels Pixantron basieren auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie PIX301. Diese ist eine randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie bei Patienten mit mehrfach rezidiertem oder refraktärem aggressivem NHL. In dieser Studie wird Pixantron mit verschiedenen Wirkstoffen nach individueller Entscheidung des behandelnden Arztes („Physician’s Choice“), jeweils als Monotherapie verabreicht, verglichen.

Wie in Abschnitt 4.4.1 dargelegt, legitimieren die Nachweise und deren Aussagekraft die Beanspruchung eines Zusatznutzens mit der Wahrscheinlichkeit auf einen Hinweis für den Wirkstoff Pixantron im Anwendungsgebiet „Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidiertem oder therapierefraktärem aggressivem B-Zell-NHL“. Die Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene lässt sich als „hohe Ergebnissicherheit“ zusammenfassen.

Die Ergebnisse der Studie PIX301 betrachten patientenrelevante Endpunkte, die den Nutzen der Behandlung mit Pixantron aufzeigen. Als „patientenrelevant“ gilt in diesem Zusammenhang, wie ein Patient sich fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt [37].

Weiterhin wurden für die Nutzenbewertung von Pixantron weitere Untersuchungen einbezogen. Die randomisierte, kontrollierte Phase II Studie PIX203 wurde in Bezug auf Kardiotoxizität gegenüber Doxorubicin ausgewertet und eine Gegenüberstellung der Fachinformationen aller einbezogenen Vergleichstherapien wurde in Hinblick auf Therapiebeschränkungen und zu erwartende schwerwiegende Risiken vorgenommen.

#### *Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens*

Bei der Auswertung der Studie PIX301 bezüglich der Zulassungspopulation, welche zur Nutzenbewertung herangezogen wird, zeigte sich für das Gesamtüberleben ein Vorteil zugunsten von Pixantron gegenüber den Vergleichstherapien, der jedoch nicht statistisch signifikant war. Der mediane Überlebensvorteil für Patienten unter Pixantron in der Zulassungspopulation betrug 6,1 Monate; 13,9 Monate (95% KI 7,1; 23,1) bei Pixantron vs. 7,8 Monate (95% KI 6,1; 16,9) im Vergleichsarm ( $p=0,275$ ). Die Hazard Ratio betrug 0,76 (95% KI 0,47; 1,24). Das 24-Monatsüberleben betrug unter Pixantron 35% (95% KI 21%, 49%) und im Vergleichsarm 25% (95% KI 12%, 38%). Trotz Aktivierung von 189 Studienzentren weltweit konnten nach 45 Monaten (Juni 2004 - März 2008) im Verlauf der Studie nicht die geplanten 320 Patienten eingeschlossen werden. Die Rekrutierung wurde bei 140 eingeschlossenen Patienten beendet [9]. Somit hatte die aus der geringeren Fallzahl von Patienten in der Studie resultierende Datenmenge möglicherweise nicht mehr genügend Teststärke um einen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebenskurven festzustellen. Aus diesem Grund wird zur Nutzenbewertung neben den OS-Daten auch der Surrogatparameter CR für OS in der Bewertung herangezogen. Die Surrogatanalyse zeigt, dass CR/CRu als valider Surrogatparameter für OS angesehen werden kann und bestätigt, dass eine Verbesserung der CR/CRu mit einer Verbesserung des OS einhergeht, womit die PIX301 Studie einen weiteren Nachweis für den Zusatznutzen bzgl. OS darstellt. In der Validierungsstudie ging eine Verbesserung um 10% bei der CR mit einer  $6,5\% \pm 2,1\%$ igen Verbesserung des 3-Jahres-OS einher. Die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten von diesem Zusatznutzen profitieren, ist aufgrund des Nachweises durch den Surrogatparameter mäßig (*Anhaltspunkt*). Das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) ist aufgrund der Datenlage als *nicht quantifizierbar* anzusehen.

Für die Zulassungspopulation zeigte sich unter Pixantronbehandlung eine signifikante Verbesserung bezüglich des primären Endpunktes der PIX301 Studie Endpunktes CR/CRu. Die Analyse zum Ende der Studie in der Zulassungspopulation zeigte, dass die CR/CRu-Raten bei 28,0% (14/50; 95% KI 16,2%; 42,5%) der Patienten in der Pixantrongruppe verglichen mit 4,1% (2/49; 95% KI 0,5%; 14,0%) in der Vergleichsgruppe betragen ( $p=0,002$ ). Es erreichten neun Patienten unter Pixantron und keiner im Vergleichsarm eine CR. Diese Beobachtung war statistisch signifikant ( $p=0,003$ ). Alle diese Patienten verbesserten das Tumorsprechen ohne zusätzliche NHL-Therapie. Die Wahrscheinlichkeit,

dass Patienten von diesem Zusatznutzen profitieren, ist hoch und legitimiert die Beanspruchung eines Hinweises. Die zu jedem Zeitpunkt optimale Behandlung und Anpassung der Therapie an den Verlauf der Erkrankung, bei der CR/CRu ein entscheidenden Rolle spielt, zu jedem Zeitpunkt sind als unmittelbar patientenrelevant anzusehen, jedoch ist das Ausmaß der signifikanten Verbesserung nicht unmittelbar als Effekt auf die Morbidität quantifizierbar, so dass hier von einem Anhaltspunkt und nicht von einem Hinweis ausgegangen werden muss. Daher ist das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt CR/CRu aufgrund der Datenlage als *nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt)* angesehen.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Analyse des Endpunktes PFS wurde mit „niedrig“ beurteilt. Der Endpunkt PFS wurde mittels Hazard Ratio und medianes Überleben ausgewertet. PFS analysiert als Hazard Ratio betrug 0,50 (95% KI 0,32; 0,78) zugunsten der Pixantrongruppe in der Zulassungspopulation. Die Behandlung mit Pixantron war assoziiert mit einem signifikanten Anstieg des PFS auf 5,8 Monate (95% KI 3,3; 7,1) in der Pixantrongruppe verglichen mit 2,8 Monaten (95% KI 1,8; 3,9) in der Vergleichsgruppe ( $p=0,002$ ). Die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten von diesem Zusatznutzen profitieren, ist hoch und legitimiert die Beanspruchung eines Hinweises. PFS ist ein wichtiger Entscheidungsparameter und Index für den Krankheitsverlauf, so dass PFS zu jedem Zeitpunkt als unmittelbar patientenrelevant anzusehen ist, jedoch ist das Ausmaß der signifikanten PFS Verbesserung nicht unmittelbar als Effekt der progressionsfreien Zeit auf die Morbidität darstellbar, so dass hier von einem Anhaltspunkt und nicht von einem Hinweis ausgegangen werden muss. Daher ist das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt PFS aufgrund der Datenlage als *nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt)* angesehen.

Da der direkte Vergleich mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie nur teilweise möglich ist, wäre die Einbeziehung eines indirekten oder historischen Vergleiches zur Bewertung angebracht gewesen. Jedoch gab es keine publizierten Daten, die dies ermöglicht hätten.

Das Arzneimittel Pixantron mit einer wöchentlichen Dosierung von  $50\text{mg}/\text{m}^2$  an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage Zyklus wurde bei Patienten mit fortgeschrittenem, aggressivem NHL angemessen toleriert [9, Abschnitt 12.8].

In Hinblick auf den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ wurde das Verzerrungspotenzial auf der Ebene der randomisierten, kontrollierten Studie PIX301 als „niedrig“ bewertet.

In der Zulassungspopulation traten unter Pixantron etwas mehr UEs Grad  $\geq 3$  als im Vergleichsarm auf (77,6% vs. 57,4%;  $p=0,049$ ; RR 1,35; 95% KI 1,01; 1,80), mit mehr Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (61,2% vs. 38,3%;  $p=0,041$ ; RR 1,60; 95% KI 1,04; 2,45). Dem Studienprotokoll zufolge wurden alle Pixantron-Patienten wöchentlichen Blutuntersuchungen unterzogen, im Vergleichsarm fand das bei 31% der Patienten nur einmal pro Zyklus statt, weshalb ein Reporting Bias zulasten von Pixantron ursächlich möglich scheint. [9]

Insgesamt wurde für Pixantron gegenüber der Vergleichsgruppe ein ähnliches Sicherheitsprofil belegt. Aus dieser Studie ist *weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen* gegenüber den Therapieoptionen gemäß G-BA ableitbar. Die Wahrscheinlichkeit dafür ist hoch (*Hinweis*).

In Hinblick auf den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ wurde das Verzerrungspotenzial auf der Ebene der randomisierten, kontrollierten Studie PIX203 als „niedrig“ bewertet.

Im Rahmen der Studie PIX203 wurde für den CPOP-R-Behandlungsarm ein geringeres Potential für klinisch signifikante Kardiotoxizität verglichen mit der CHOP-R-Behandlungsgruppe. Derartige belegt. Die Verminderung der LVEF war unter den Patienten der CPOP-R-Behandlungsgruppe deutlich geringer, was sich sowohl in der geringeren Verminderung der LVEF um  $\geq 15\%$  (16,9% vs. 31,7%,  $p=0,063$ ) sowie um  $\geq 10\%$  auf Werte  $< 50\%$  (15,3% vs. 7,0%,  $p=0,394$ ) als auch in der signifikant geringeren Verminderung der LVEF um  $\geq 20\%$  (1,7% vs. 17,5%,  $p=0,004$ ) zeigte. Eine kumulative LVEF-Verringerung wurde unter CPOP-R im Gegensatz zu CHOP-R nicht beobachtet. Insgesamt entwickelten vier Patienten unter CHOP-R eine kongestive Herzinsuffizienz Grad 3 im Vergleich zu keinem Patienten unter CPOP-R (0% vs. 6,3%;  $p=0,160$ ). Der Serumspiegel des hochspezifischen biochemischen Markers für die Schädigung von Kardiomyozyten, Troponin T, verschob sich bei 15 Patienten unter CHOP-R gegenüber drei Patienten unter CPOP-R hin zu einem höheren CTCAE-Toxizitätsgrad im Verlauf der Behandlung (32,6% vs. 7,0%,  $p=0,003$ ) und bei 19 Patienten unter CHOP-R verglichen mit vier Patienten unter CPOP-R war eine Erhöhung um ein oder mehr Toxizitätsgrade in der jeweils schwersten Ausprägung zu verzeichnen (34,5% vs. 8,5%,  $p=0,001$ ). In der CPOP-R-Gruppe war bei 88,4% der Patienten keine Veränderung des Serum-Troponin T-Wertes zu verzeichnen, was in der CHOP-R-Gruppe nur bei 67,4% der Patienten der Fall war ( $p=0,103$ ). [31]

Die Beurteilung der Anwendungssicherheit aus der Gegenüberstellung der Fachinformationen birgt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial, jedoch kann auf Endpunktebene aufgrund der manuellen Auswertung auch bei Einhaltung vorab definierter Auswertungskriterien ein gewisses Maß an Verzerrung nicht ausgeschlossen werden, weshalb das Verzerrungspotenzial für diese weitere Untersuchung als „mäßig“ bewertet wird. Aus der Zusammenfassung der ausführlich in Abschnitt 4.3.1.3.7 dargestellten Daten aus der Zulassungsstudie PIX301 zum Sicherheitsprofil von Pixantron [9] sowie aus der Betrachtung der kardialen unerwünschten Ereignisse aus der Phase-II-Studie PIX203 [31] und der Gegenüberstellung der Fachinformationen [32] ist für Pixantron ein günstiges Sicherheitsprofil bei im Vergleich zu Doxorubicin geringerer Kardiotoxizität abzuleiten. In Bezug auf die pulmonale Toxizität, die neurologische bzw. ZNS-Toxizität, Hepatotoxizität und die Nephro- und Urotoxizität lässt sich aus der Gegenüberstellung der Fachinformationen sogar ein Sicherheitsvorteil von Pixantron gegenüber den anderen Wirkstoffen ableiten.

Die Gegenüberstellung der Fachinformationen von Pixantron und den anderen zugelassenen Wirkstoffen legt dar, dass das Risiko kardialer Nebenwirkungen geringer ausgeprägt ist als

bei Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron, Rituximab und Vinblastin. Im Vergleich mit den Vertretern der pharmakotherapeutischen Gruppe, Doxorubicin, Epirubicin und Mitoxantron, sind unter Pixantron folgende schwerwiegende Risiken nicht zu erwarten:

- Myokardinfarkte,
- Abflachung der T-Welle und ST-Streckensenkung,
- Lebervergrößerung,
- Aszites,
- Lungenödem,
- Galopprrhythmus,
- AV-Block,
- lebensbedrohliche Sinus-Arrhythmie,
- supra-/ventrikuläre Extrasystolen,
- verlängerte QT-Zeit,
- akutes Linksherzversagen,
- Perikarditis,
- tödliches Perikarditis-Myokarditis-Syndrom sowie
- irreversible und häufig lebensbedrohliche kardiale Effekte vom Spättyp im Rahmen der kongestiven/dilatativen Kardiomyopathie.

Für Pixantron als Anthrazyklin-verwandte Substanz ist die Beachtung der kumulativen Dosis nicht erforderlich. Dieser neuartige Wirkstoff kann auch bei Patienten eingesetzt werden, die bereits mit Anthrazyklinen bis zur maximalen Gesamtdosis vortherapiert worden sind und/oder kardiale Vorerkrankungen aufweisen. Somit ist auch die Verwendung von Pixantron im Rahmen mehrerer aufeinanderfolgender Therapiezyklen weitestgehend uneingeschränkt möglich.

Pixantron ist für die Anwendung bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidiertem oder therapierefraktärem aggressiven B-Zell-NHL in Monotherapie zugelassen. Es ist allgemein anerkannt, dass das Schadensrisiko als Kombination aus der Eintrittswahrscheinlichkeit und des Schadensausmaßes definiert ist [38]. Bei der Anwendung mehrerer hochwirksamer onkologischer Arzneistoffe ist demnach zu erwarten, dass sich nicht nur die Eintrittswahrscheinlichkeiten der erwünschten, sondern auch der unerwünschten Effekte der kombinierten Wirkstoffe, die bei Zytostatika oft schwerwiegend sind, summieren. Darauf wird auch in den Fachinformationen der Wirkstoffe der Vergleichsmedikation, die für die Kombinationstherapie zugelassen sind, hingewiesen. Da Pixantron gemäß der Zulassung als Monotherapie eingesetzt wird, ist ein Hinweis auf Wechselwirkungen mit anderen antineoplastischen Wirkstoffen in Bezug auf die Verstärkung der erwünschten und unerwünschten Effekte nicht zutreffend. Im Gegensatz zu Kombinationstherapien des B-Zell-NHL bietet die Monotherapie mit Pixantron eine wesentlich transparentere Kontrolle des Therapieerfolgs bei geringerer Substanzbelastung und besser kalkulierbarem Schadensrisiko für die schwerkranken Patienten.

Die Gegenüberstellung der Fachinformationen der Therapieoptionen im Anwendungsgebiet gemäß G-BA sowie die Betrachtung der Sicherheitsdaten aus dem RCT PIX203 gibt einen Anhaltspunkt für einen *nicht quantifizierbaren* Zusatznutzen von Pixantron in Bezug auf das günstige Sicherheitsprofil. Die Wahrscheinlichkeit dafür ist aufgrund der geringen Evidenzstufe für die Fachinformations-Gegenüberstellung bzw. aufgrund der partiellen Studiauswertung für PIX203 als *mäßig (Anhaltspunkt)* zu bewerten.

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

Tabelle 4-99: Zusammenfassung des Zusatznutzens: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Kategorie	Endpunkt	Aussage zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Quantifizierung des Zusatznutzens
Mortalität	Gesamtüberleben (PIX301 und Surrogatanalyse)	Anhaltspunkt	Nicht quantifizierbar
Morbidität	CR/CRu (PIX301)	Anhaltspunkt	Nicht quantifizierbar
Morbidität	PFS (PIX301)	Anhaltspunkt	Nicht quantifizierbar
Morbidität	Unerwünschte Ereignisse (PIX301)	Hinweis	Weder Zusatznutzen, noch geringerer Nutzen
Morbidität	Unerwünschte Ereignisse (PIX203 und Fachinformationsvergleich)	Anhaltspunkt	Nicht quantifizierbar
<b>Gesamtbewertung</b>		<b>Anhaltspunkt</b>	<b>Nicht quantifizierbar</b>

Zusammenfassend lässt sich für Pixantron im Vergleich zu „Physician’s Choice“ vor dem Hintergrund der verbesserten Wirksamkeit hinsichtlich OS (bei Betrachtung der Studienergebnisse und der Surrogatendpunktes CR/CRu für OS) und der patientenrelevanten Endpunkte CR/CRu und PFS sowie unter Berücksichtigung des günstigen Sicherheitsprofils von Pixantron ein Zusatznutzen im Vergleich zur Vergleichstherapie bei hoher Ergebnissicherheit ableiten. Der *Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen* ist aufgrund der bisherigen Datenlage als *nicht quantifizierbar* einzustufen, aufgrund des therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet jedoch als patientenrelevant anzusehen.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.4.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-100: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin B-Zell-Lymphomen (B-Zell-NHL)	Nicht quantifizierbar

#### 4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht zutreffend.

*Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-101: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

#### **4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

##### **4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.4.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend. Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da die Datenlage dies nicht ermöglicht (s. Abschnitt 4.2.5.6).

##### **4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

*Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.4.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.4.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

In der randomisierten open-label Phase-II-Studie PIX203, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Pixantron in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison und Rituximab (CPOP-R) gegen Doxorubicin in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison und Rituximab (CHOP-R) bei unbehandelten Patienten mit DLBCL untersuchte, konnte ein vorteilhaftes Nebenwirkungsprofil für Pixantron in Bezug auf die kardialen unerwünschten Ereignisse festgestellt werden.

Diese Studie wurde von der EMA als nicht relevant für die Zulassung von Pixantron eingestuft, da a) die Zielpopulation aus zuvor unbehandelten Patienten bestand, b) Pixantron in Kombination mit weiteren antineoplastischen Wirkstoffen gegen CHOP-R verglichen wurde und c) dabei auch die Dosierung von der für die Zulassung vorgesehenen Dosierung abwich. Aus diesem Grund kam diese randomisierte, kontrollierte Studie des pharmazeutischen Unternehmers für die Ergebnisdarstellung unter Abschnitt 4.3.1 nicht in Frage.

Die im Rahmen dieser randomisierten, kontrollierten Studie erhobenen Daten weisen einen hohen Evidenzgrad (Ib) auf. Die gewonnenen Daten zum sekundären Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ werden vom pharmazeutischen Unternehmer in Bezug auf die kardiale Toxizität und vor dem Hintergrund des direkten Vergleichs gegenüber Doxorubicin in einem äquivalenten Behandlungsschema als relevant für die Nutzenbewertung von Pixantron angesehen. Dies erfolgt in der Annahme, dass sich die Effekte der weiteren verabreichten Wirkstoffe Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison und Rituximab vor dem Hintergrund der ausbalancierten Behandlungsarme weitestgehend nivellieren, und die direkte Gegenüberstellung der einzelnen Effekte von Pixantron und Doxorubicin möglich und geeignet ist, um Aussagen über die signifikant verschiedenen kardiotoxischen Wirkungen der Wirkstoffe zu treffen. Die Tatsache, dass die Patienten in dieser Studie PIX203 keine vorherige Behandlung ihres DLBCL erhalten haben, wird vom pharmazeutischen Unternehmer als Vorteil für den Doxorubin-haltigen Behandlungsarm gewertet, da anzunehmen ist, dass diese Patienten zu Studienbeginn keine kumulative Anthrazyklin-Dosis aufwiesen, die das Risiko schwerer kardialer Nebenwirkungen mit weiteren Doxorubicin-Gaben erhöht.

Vor diesem Hintergrund werden an dieser Stelle die Ergebnisse in Bezug auf diesen einzelnen Teilaspekt des Studienendpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ dargestellt. Aufgrund der Irrelevanz der Daten zu den wirksamkeitsbezogenen Endpunkten für das zugelassene Anwendungsgebiet wird aus o.g. Gründen auf diese nicht eingegangen.

Da ein direkter Vergleich mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie nur teilweise möglich ist, und ein indirekter Vergleich zusätzlich herangezogen werden müsste, es jedoch keine publizierten Daten für die Patientenpopulation im zu bewertenden Anwendungsgebiet gibt, die einen indirekten Vergleich ermöglicht hätten, wurde in Abschnitt 4.3.2.3 ein historischer Vergleich erläutert. Dieses Vorgehen wurde vom G-BA im Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV vom 27.09.2012 bestimmt und im Protokoll übermittelt: „Die Geschäftsstelle nimmt die von CTI Life Science beschriebenen Schwierigkeiten, mit denen der Nachweis des Zusatznutzens auf der Grundlage der für die Nutzenbewertung relevanten Pixantron-Studien behaftet ist, zur Kenntnis. Da im Vergleichsarm der Phase-III-Studie keiner der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend seiner Zulassung im Anwendungsgebiet eingesetzt wurde und geeignete Daten für einen indirekten Vergleich nicht verfügbar sind, verbleibt CTI Life Science die Möglichkeit, den Versuch zu unternehmen, den Zusatznutzen über einen sogenannten historischen Vergleich nachzuweisen. Dazu sind die

Daten für eine möglichst vergleichbare Population des Anwendungsgebietes aufzubereiten und vergleichend dazu die Studienergebnisse für Pixantron darzustellen.“

Auch die „Allgemeinen Methoden“ des IQWiG genehmigen eine gesonderte Betrachtung dieser besonderen Fälle [8]. „Für den Fall extrem seltener Erkrankungen oder extrem spezifischer Krankheitskonstellationen kann die Forderung nach (parallel) vergleichenden Studien unangemessen sein [39] zumindest adäquate Dokumentationen des Verlaufs solcher Patientinnen und Patienten einschließlich des erwarteten Verlaufs ohne die ggf. zu prüfende Intervention (z. B. anhand historischer Patientenverläufe) möglich und bewertbar [40]. Die Spezifizierung und explizite Kennzeichnung, dass es sich um eine solche Situation einer extrem seltenen Erkrankung oder extrem spezifischen Krankheitskonstellation handelt, erfolgen im Berichtsplan.“ Bei der Bewertung von Pixantron wird von einer extrem spezifischen Krankheitskonstellation ausgegangen, so dass der Versuch eines historischen Vergleiches anvisiert wurde.

Die Methodik und die Ergebnisse des historischen Vergleiches sind in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

In Ermangelung evidenzbasierter, wissenschaftlicher Daten, die den Zusatznutzen von Pixantron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichsmedikation bei deren zulassungskonformer Anwendung belegen können, wurde zusätzlich zu den in den obigen Abschnitten dargelegten Untersuchungen eine Gegenüberstellung der Fachinformationen von Pixantron sowie der in Deutschland zugelassenen Wirksubstanzen Bleomycin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Epirubicin, Etoposid, Fludarabin, Ibritumomab-Tiuxetan, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Rituximab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Vindesin vorgenommen. Dies erfolgte auf Grundlage des § 5 Abs. 2 Satz 2 des 2. Abschnittes der Verfahrensordnung des G-BA, wonach der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens durch den Vergleich der Fachinformationen erbringbar ist [3], sowie unter der Annahme, dass einer „patientenindividuellen Therapie aus Sicht des Arztes“ in der Regel nicht die Rohdaten der klinischen Studien als hauptsächliche Informationsquelle dienen, sondern die Therapieentscheidung durch Abwägung des patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch den behandelnden Arzt anhand der jeweils aktuellen Fachinformation getroffen wird.

Die Methodik und die Ergebnisse der Gegenüberstellung der Fachinformationen sind in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

#### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Der Parameter Gesamtüberleben (OS) ist akzeptierter Standard für die Messung der Wirksamkeit und den Patientennutzen in onkologischen Studien, denn er ist einfach zu messen und zu interpretieren, klinisch bedeutsam und unkompliziert erklärbar. Der Nachteil am Parameter OS ist, dass eine große Fallzahl und möglicherweise eine lange Nachbeobachtungszeit erforderlich sind. Die Überlebensanalyse kann auch durch nachträgliche Therapien beeinflusst werden. Um Patienten schneller neue Therapien zur Verfügung zu stellen, wurden von der onkologischen Gemeinschaft umfangreiche Forschungen unternommen, um präzise messbare Surrogatendpunkte zu definieren, die benutzt werden können, um OS in kleineren und kürzeren Studien vorherzusagen.

Auch in der klinischen Zulassungsstudie PIX301 zu Pixantron waren für die Erhebung des Parameters OS nicht genügend Daten vorhanden. Die geplante Fallzahl von 320 Patienten (160 in jeder Gruppe) war genügend groß, um auch den Parameter OS zu evaluieren. Bei einer Größe von 160 Patienten in jeder Gruppe und einer Gesamtzahl von 269 Ereignissen (Todesfälle) und einem 0,050 p-Level hätte der zweiseitigen log-rank Test auf Identität der Überlebenskurven eine Teststärke von 82% gehabt, um einen Unterschied zwischen einem Kontroll-Anteil zur Zeit  $t$  von 0,093 und einem Studien-Anteil zur Zeit  $t$  von 0,189 (eine konstante Hazard Ratio von 1,426) festzustellen; darin ist die Annahme, dass es keine Studienabbrecher vor der Zeit  $t$  gibt, eingeschlossen. Wenn  $t$  24 Monate betrüge, dann wäre das mediane Überleben in dem Kontroll-Arm sieben Monate und im Studien-Arm 10 Monate. [9, Amendment 5] Jedoch konnten im Verlauf der Studie nicht die geplanten 320 Patienten eingeschlossen werden. Trotz Aktivierung von 189 Studienzentren weltweit konnten nach 45 Monaten (Juni 2004 - März 2008) nur 140 Patienten eingeschlossen werden und die Rekrutierung wurde beendet. [9] Somit hatte die aus der geringeren Fallzahl von Patienten in der Studie resultierende Datenmenge möglicherweise nicht mehr genügend Teststärke um einen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebenskurven festzustellen. Es existieren somit keine validen OS Daten, die sichere Aussagen für die Nutzenbewertung hergeben. Aus diesem Grund wird zur Nutzenbewertung neben den OS Daten auch der Surrogatparameter für OS CR/CRu mit in der Bewertung betrachtet und analysiert.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (s. Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (s. Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

### **CR/CRu als Surrogat für Gesamtüberleben (OS)**

Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (Anlage II.6, 4.5.3, 4.5.4) sind Surrogatendpunkte grundsätzlich möglich, wenn gewisse Voraussetzungen erfüllt sind. Falls valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung (noch) nicht vorliegen, muss dies begründet werden und es können Surrogatendpunkte betrachtet werden. Zusätzlich muss dargelegt werden, ob und warum der verwendete Surrogatendpunkt im betrachteten Kontext

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

einen validen Surrogatendpunkt darstellt bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulässt. [3]

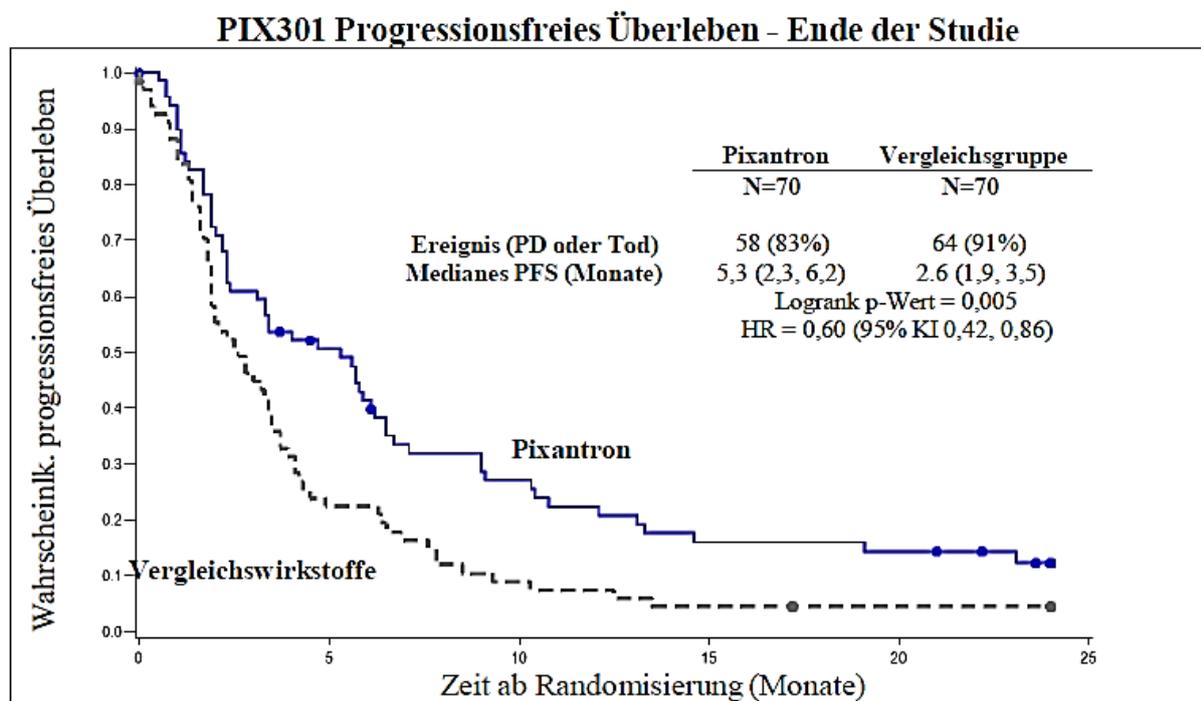
Die Validierung von potenziellen Surrogaten hat sich seit der ersten Veröffentlichung von Kriterien für Surrogatendpunkte von Prentice entwickelt [41]. Danach hoben Freedman und Kollegen sowie Buyse und Kollegen hervor, dass Schätzmethoden gegenüber dem Testen von Hypothesen (testbasierte Verfahren) zur Endpunktvalidierung angewendet werden sollte [42; 43]. Ein meta-analytischer Ansatz wurde anschließend von verschiedenen Autoren vorgeschlagen, die schlussfolgerten, dass die Ergebnisse solcher Analysen sich eher generalisieren lassen, als jene von einzelnen, kleineren Studien [44].

Zur Validität von Surrogatendpunkten hat das IQWiG einen Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“ im Auftrag des G-BA erstellt. Dieser Report stellte auch heraus, dass es bisher weder eine Standardprozedur für die Validierung von Surrogatendpunkten noch eine generelle Bestimmungsmethode oder allgemein akzeptierte Kriterien gibt. [6].

### **PIX301 Studie**

Für die Bewertung von Pixantron liegen nur begrenzt aussagekräftige Daten zum patientenrelevanten Endpunkt Mortalität vor. In der Studie wurden OS Daten erhoben, die jedoch in Ihrer Aussagekraft aufgrund der kleinen Patientenpopulation und des kurzen Beobachtungszeitraums der Studie eingeschränkt sind. Möglicherweise durch die kleiner als geplante Patientenpopulation erreicht der Endpunkt OS keine statistische Signifikanz. Die Hazard-Ratio war 0,79 (95% KI 0,54; 1,18) in der ITT-Population (s. Abbildung 11).

Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt OS am Ende der Studie (EOS) PIX301 der ITT Population



Quelle: [7]

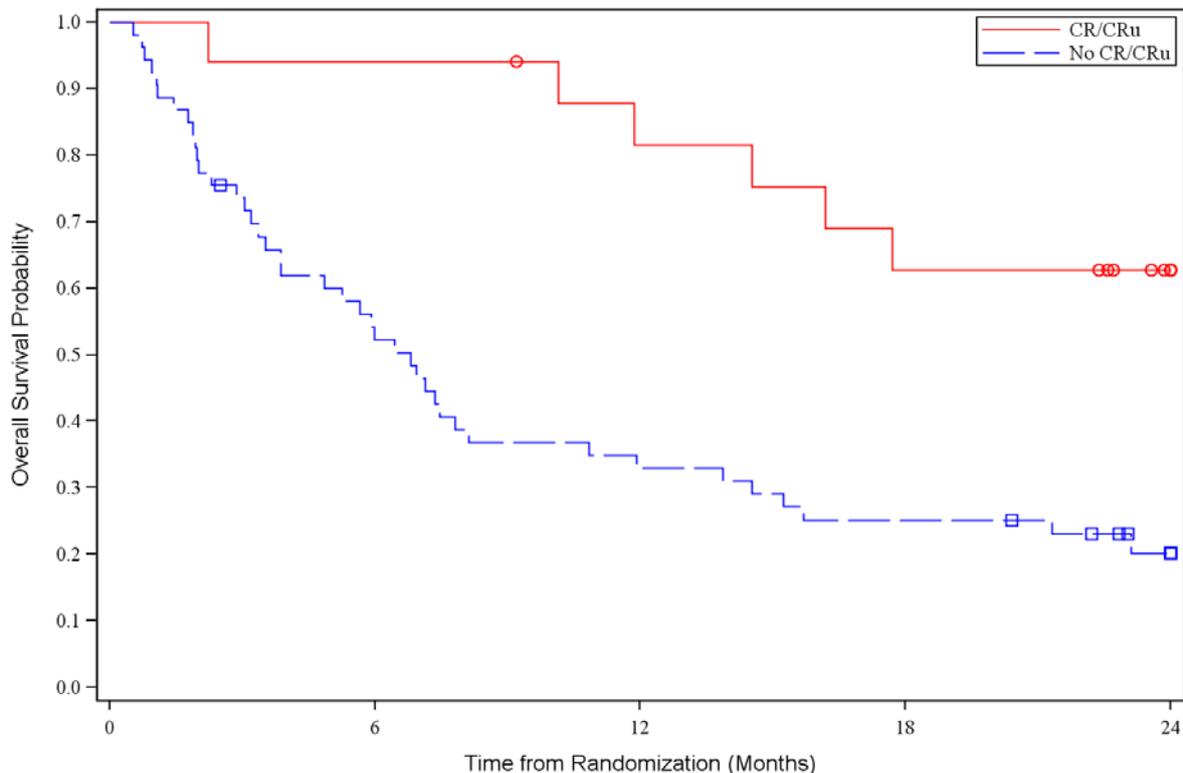
Das proportionale Hazard (PH) Modell des Endpunkts OS der ITT Population mit CR als Ko-Variable zeigte jedoch, dass CR ein signifikanter Prädiktor von OS ist (HR=0,34; 95% KI 0,18; 0,66). Das mediane OS für die CR/CRu Responder Gruppe wurde nicht nach 24 Monaten Folgebeobachtung erreicht. Das mediane OS für die Non-Responder Gruppe war 6,8 Monate. Die 24-Monats Überlebensrate für Patienten, die ein vollständiges Tumorsprechen (CR/CRu) hatten, war 63% verglichen mit 20% bei Patienten, die kein vollständiges Tumorsprechen (CR/CRu) erreichten (HR=0,26; 95% KI 0,11; 0,61; Tabelle 4-102). Die Kaplan-Meier Kurve für diese Responder Analyse des Endpunktes OS ist in Abbildung 12 dargestellt.

Tabelle 4-102: Zusammenfassung Endpunkt OS bei Pixantron Patienten, die CR/CRu erreichten versus Nicht-CR Patienten in PIX301

	CR/CRu Responder (n=17)	Non-CR/CRu Responder (n=53)
Anzahl Ereignisse (Tod)	6 (35%)	41 (77%)
Medianes OS in Monaten (95% KI)	NA (14,5; NA)	6,8 (3,9, 8,1)
24-Monats OS Rate	63%	20%
Hazard Ratio (95% KI)	0,26 (0,11; 0,61)	

Quelle: [45]

Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt OS von CR/CRu versus Non-CR Patienten, die Pixantron erhielten – PIX301



Quelle: [45]

In einem multivariaten proportionalem Hazard Model (PH Model) von Gesamtüberleben (OS) mit beiden Behandlungsarmen und CR/CRu als Ko-Variable blieb CR/CRu ein signifikanter Prädiktor von OS (HR=0,35, 95% KI 0,18; 0,68). Die PIX301 Studie zeigte, dass vollständiges Tumorsprechen stark mit OS mit einem „Proportional Treatment Effect“ (PTE) von 0,83 assoziiert war. Das heißt, dass ungefähr 83% des Behandlungseffektes auf den Endpunkt OS mit einem vollständigen Tumorsprechen assoziiert war. Der Unterschied von 17% in CR Raten zwischen den Behandlungsarmen in der PIX301 Studie korrespondierten mit einer Verbesserung um 21% des OS (HR=0,79). Ähnlich starke Ergebnisse für die Korrelation von CR/CRu mit OS wurden in der für die Nutzenbewertung relevanten Population der Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL, die für eine Dritt- oder Viertlinientherapie geeignet sind, gezeigt.

Als Surrogat für die Mortalität bei NHL kann der Parameter „vollständiges Tumorsprechen (CR/CRu)“ (wie für die frühe Nutzenbewertung von Pixantron vorgeschlagen) sowie „progressionsfreies Überleben (PFS)“ in Betracht gezogen werden.

### Validierungsstudien zur Korrelation von Surrogaten mit OS

Bei der Literatursuche nach Validierungsstudien in der Indikation aggressives NHL wurde eine relevante Studie zur Korrelation von Surrogaten mit OS von Lee et al. identifiziert [44]. Diese Studie schloss umfangreiche Daten von 38 randomisierten, klinischen Versuchen (randomized controlled trials / RCTs) zum aggressiven NHL mit 85 Behandlungsarmen und 16.103 Patienten mit über eine mediane Beobachtungsdauer von 55 Monaten ein. In dieser Studie wurden für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberlebenszeit (OS) als Surrogate ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival, EFS) bzw. progressionsfreies Überleben (PFS), therapieversagensfreies Überleben (Failure-Free Survival, FFS), Zeit bis zum Therapieversagen (Time-to-Failure, TTF), Rate des Therapieansprechens (Response Rate) und vollständiges Ansprechen (CR) betrachtet. Es wurde ein korrelationsbasiertes Verfahren zur Surrogatvalidierung genutzt. Eine zusammenfassende Studienbeschreibung findet sich in Tabelle 4-103.

Tabelle 4-103: Zusammenfassung Validierungsstudie von Lee et al. 2011

Studienbeschreibung [44] „Identification of potential surrogate end points in randomized clinical trials of aggressive and indolent non-Hodgkin’s lymphoma: correlation of complete response, time-to-event and overall survival end points”	
Patientenpopulation	Patienten mit behandlungsnaivem aggressivem oder indolentem NHL
Intervention	Standardchemotherapien
Endpunkt	Gesamtüberlebenszeit (OS)
Untersuchte Surrogatendpunkte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival, EFS) bzw. progressionsfreies Überleben (PFS)</li> <li>• Therapieversagensfreies Überleben (Failure-Free Survival, FFS)</li> <li>• Zeit bis zum Therapieversagen (Time-to-Failure, TTF)</li> <li>• Rate des Therapieansprechens (Response Rate)</li> <li>• vollständiges Ansprechen (CR)</li> </ul>
Datenherkunft	RCTs aus systematisches Literatursuche
verwendete Methodik	Nicht-parametrischer Spearman’s Rank Korrelationskoeffizient als Maß der Korrelation zwischen den Endpunkten; Korrelationskoeffizienten wurden verglichen durch die Normalverteilungsnäherung der z-Transformation des $r_s$ und dessen Standardabweichung; für stark korrelierte Endpunkte wurde eine lineare Regression durchgeführt, um die Steigung zu erhalten

entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)	s. Tabelle 4-104
Untersuchungen zur Robustheit	Die Übereinstimmung der stark korrelierten Endpunkte wurde durch die Untersuchung der Anteile der RCTs, die zum selben Ergebnis basierend auf Signifikanztests führten, überprüft

Die Bewertung der Aussagesicherheit der Studienlage zur Validierung von Surrogatendpunkten in der Indikation aggressives NHL erfolgte anhand der Kriterien des Abschnittes 4.2.3 des IQWiG Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“ [6].

#### 1) Anerkanntes, beschriebenes Verfahren verwendet

Eine vollständige methodische Bewertung konnte auf dem derzeitigen Wissensstand für kein Verfahren erfolgen, weil die jeweiligen methodischen Ansätze nicht umfassend und abschließend erforscht waren. Das in der Studie von Lee et al. angewandte Verfahren ist ein anerkanntes korrelationsbasiertes Verfahren und wurde ausreichend beschrieben. Demnach wird der Publikation eine höhere Aussagesicherheit zugesprochen.

#### 2) Analysen zur Robustheit und Generalisierbarkeit

In der Studie von Lee et al. wurde für stark korrelierte Endpunkte eine Untersuchung der Anteile der RCTs, die zum selben Ergebnis basierend auf Signifikanztests führten, durchgeführt, um die Übereinstimmung und Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Es wurden keine Untersuchungen zur Generalisierbarkeit, ob die in der Studie von Lee et al. gewonnenen Ergebnisse übertragbar auf vergleichbare Datensätze sind, durchgeführt. Da nicht alle empfohlenen Analysen verfügbar waren und den Analysen zur Generalisierbarkeit ein höherer Stellenwert zugesprochen wird, kann bei diesem Punkt keine höhere Aussagesicherheit zugesprochen werden.

#### 3) Datengrundlage

Die für die eines Surrogatendpunktes zugrunde gelegten Daten bzw. Studien wurden nach der Systematik in der Datengewinnung klassifiziert. Demnach war eine Einschätzung als „systematisch“ und „nicht systematisch“ möglich. Gab es für die Validierungsstudien, bei denen die Datengewinnung nicht systematisch erfolgte, Hinweise darauf, dass der Datensatz repräsentativ war, wurde dies mit „nicht systematisch, repräsentativer Datensatz“ bewertet. Waren die in der jeweiligen Publikation vorhandenen Informationen für eine eindeutige Einschätzung unzureichend, wurde die Datengrundlage als „unklar“ bewertet.

In der Studie von Lee et al. wird die Systematik der Datengewinnung als „systematisch“ klassifiziert, da die Definition der Einschlusskriterien, die systematische Literaturrecherche und die Datenextraktion zu einem repräsentativen Datensatz führten und die in der

Publikation vorhandenen Informationen für eine eindeutige Einschätzung ausreichend waren. In die Validierungsstudie wurden nur randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen. Demnach wird der Validierungsstudie in diesem Punkt eine höhere Aussagesicherheit zugesprochen.

#### 4) Eingrenzung der Indikationen und/oder Schweregrade

In der Studie von Lee et al. wurde die Validierung für mögliche Surrogate für den Endpunkt OS in der Indikationen aggressives und indolentes NHL durchgeführt. Somit erfolgte eine für die Validierung des Surrogatendpunkts hinreichend klare Eingrenzung der Indikation. Demnach erfolgt bei der Validierungsstudie in diesem Punkt die Bewertung mit „ja“ und es wird eine höhere Aussagesicherheit zugesprochen.

#### 5) Eingrenzung der Interventionen

Die eingesetzten Interventionen wurden in der Validierungsstudie von Lee et al. nicht näher beschrieben. Somit erfolgt die Bewertung mit „unklar“ und die Aussagesicherheit bezogen auf dieses Kriterium wird mit „nicht hoch“ bewertet. Allerdings ist zu diesem Bewertungskriterium anzumerken, dass die höchste Aussagesicherheit - Validierung für einen Wirkstoff und Validierung innerhalb einer Wirkstoffklasse (bei neuem Wirkprinzip) - per se bei einem neuen Wirkstoff nicht möglich ist, so dass für neue Wirkstoffe eine hohe Aussagesicherheit unmöglich ist.

#### 6) Endpunktdefinitionen

Für die untersuchten Endpunkte lagen in der Validierungsstudie von Lee et al. eindeutige Definitionen vor. Die Daten für EFS, PFS und OS wurden für alle Behandlungsarme durch die publizierten Daten oder Überlebenskurven bestimmt. Die berichteten „time-to-event“ Endpunkte reflektierten die originale Terminologie, welche von den Autoren bei den RCTs benutzt wurde. Für die Analyse wurden die „time-to-event“ Endpunkte als ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival, EFS) oder PFS gemäß den etablierten (d.h. per Protokoll) Definitionen in den „International Working Group Revised Response Criteria for Lymphoma“ übernommen [46]. Um die Veränderungen der Wahl der primären Endpunkte im Zeitverlauf zu evaluieren, wurden die Studien in frühe und späte Perioden dichotomisiert und das Jahr des Studienanfangs und die Anzahl der „time-to-event“ Endpunkte wurde mittels des Cochran-Armitage Trendtestes untersucht. Wie oben beschrieben wurden die in den originalen Publikationen genutzten Definitionen angewendet, um die in den Validierungsstudie eindeutigen und einheitlichen Definitionen der Endpunkte herzuleiten. Entsprechend wurden die Endpunktdefinitionen für diese Studie als „einheitlich“ bewertet. Das Vorliegen einheitlicher Endpunktdefinitionen führt somit zu einer höheren Aussagesicherheit.

#### 7) Gesamtbewertung

Insgesamt wird der Studie aufgrund der Methodik und der Tatsache, dass nur eine Validierungsstudie vorliegt, als Validierungsstudie mit mäßiger Aussagesicherheit eingestuft.

### Ergebnisse Validierungsstudie

Diese Meta-Analyse zeigte, dass CR signifikant mit sowohl 3-Jahres als auch 5-Jahres OS bei aggressivem NHL korreliert, auch wenn die Korrelation als mittel eingeschätzt wurde (Korrelationskoeffizient von 0,58 bei 3-Jahres OS beziehungsweise 0,50 bei 5-Jahres OS). Progressionsfreies Überleben (PFS) war ebenfalls stark mit OS bei Patienten mit aggressivem NHL korreliert (s. Tabelle 4-104). Die lineare Regressionsanalyse zeigte, dass eine 10%-ige Verbesserung in CR eine ungefähre Verbesserung von  $9\% \pm 1\%$  der 3-Jahres PFS bedeutete und eine 10%-ige Verbesserung in PFS mit einer Verbesserung um 7% des 5-Jahres OS einherging.

Tabelle 4-104: Korrelation zwischen den Endpunkten CR, Time-to-event und OS für aggressives NHL

	Nicht-parametrischer Spearman's Rank Korrelationskoeffizient	95% KI	p-Wert
CR und 3-Jahres Time-to-event Endpunkt und OS Endpunkt			
CR und 3-Jahres EFS	0,88	0,57; 0,97	0,0003
CR und 3-Jahres PFS	0,63	0,21; 0,84	0,005
CR und 3-Jahres EFS/PFS	0,70	0,42; 0,86	<0,0001
CR und 3-Jahres OS	0,58	0,29; 0,77	0,004
Mögliche Surrogatendpunkte und 5-Jahres OS			
CR und 5-Jahres OS	0,50	0,23; 0,74	0,01
3-Jahres EFS/PFS und 5-Jahres OS	0,90	0,73; 0,96	<0,0001

[nach 44]

Da die Metaanalyse von Lee et al. nur unbehandelte B-Zell-NHL Patienten betrachtet, ist die Interpretation des Surrogatparameters CR für den Parameter OS limitiert auf die Population der Patienten unter Erstbehandlung [44]. Es ist wahrscheinlich, dass das Surrogat CR beeinflusst wird durch Salvage Therapieregime, welche etwa 30% der Patienten erhalten, die weniger als ein vollständiges Therapieansprechen oder refraktäre Tumore nach Erstbehandlung zeigen. Diese Patienten können mittels intensiver Salvage Therapien ein Langzeitüberleben erreichen.

Um das Surrogat CR für den Endpunkt OS bei rezidivierten/refraktären Patienten mit B-Zell-NHL zu beurteilen, wurde eine weitere Literatursuche durchgeführt, mit dem Ziel publizierte Studien für rezidivierten/refraktäre Patienten mit ausreichend Daten zu Validierung von CR als Surrogat für OS zu identifizieren.

Elf Studien [47; 48; 49; 50; 51; 52; 53; 54; 55; 56; 57], welche die vordefinierten Kriterien erfüllten, konnten identifiziert werden. Die Kriterien waren wie folgt: mehr als 20 Patienten mit rezidivierter/refraktärer aggressivem NHL, die eine Drittlinien- oder höhere Therapie

erhielten, Publikation in den letzten 15 Jahren, Endpunkte CR und 3-Jahres OS. Acht dieser Studien berichteten auch 12-Monats PFS. Ähnlich der Methoden von Lee et al. 2011 [44] führte CTI Korrelations- und lineare Regressionsanalysen durch. Die zwei Behandlungsarme der einen randomisierten Studie und die zwei Kohorten der retrospektiven Studie wurden zu den neun Single-Arm-Studien addiert, um insgesamt 13 Datenpunkte für die CR-OS Analyse zu erhalten und 10 Datenpunkte für die PFS-OS Analyse zu erhalten. Die CR und 12-Monats PFS Raten wurden dann mit der 3-Jahres OS Rate verglichen und mittels der von Lee et al. angewandten Methoden analysiert [44].

In diese Analyse wurden 1.025 Patienten für die 13 Datenpunkte der Meta-Analyse eingeschlossen. Patienten in zwei dieser Studien wurden mit Monotherapie, während die restlichen Patienten mit einer Kombinationstherapie nach vorheriger Chemotherapie behandelt wurden. In den Studien, in denen das Alter berichtet wurde, war das mediane Alter von 47 bis 70. In den Studien, in denen Geschlecht berichtet wurde, waren 61% männlich. Einen erhöhten LDH hatten 52% der Patienten zu Beginn der Studie. Weitere Details zu den Studien sind in Tabelle 4-105 zusammengefasst.

Tabelle 4-105: Studiendetails der Studien für die Metaanalyse nach Lee et al.

Studie	Behandlung	Patientenanzahl	Alter	Geschlecht	Hervorgehobene LDH	IPI	Vorherige Therapien	Krankheitsstadium	Extranodale Manifestationen	CR (CR/CRu)	1-Jahres PFS	3-Jahres OS
Sawada 2002 [55]	P-IMVP-16/CBDCA	45	63 (Median)	M: 28 (62%) W: 17 (38%)	28 (62%)	Niedrig:6 Niedrig-mittel:6 Hoch-mittel:11 Hoch:22	Alle Patienten haben CHOP als erste Therapie erhalten 37 Patienten erhielten BiCHOP; 8 Patienten erhielten Tri-CHOP	CS Kriterien: I,II:6 III,IV:39	0-1= 34 2 = 11	27%	7%	11%
Morschhauser 2007 [54]	Yttrium-90 ibritumomb tiuxetan	76	71,7 (Mittelwert)	M: 43 (57%) W: 33 (43%)		IPI=1 19 (25%) IPI=2 23 (30%) IPI=3 16 (21%) IPI>4 10 (13%) UK 8 (11%)	CHOP oder CHOP-ähnliche Verordnung (kein Rituximab)		Knochenmarkbefall: 2 (3%)	33%	37%	39%
El Gnaoui 2007 [50] <i>13/46 not aNHL</i>	R-GemOx	46	64 (Median)	M: 31 (67%) W: 15 (33%)	12 (26%)	aaIPI niedrig/niedrig-mittel: 29 mittel-Hoch/Hoch: 17	Median: 2 : 1-5 Vorherig Anthra: 45 Vorherig Rit: 26	DLBCL: 33 Follikulär: 8 Mantelzelle: 5 I/II :10 III/IV:36	Knochenmarkbefall: 1:21	50%	67%	56%
Jermann 2004 [52] <i>52% 2<sup>nd</sup> line</i>	R-EPOCH	50	56 (Median)	M:30 (60%) W:20 (40%)	36 (72%)	Niedrig=8 (16%) Niedrig/mittel=13 (26%) Hoch/mittel=18 (36%) Hoch=11 (22%)	Median # der vorhergehenden Behandlung= 1,7 (Range 1-4) 1 Behandlung=26 ≥2 Behandlung=24 Rituximab=8 Hohe Dosis TM=5	Stadium II=6 Stadium III=10 Stadium IV=34		28%	50%	26%

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Lazar 2009 [53]	DVIP	37	56,3 (Median)	M:16 (43%) W:21 (57%)	14 (39%)	0-2: 16(55%) 3-5: 11(38%) UK: 2(7%)	Vorherige TM w CHOP: 23 CHOPR:4 Alle Patienten mit einer anderen Erstbehandlung	Aggressives Lymphom=29 Indolentes Lymphom=8 Stadium I=5(13,5%) Stadium II=8(22) Stadium III=9(24) Stadium IV=15(40,5)	Knochenmarkbefal I: 11 (30%) Extranoda I: 25 (76%)	11%	NB	39%
Witzig 2011 [56]	Everolimus	77	70 (Median)	M:46 (60%) W:31			Alle Patienten erhielten im Median 3 Erstbehandlungen; 25 (32%) erhielten vorherig ein Transplantation	II:10(13%) III/IV:67 (87%)		4%	12%	18%
Gisselbrecht 2010 [51]	R-DHAP	194	55 (Median)	M:118 (61%) W:76 (39%)	94 (48%)	0-1: 107 2-3: 74	Vorherige Erstlinie CHOP-ähnliche Therapie: 167 Vorherige intensivierte CHOP: 23	AA Stadium I/II :66 AA Stadium III/IV: 121	>1: 64 Knochenmarkbefal I : 19	40%	51%	51%
Gisselbrecht 2010 [51]	R-ICE	202	54 (Median)	M:125 (62%) W:77 (38%)	104 (51%)	0-1: 119 2-3: 75	Vorherige Erstlinie CHOP-ähnliche Therapie : 171 Vorherige intensivierte CHOP: 28	AA Stadium I/II :81 AA Stadium III/IV: 119	>1: 55 Knochenmarkbefal I : 17	36%	50%	47%
Calvo-Villas 2010 [47]	Various Regimens: ESHAP, CHOP, ICE, DHAP, HyperCVAD, Oxaliplatin-regimens, Others – without Rituximab	42	53 (Median)	M:28 (67%) W:14 (33%)	22 (52%)	aaIPI 0-1:25 2-3: 17	3 <sup>rd</sup> Linie – Rückfall nach SZT	r/r DLBCL nach ASCT AA Stadium III/IV: 25	19	24%	19%	20%
Calvo-Villas 2010 [47]	R-Chemo (ESHAP, CHOP, ICE, DHAP,	40	49 (Median)	M:21 (52%) W:19 (48%)	23 (58%)	aaIPI 0-1:22 2-3: 18	3 <sup>rd</sup> Linie (nach SZT)	r/r DLBCL nach ASCT AA Stadium III/IV: 31	24	58%	46%	50%

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	HyperCVAD, Oxaliplatin-regimens, Others)											
Child 2000 [48]	FLUDAP	33	47 (Median)	M:24 (73%) W:9 (27%)	12 (36%)		1:10 (30%) 2:14 (42%) 3:5 (15%) 4:2 (6%) 5:2 (6%)	DLCL:27 Andere:6 AA Stadium I/II :10 III/IV:23	24 Knochen markbefal 1 :11	15%	NB	28%
Di Renzo 2006 [49]	ViGePP	66	64 (Median)	M:40 (61%) W:26 (39%)	32 (54%)	0-1:48 2: 18	Median: 2 Range: 1-7	AA Stadium I/II :19 III/IV:47	Knochen markbefal 1: 14	23%	NB	25%
Gutierrez 2000 [57]	EPOCH	131 (125 auswertbar)	48 (Median)	M:84 (64%) W:47 (36%)	86 (68%)	0-1: 24 2: 47 3: 33 4-5: 27	Median: 8 Range: 1-17	Aggressiv: 104 I/II :12 III/IV: 119	>1: 37	24%	28%	41%

Die Analyse zeigt, dass für Patienten mit rezidierten/refraktären B-Zell-NHL die Korrelation der Behandlungseffekte zwischen CR und 3-Jahres-Überleben stärker ist, als an Patienten unter Erstbehandlung aus der Studie von Lee et al. [44] mit einem Spearman Korrelationskoeffizient für CR und OS von 0,69 (95% KI (0,19; 0,89);  $p=0,01$ ). Die neue lineare Regressionsanalyse zeigt, dass in rezidierten/refraktären B-Zell-NHL eine Verbesserung von 10% bei der „complete response-rate“ CR mit einer  $6,5\% \pm 2,1\%$ igen Verbesserung des 3-Jahres Gesamtüberlebens OS einhergeht. Der Spearman Korrelationskoeffizient für 12-Monats PFS und OS betrug 0,85 (95% KI (0,45; 0,96);  $p<0,001$ ). Die lineare Regressionsanalyse zeigt, dass in rezidierten/refraktären B-Zell-NHL eine Verbesserung von 10% bei der 12-Monats PFS mit einer  $6,9\% \pm 1,5\%$ igen Verbesserung des 3-Jahres Gesamtüberlebens OS einhergeht. [45]

Damit erfüllt CR aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers die Kriterien eines Surrogatendpunkts für OS in der Indikation aggressives NHL in Bezug auf Aussagesicherheit und Grad der Korrelation (Effekt) und es lässt sich mit dem Surrogatendpunkt CR eine Aussage zum patientenrelevanten Endpunkt Mortalität mittels der Größe des Effekts treffen. Die Nachweise und deren Aussagekraft legitimieren die Beanspruchung eines Anhaltpunktes für CR als Surrogatendpunkts für OS für Pixantron im Anwendungsgebiet „Monotherapie für erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidiertem oder therapierefraktärem aggressiven b-Zell-NHL“.

### **CR/CRu als Surrogat für Morbidität und unmittelbare Patientenrelevanz**

Die besondere Patientenrelevanz für CR ergibt sich außerdem daraus, dass bei Fehlen einer Response zur Vermeidung einer unnötigen Schädigung des schwer erkrankten Patienten unbedingt auf die weitere Applikation des antitumorösen Agens verzichtet werden muss – und ein Ethikvotum, in dem diese Strategie nicht verfolgt werden würde, nicht möglich ist. Ebenso würden keine Patienten an klinischen Studien teilnehmen, wenn bekannt wäre, dass trotz Fehlen des Ansprechens eine Fortsetzung der Therapie erfolgen würde.

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Datenquellen	
PIX301	www.clinicaltrials.gov (NCT00088530),	[9]	
	www.clinicaltrialsregister.eu (EudraCT Number: 2004- 000480-10),	[23]	
	Pettengell et al. 2012 [27]	[27]	
PIX203	www.clinicaltrials.gov (NCT00268853),	[31]	
	www.clinicaltrialsregister.eu (EudraCT Number: 2005- 001100-40)	[58]	
Gegenüberstellung Fachinformationen	www.Fachinfo.de	[33; 34; 35; 59; 60; 61; 62; 63; 64; 65; 66; 67; 68; 69; 70; 71; 72; 73]	
a: Zitat des Studienregistereintrags			

#### 4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

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. Arzneimittel- Nutzenbewertungsverordnung- AM-NutzenV, 2010. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V.

3. 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.
4. Kantar Health, 2012. *Befragung*.
5. 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)*.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011. *Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie (Rapid Report)*.
7. European Medicines Agency, 2012. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011. *Allgemeine Methoden Version 4.0 vom 23.09.2011*.
9. CTI Life Sciences Ltd, 2010. *Studienbericht PIX301 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*.
10. Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., & Carbone, P.P., 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.*, 5 (6), 649-655.
11. Ferlay, J., Shin, HR., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., and Parkin, DM., 2008. *GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No.10*. [online] URL: <http://globocan.iarc.fr/>. Access:30-8-2012
12. 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.
13. 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
14. National Health and Medical Research Council, 2005. *Clinical practice guideline for the diagnosis and management of lymphoma*. National Health and Medical Research Council.
15. 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.

16. Armitage, J.O., 1993. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *N.Engl.J Med*, 328 (14), 1023-1030.
17. 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.
18. Shipp, M.A., 1994. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high-risk" disease? *Blood*, 83 (5), 1165-1173.
19. Food and Drug Administration, 2007. *Guidance for industry clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics*.
20. Cheson, B.D., Horning, S.J., Coiffier, B., Shipp, M.A., Fisher, R.I., Connors, J.M., Lister, T.A., Vose, J., Grillo-Lopez, A., Hagenbeek, A., Cabanillas, F., Klippensten, D., Hiddemann, W., Castellino, R., Harris, N.L., Armitage, J.O., Carter, W., Hoppe, R., & Canellos, G.P., 1999. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol.*, 17 (4), 1244-1253.
21. National cancer institute, 2003. *Common terminology criteria for adverse events v.30 (CTCAE)*.
22. CTI Life Sciences Ltd, 2012. *Supplementary Data PIX301: Demographics, Efficacy, Safety*.
23. CTI Life Sciences Ltd, *CTD 2.7.3 Summaries- Section 2.7.3 Summary of clinical efficacy*.
24. EMA Scientific Advice, *Module 1 Administrative information and prescribing information- Annex 5.14 scientific advice given by CHMP and/or by member state(s)*.
25. ClinicalTrials.gov, 2012. URL:<http://clinicaltrials.gov>.
26. EU Clinical Trials Register, 2011. URL:<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>.
27. 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.
28. Sud, R. & Friedberg, J.W., 2008. Salvage therapy for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: impact of prior rituximab. *Haematologica*, 93 (12), 1776-1780.
29. Borchmann, P., Morschhauser, F., Parry, A., Schnell, R., Harousseau, J.L., Gisselbrecht, C., Rudolph, C., Wilhelm, M., Gunther, H., Pfreundschuh, D.M., Camboni, G., & Engert, A., 2003. Phase-II study of the new aza-anthracenedione,

- BBR 2778, in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Haematologica*, 88 (8), 888-894.
30. Borchmann, P., Herbrecht, R., Wilhelm, M., Morschhauser, F., Hess, G., Cernohous, P., Veals, S.A., Singer, J.W., & Engert, A., 2011. Phase I/II study of pixantrone in combination with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia and Lymphoma*, 52 (4), 620-628.
  31. CTI Life Sciences Ltd, 2012. *Studienbericht PIX203 (Final/EOS) Protocol PIX203 Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone plus rituximab (CHOP-R) and cyclophosphamide, pixantrone, vincristine, prednisone plus rituximab (CPOP-R) in patients with diffuse large-B-cell lymphoma: A phase II, randomized, multicenter, comparative trial.*
  32. CTI Life Sciences Ltd, 2012. *Supplementary Data: Product Characteristics for Safety & Risk Evaluation.*
  33. Baxter Oncology, 2010. *Fachinformation Onkotrone*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
  34. Teva, 2011. *Fachinformation Epi Teva*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
  35. Bendalis, 2008. *Fachinformation Doxorubicin Bendalis*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
  36. 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.
  37. Biomarkers Definition Working-Group, 2001. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*, 69 (3), 89-95.
  38. Bundesministerium für Gesundheit, 2008. *Anhang 20 zum EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis.*
  39. Windeler, J. & Lange, S., 2008. Nutzenbewertung in besonderen Situationen - Seltene Erkrankungen. *Z.Evid Fortbild.Qual.Gesundhwes.*, 102 (1), 25-30.
  40. Bundesverfassungsgericht, 2005. *Leitsatz zum Beschluss des Ersten Senats Aktenzeichen I BvR 347/98*. [online] URL: [http://www.bverfg.de/entscheidungen/rs20051206\\_1bvr034798.html](http://www.bverfg.de/entscheidungen/rs20051206_1bvr034798.html). Access:30-8-2012
  41. Prentice, R.L., 1989. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat.Med*, 8 (4), 431-440.

42. Buyse, M., Molenberghs, G., Burzykowski, T., Renard, D., & Geys, H., 2000. The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments. *Biostatistics*, 1 (1), 49-67.
43. Freedman, L.S., Graubard, B.I., & Schatzkin, A., 1992. Statistical validation of intermediate endpoints for chronic diseases. *Stat.Med.*, 11 (2), 167-178.
44. Lee, L., Wang, L., & Crump, M., 2011. Identification of potential surrogate end points in randomized clinical trials of aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma: correlation of complete response, time-to-event and overall survival end points. *Ann Oncol.*, 22 (6), 1392-1403.
45. Singer, J. W. & Wang, L., 2012. *Supplementary Analysis: CR/CRu is an Appropriate Surrogate Endpoint for Overall Survival in Aggressive NHL.*
46. Cheson, B.D., Pfistner, B., Juweid, M.E., Gascoyne, R.D., Specht, L., Horning, S.J., Coiffier, B., Fisher, R.I., Hagenbeek, A., Zucca, E., Rosen, S.T., Stroobants, S., Lister, T.A., Hoppe, R.T., Dreyling, M., Tobinai, K., Vose, J.M., Connors, J.M., Federico, M., & Diehl, V., 2007. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.*, 25 (5), 579-586.
47. Calvo-Villas, J.M., Martin, A., Conde, E., Pascual, A., Heras, I., Varela, R., de la Rubia, J., Ramirez, M.J., Diez-Martin, J.L., Panizo, C., Rodriguez-Salazar, M.J., Pascual, M.J., Donato, E.M., Gonzalez-Barca, E., & Caballero, M.D., 2010. Effect of addition of rituximab to salvage chemotherapy on outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation. *Ann Oncol.*, 21 (9), 1891-1897.
48. Child, J.A., Johnson, S.A., Rule, S., Smith, G.M., Morgan, G.J., Johnson, P.W., Prentice, A.G., Tollerfield, S.M., & Wareham, E., 2000. FLUDAP: salvage chemotherapy for relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia and Lymphoma*, 37 (3-4), 309-317.
49. Di, R.N., Brugiattelli, M., Montanini, A., Vigliotti, M.L., Cervetti, G., Liberati, A.M., Luminari, S., Spedini, P., Giglio, G., & Federico, M., 2006. Vinorelbine, gemcitabine, procarbazine and prednisone (ViGePP) as salvage therapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL): results of a phase II study conducted by the Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi. *Leukemia and Lymphoma*, 47 (3), 473-479.
50. El, G.T., Dupuis, J., Belhadj, K., Jais, J.P., Rahmouni, A., Copie-Bergman, C., Gaillard, I., Divine, M., Tabah-Fisch, I., Reyes, F., & Haioun, C., 2007. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Annals of Oncology*, 18 (8), 1363-1368.
51. 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.
52. Jermann, M., Jost, L.M., Taverna, C., Jacky, E., Honegger, H.P., Betticher, D.C., Egli, F., Kroner, T., & Stahel, R.A., 2004. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: results of a phase II study. *Ann Oncol.*, 15 (3), 511-516.
53. Lazar, A.D., Shpilberg, O., Shaklai, M., & Bairey, O., 2009. Salvage chemotherapy with dexamethasone, etoposide, ifosfamide and cisplatin (DVIP) for relapsing and refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Isr.Med Assoc.J*, 11 (1), 16-22.
54. Morschhauser, F., Illidge, T., Huglo, D., Martinelli, G., Paganelli, G., Zinzani, P.L., Rule, S., Liberati, A.M., Milpied, N., Hess, G., Stein, H., Kalmus, J., & Marcus, R., 2007. Efficacy and safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma not appropriate for autologous stem-cell transplantation. *Blood*, 110 (1), 54-58.
55. Sawada, M., Tsurumi, H., Yamada, T., Hara, T., Fukuno, K., Goto, H., Shimizu, M., Kasahara, S., Yoshikawa, T., Kanemura, N., Oyama, M., Takami, T., & Moriwaki, H., 2002. A prospective study of P-IMVP-16/CBDCA: a novel salvage chemotherapy for patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma who had previously received CHOP therapy as first-line chemotherapy. *Eur J Haematol.*, 68 (6), 354-361.
56. Witzig, T.E., Reeder, C.B., LaPlant, B.R., Gupta, M., Johnston, P.B., Micallef, I.N., Porrata, L.F., Ansell, S.M., Colgan, J.P., Jacobsen, E.D., Ghobrial, I.M., & Habermann, T.M., 2011. A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed aggressive lymphoma. *Leukemia*, 25 (2), 341-347.
57. Gutierrez, M., Chabner, B.A., Pearson, D., Steinberg, S.M., Jaffe, E.S., Cheson, B.D., Fojo, A., & Wilson, W.H., 2000. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: an 8-year follow-up study of EPOCH. *J Clin Oncol.*, 18 (21), 3633-3642.
58. CTI Life Sciences Ltd, 2012. *Studienbericht PIX203 Protocol Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone plus rituximab (CHOP-R) and cyclophosphamide, pixantrone, vincristine, prednisone plus rituximab (CPOP-R) in patients with diffuse large-B-cell lymphoma: A phase II, randomized, multicenter, comparative trial.*
59. Teva, 2011. *Fachinformation Vincristinsulfat Teva*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
60. Teva, 2011. *Fachinformation Vinblastinsulfat Teva*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
61. Teva, 2010. *Fachinformation Methotrexat-GRY*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
62. Roche, 2011. *Fachinformation MabThera*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
63. Baxter Oncology, 2008. *Fachinformation Ixoten*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).

64. Baxter Oncology, 2008. *Fachinformation Holoxan*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
65. Teva, 2011. *Fachinformation Fludarabinphosphat-GRY*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
66. Teva, 2011. *Fachinformation Eto-GRY*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
67. Baxter Oncology, 2012. *Fachinformation Endoxan*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
68. cell pharm, 2010. *Fachinformation Eldisine*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
69. Merck, 2012. *Fachinformation Decortin H*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
70. Merck, 2012. *Fachinformation Decortin*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
71. cell pharm, 2012. *Fachinformation Bleo-Cell*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
72. cell pharm, 2011. *Fachinformation ARA-cell*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
73. Bayer, 2011. *Fachinformation Zevalin*. [online] URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Das zu bewertende Arzneimittel ist ein neuer Wirkstoff. Die weltweit erste Zulassung wurde am 10. Mai 2012 von der EMA erteilt. Gemäß den Vorgaben zur Erstellung des Dossiers zum Punkt 4.2.3.2 entfällt die bibliografische Literaturrecherche.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	http://www.clinicaltrials.gov
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Datenbankname** clinicaltrials.gov

**Internetadresse** <http://clinicaltrials.gov/ct2/search>

**Datum der Suche** 13.08.2012

**Zeitsegment** keine Einschränkung

	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Pixantrone AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV")	10
2	BBR 2778 AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV")	10
3	Pixuvri AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV")	10
	<b>Per Hand wurden die Studien in der Indikation „rezidiertes/refraktäres B-Zell-NHL“ identifiziert, zusätzlich wurde per Hand eine Dublettenprüfung durchgeführt</b>	<b>5</b>

Ergebnisse clinicaltrials.gov		
Studiennummer	Identifikationsnummer	Name der Studie
PIX301	NCT00088530	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
PIX306	NCT01321541	A Randomized Multicenter Study Comparing Pixantrone + Rituximab With Gemcitabine + Rituximab in Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma or Follicular Grade 3 Lymphoma Who Have Relapsed After Therapy With CHOP-R or an Equivalent Regimen and Are Ineligible for Stem Cell Transplant
	NCT01491841	Phase I/II Study of the Combination of Bendamustine, Rituximab and Pixantrone in Patients With Relapsed/Refractory B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma
PIX203	NCT00268853	Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone Plus Rituximab (CHOP-R) and Cyclophosphamide, Pixantrone, Vincristine, Prednisone Plus Rituximab (CPOP-R) in Patients With Diffuse Large-B-cell Lymphoma: A Phase II, Randomized, Multicenter, Comparative Trial
AZA202	NCT00069966	A Phase II Trial of BBR 2778 in Combination With Cytarabine, Methylprednisolone and Cisplatin (BSHAP) as Salvage in Patients With Relapsed Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma

**Datenbankname** International Clinical Trials Registry Platform

**Internetadresse** <http://apps.who.int/trialsearch/>

**Datum der Suche** 13.08.2012

**Zeitsegment** keine Einschränkung

	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Pixantrone OR Pixuvri OR BBR 2778	22
	<b>Per Hand wurden die Studien in der Indikation „rezidiertes/refraktäres B-Zell- NHL“ identifiziert, zusätzlich wurde per Hand eine Dublettenprüfung durchgeführt.</b>	<b>6</b>

Ergebnisse International Clinical Trials Registry Platform zusätzlich zu clinicaltrials.gov		
Studiennummer	Identifikationsnummer	Name der Studie
AZA105	NCT00053105	A Phase I Trial of BBR 2778 in Combination With Cytarabine, Methylprednisolone and Cisplatin in the Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma

**Datenbankname** EU Clinical Trials Register

**Internetadresse** <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

**Datum der Suche** 17.08.2012

**Zeitsegment** keine Einschränkung

	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Pixantrone OR Pixuvri OR BBR 2778	20
	<b>Per Hand wurden die Studien in der Indikation „rezidiertes/refraktäres B-Zell-NHL“ identifiziert, zusätzlich wurde per Hand eine Dublettenprüfung durchgeführt .</b>	<b>Alle Einträge enthalten in clinicaltrials.gov</b>

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund**

*Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.*

Das zu bewertende Arzneimittel ist ein neuer Wirkstoff. Die weltweit erste Zulassung wurde am 10. Mai 2012 von der EMA erteilt. Gemäß den Vorgaben zur Erstellung des Dossiers zum Punkt 4.2.3.2 entfällt die bibliografische Literaturrecherche.

**Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-106 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
-	-	-		-	-	-
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
-	-	-	-	-	-	-
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Zu dem Wirkstoff Pixantron im Anwendungsgebiet mehrfach rezidierte/refraktäre B-Zell-NHL liegen keine abgebrochenen Studien vor.

**Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-107 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
PIX306	nein	ja	nein	nein	ja NCT01321541 [25]	nein
Phase I/II Study of the Combination of Bendamustine, Rituximab and Pixantrone in Patients With Relapsed /Refractory B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma	nein	ja	ja	nein	ja NCT01491841 [25]	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

**Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-63 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.4.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-63 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PIX301

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pixantron-Dimaleat gegenüber anderen chemotherapeutischen Substanzen, die als Monotherapie bei rezidivierten oder refraktären aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen (NHL) eingesetzt werden.
-	<b>Methoden</b>	
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische randomisierte offene Phase III Studie; unabhängiges Beurteilungsgremium
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Es wurden Patienten über 18 Jahren, erkrankt an de novo aggressivem oder transformiertem Non-Hodgkin Lymphom, die nach zwei oder mehr vorangegangenen chemotherapeutischen Behandlungen rückfällig wurden, eingeschlossen. Eine der Interventionen musste eine Therapie mit Anthrazyklinen gewesen sein, deren Wirkung mindestens 24 Wochen angedauert hatte. Patienten, die in einem Land lebten, in dem Rituximab verfügbar ist, wurden nur eingeschlossen, wenn sie bei CD20-positivem Lymphom auch Rituximab als

		<p>Vorbehandlung erhalten hatten.</p> <p>Auch geeignet waren Patienten die nach Stammzellentherapie einen Rückfall erlitten</p> <p>Zusätzlich mussten die Patienten folgende Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten,</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-Status 2 oder weniger,</li> <li>• Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) von mindestens 50%,</li> <li>• keine bleibenden Schädigungen aus vorangegangenen Therapien,</li> <li>• adäquate Knochenmark- und Organfunktionen</li> </ul> <p>Nicht geeignet waren Patienten, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sie eine kumulative Dosis von 450mg/m<sup>2</sup> Doxorubicin erhalten hatten,</li> <li>• sie kardiovaskuläre Abnormitäten gemäß New York Heart Association Grade 3 oder 4 zeigten,</li> <li>• sie an histologisch diagnostiziertem Burkitt-Lymphom, lymphoblastischem Lymphom, Mantelzellymphom, aktivem ZNS-Lymphom oder HIV-bedingtem Lymphom litten.</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde finanziert durch Cell Therapeutics, Inc. und durchgeführt in 66 verschiedenen akademischen und allgemeinen Krankenhäusern in Europa, Indien, Russland, Südamerika, UK und USA.
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>140 Patienten wurden in 2 Gruppen aufgeteilt:</p> <p>70 erhielten, über eine Stunde hinweg intravenös 85mg/m<sup>2</sup> Pixantron-Dimaleat an Tag 1, 8 und 15 in einem 28 Tage-Zyklus über bis zu 6 Zyklen. Bei auftretender Neutropenie wurde die Dosis reduziert</p> <p>70 Patienten erhielten vergleichbare, durch den Arzt ausgewählte Medikamente in Standard-Dosierungen und Therapieschemata (Vinorelbin, Oxaliplatin,</p>

		<p>Ifosfamide, Etoposide, Mitoxantron, .Gemcitabin)</p> <p>Beobachtet wurden die Patienten 18 Monate nach der letzten Behandlung hinsichtlich Fortschreiten der Erkrankung und Überleben.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Als primäres Zielkriterium wurde der Anteil von Patienten mit Complete Response (volles Ansprechen des Tumors auf die Therapie) oder unbestätigte Complete Response in der Intention-to-Treat-Population gewählt. Die Complete Response wurde bewertet durch ein unabhängiges Expertengremium. Computertomographische Aufnahmen vom Ansprechen der Tumore auf die Therapie wurden ebenfalls von unabhängigen Radiologen überprüft.</p> <p>Als sekundäre Zielkriterien wurden der Anteil der Patienten bestimmt, die folgendes erreichten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall Response (complete response, unbestätigte complete response und partielle response)</li> <li>• Länge des progressionsfreien Überlebens</li> <li>• Länge des Gesamtüberlebens</li> </ul> <p>Außerdem wurde der Effekt einer vorangegangenen Therapie mit Rituximab auf die Wirksamkeit von Pixantron untersucht. Dies gilt nur für Patienten, für die Rituximab erhältlich war.</p> <p>Herzfunktionen wurden mittels LVEF überwacht. Unerwünschte Ereignisse wurden berichtet ab der Zustimmung des Patienten zur Teilnahme bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Studienmedikation. Während der Nachbeobachtungszeit wurden nur neue unerwünschte Ereignisse berichtet, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen könnten.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Es wurden geringfügige Änderungen in der Studie vorgenommen, da die response-Bewertung sich im Laufe der Studie veränderte. Die Studie startete im Jahr 2004 und die Bewertungskriterien, die der Studie zugrunde lagen, entsprachen denen der NHL International Working Group aus dem Jahr</p>

		1999. Im Jahr 2007 wurden diese Kriterien geändert und der Outcome-Parameter „unbestätigte complete response“ wurde gestrichen. Die Änderungen wurden vorgenommen, um die bewertenden Radiologen aufzuklären. Entgegen den 1999 vorgegebenen Kriterien, dass Tumore mit einer Größe von 1,1-1,5cm im Durchmesser keine Zielläsionen sind, wurde eine Größe von 1,5cm oder mehr für Zielläsionen festgelegt. Um eine neue Läsion als Zeichen für ein Fortschreiten der Erkrankung zu werten, wurde eine minimale Voraussetzung, wie eine Läsion von 1,5cm im Durchmesser oder größer, benötigt. Dies entsprach zwar nicht den 1999 festgelegten Kriterien, dafür aber denen von 2007.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	140 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Da alle 140 Patienten als Intention-to-Treat-Population ausgewertet werden, gibt es keine Angabe über Studienabbruch.</p> <p>Kriterien für eine Beendigung der Behandlung konnten jedoch sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Nebenwirkungen (15 in der Pixantron-Gruppe vs. 9 in der Vergleichs-Gruppe)</li> <li>• Verschlechterung der Erkrankung/Rückfall (28 in der Pixantron-Gruppe vs. 39 in der Vergleichs-Gruppe)</li> <li>• Zurückziehen der Einwilligung durch den Patienten (3 in der Pixantron-Gruppe vs. 5 in der Vergleichs-Gruppe)</li> <li>• Patient nicht auffindbar oder unzuverlässig (2 in der Pixantron-Gruppe)</li> <li>• Tod (30 in der Pixantron-Gruppe vs. 26 in der Vergleichs-Gruppe)</li> <li>• Anderes (nicht näher erklärte Gründe) (4 in der Pixantron-Gruppe vs. 1 in der Vergleichs-Gruppe)</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

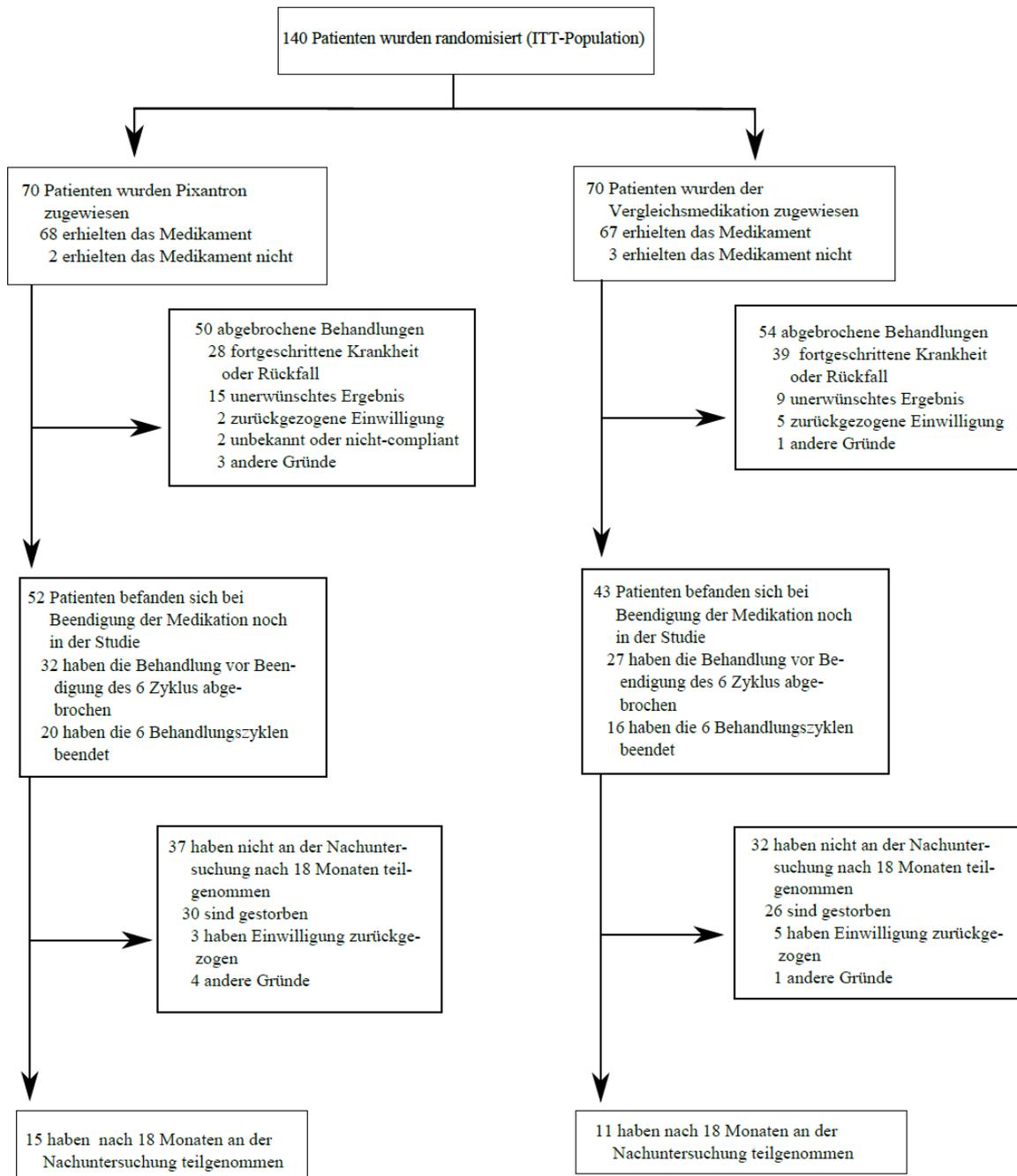
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Über ein interaktives Sprachdialogsystem wurden die Patienten zufällig entweder der Pixantron-Gruppe oder der Vergleichs-Gruppe zugeordnet. Der Randomisierungs-Plan wurde vom Anbieter des interaktiven Sprachdialogsystems kreiert
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung in 2 Böcken, in denen jeweils alle 18 Schichtungsfaktoren vertreten waren. Dazu gehörten Nationalität (Nord Amerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt), International Prognosis Index Score (0 oder 1 vs. $\geq 2$ ) und vorangegangene Stammzellentransplantation (ja od. nein).
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Behandlungsfolgen waren den Patienten und den Prüfern bekannt, jedoch nicht dem beurteilenden Gremium. Auch dem Sponsor inklusive der Autoren war die Behandlungsfolge bis zum Schluss der Datenbank für die Analyse nicht bekannt. Die erfolgreiche Geheimhaltung wurde bestätigt in einem externen Audit durch ein unabhängiges Bewertungsgremium.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Über ein interaktives Sprachdialogsystem wurden die Patienten zufällig entweder der Pixantron-Gruppe oder der Vergleichs-Gruppe zugeordnet. Der Randomisierungs-Plan wurde vom Anbieter des interaktiven Sprachdialogsystems kreiert
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Probanden wurden nicht verblindet</li> <li>b) Prüfer wurden nicht verblindet</li> <li>c) Beurteilendes Gremium war maskiert gegenüber der Zuteilung der einzelnen Patienten zu den beiden Gruppen und der Bewertung des Therapieansprechens durch die Prüfer</li> </ul>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine relevanten Ähnlichkeiten
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die statistische Analyse basiert auf der Intention-to-Treat-Population, welche alle Patienten umfasst, die zu einer der Gruppen gehörten (Pixantron- oder Vergleichs-Gruppe).

		<p>Für die statistische Analyse wurde SAS version 9.2 verwendet.</p> <p>Das primäre Zielkriterium wurde mittels exaktem Test nach Fisher analysiert. Es wurde der Anteil von Patienten mit complete oder unbestätigter complete response in den beiden Behandlungsgruppen verglichen. Die Analyse wurde durchgeführt, nachdem der letzte Patient die letzte Behandlung erhalten hatte.</p> <p>Zusätzlich wurde nach Ende der Nachbeobachtungszeit mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher die „overall response“ verglichen.</p> <p>Bei der Auswertung des progressionsfreien Überlebens wurden Patienten, die eine „Follow-up“-Therapie begonnen hatten, gewertet, als sei die Erkrankung fortgeschritten, unabhängig davon, ob dies radiologisch bestätigt war.</p> <p>Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben wurden mittels Kaplan-Meier-Methode und unstratifiziertem Log-Rank Test bewertet. Mittels Cox-Regression wurden die Signifikanz der Wirksamkeitsvariablen bestimmt und die Hazard Ratio (HR) sowie das 95 % Konfidenz Intervall (KI) für jede Subgruppe etabliert.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben.
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Flow Chart im Anschluss an die Tabelle.
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) 140 Patienten wurden zufällig in die Pixantron-Gruppe (70) und die Vergleichs-Gruppe (70) sortiert.</p> <p>b) 135 (68 in der Pixantron-Gruppe, 67 in der Vergleichs-Gruppe) begannen die Behandlung.</p> <p>36 Patienten (20 in der Pixantron-Gruppe, 16 in der Vergleichs-Gruppe) beendeten die Behandlung mit allen 6 Zyklen.</p> <p>26 Patienten (15 in der Pixantron-</p>

		Gruppe, 11 in der Vergleichs-Gruppe) beendeten auch die 18-monatige Nachbeobachtungszeit. c) Alle 140 Patienten bildeten die ITT-Population und gingen in die Analyse ein.
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Alle 140 Patienten bildeten die ITT-Population und gingen in die Analyse ein.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start der Rekrutierung: 12. Oktober 2004. Ende der Rekrutierung: 17 März 2008. Letzter Patient beendete die Therapie am 28. August 2008. Letzte Follow-up Bewertung fand am 16. Februar 2010 statt.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete planmäßig am Ende der 18 monatigen Nachbeobachtungsphase
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.*

Abbildung 13: Flow Chart zum Patientenfluss in der Studie PIX301



Quelle: [27]

**Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PIX301

**Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens**

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: \_\_\_\_\_ **PIX301** \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
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.	[27]

Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, de Mendoza FH, Digumarti R, Gomez H, Zinzani PL, Schiller G, Rizzieri D, Boland G, Cernohous P, Wang L, Kuepfer C, Gorbachevsky I, Singer JW. Lancet Oncol. 2012 Jul;13(7):696-706. Epub 2012 May 30.	
Clinical Study Report 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 Date of the Report: September 15, 2010 Enthält das Studienprotokoll und alle Amendements	[9]

### Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

#### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### **für nicht randomisierte Studien:**

#### **Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

### **für randomisierte Studien:**

#### **Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimittel/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

**unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### **für nicht randomisierte Studien:**

#### **Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (s. Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

**unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### **3. Verblindung von Patienten und Behandlern**

#### **Patient**

**ja:** Die Patienten waren verblindet.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

Die Studie folgte einem offenen Design. Die Behandlungsfolgen waren den Patienten und den Prüfern bekannt, jedoch nicht dem beurteilenden Gremium. Auch dem Sponsor inklusive der Autoren war die Behandlungsfolge bis zum Schluss der Datenbank für die Analyse nicht bekannt. Die erfolgreiche Geheimhaltung wurde bestätigt in einem externen Audit durch ein unabhängiges Bewertungsgremium.

---

### Behandler bzw. Weiterbehandler

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie folgte einem offenen Design. Die Behandlungsfolgen waren den Patienten und den Prüfern bekannt, jedoch nicht dem beurteilenden Gremium. Auch dem Sponsor inklusive der Autoren war die Behandlungsfolge bis zum Schluss der Datenbank für die Analyse nicht bekannt. Die erfolgreiche Geheimhaltung wurde bestätigt in einem externen Audit durch ein unabhängiges Bewertungsgremium.

---

## 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*  
*Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (s. unten) einzutragen.*

*Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### **5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

## B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt:** CR/CRu (complete response /- unconfirmed)

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Studie folgte einem offenen Design. Die Behandlungsfolgen waren den Patienten und den Prüfern bekannt, jedoch nicht dem beurteilenden Gremium. Auch dem Sponsor inklusive der Autoren war die Behandlungsfolge bis zum Schluss der Datenbank für die Analyse nicht bekannt. Die erfolgreiche Geheimhaltung wurde bestätigt in einem externen Audit durch ein unabhängiges Bewertungsgremium.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine*

*Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, s. Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt:**     Gesamtüberleben (Overall survival)    

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Studie folgte einem offenen Design. Die Behandlungsfolgen waren den Patienten und den Prüfern bekannt, jedoch nicht dem beurteilenden Gremium. Auch dem Sponsor inklusive der Autoren war die Behandlungsfolge bis zum Schluss der Datenbank für die Analyse nicht bekannt. Die erfolgreiche Geheimhaltung wurde bestätigt in einem externen Audit durch ein unabhängiges Bewertungsgremium.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, s. Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu*

*beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen***z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

 **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt:** \_\_\_\_ **Progressionsfreies Überleben (PFS)** \_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Studie folgte einem offenen Design. Die Behandlungsfolgen waren den Patienten und den Prüfern bekannt, jedoch nicht dem beurteilenden Gremium. Auch dem Sponsor inklusive der Autoren war die Behandlungsfolge bis zum Schluss der Datenbank für die Analyse nicht bekannt. Die erfolgreiche Geheimhaltung wurde bestätigt in einem externen Audit durch ein unabhängiges Bewertungsgremium.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, s. Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt:** \_\_\_\_ **CR/CRu bei Patienten mit histologisch bestätigter Diagnose** \_\_\_\_\_

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Studie folgte einem offenen Design. Die Behandlungsfolgen waren den Patienten und den Prüfern bekannt, jedoch nicht dem beurteilenden Gremium. Auch dem Sponsor inklusive der Autoren war die Behandlungsfolge bis zum Schluss der Datenbank für die Analyse nicht bekannt. Die erfolgreiche Geheimhaltung wurde bestätigt in einem externen Audit durch ein unabhängiges Bewertungsgremium.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, s. Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da dieser Endpunkt sich auf eine Subgruppe der ITT-Population bezieht, gibt es hierfür keine explizite Analyse der Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten. Der Endpunkt wurde jedoch, wie zuvor dargestellt auch für die gesamte ITT-Population ausgewertet.

Die Betrachtung dieses Endpunktes ergibt sich aus der Tatsache, dass die erste histologische Bewertung der Patienten an vielen verschiedenen Standorten durchgeführt wurde. Je nach Studiencenter stellten die dort ansässigen Pathologen die Diagnose. Aufgrund der dringenden Notwendigkeit einer Behandlung und dem instabilen Verlauf der Krankheit, wurde eine zentrale histologische Bewertung der Proben erst nach Abschluss der Studie vorgenommen. Die hier betrachtete Subgruppe setzt sich aus denjenigen Patienten zusammen, die von drei unabhängigen Pathologen eine Consensus-Diagnose erhielten.

Eine Verzerrung der Ergebnisse dieses Endpunktes ist durch die beschriebene Auswertung nicht wahrscheinlich.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_ unerwünschte Ereignisse \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Studie folgte einem offenen Design. Die Behandlungsfolgen waren den Patienten und den Prüfern bekannt, jedoch nicht dem beurteilenden Gremium. Auch dem Sponsor inklusive der Autoren war die Behandlungsfolge bis zum Schluss der Datenbank für die Analyse nicht bekannt. Die erfolgreiche Geheimhaltung wurde bestätigt in einem externen Audit durch ein unabhängiges Bewertungsgremium.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, s. Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Fragestellung nicht zutreffend, vollständige Auswertung durch die Safety Population (umfasst alle Patienten die eine geplante Medikation erhielten, eingeordnet in die jeweilige Behandlungsgruppe) → daher kein Verzerrungspotenzial

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt es sich bei PIX301 um eine offene Studie. Unerwünschte Ereignisse haben auch bei offenen Studiendesigns ein geringes Verzerrungspotenzial.

---