

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pixantron gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.11.2012 übermittelt.

Fragestellung

Die Bewertung des Zusatznutzens von Pixantron wurde gemäß Zulassung für folgende Indikation durchgeführt: Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären, aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-Zell-NHL). Die Zulassung ist dabei auf die Dritt- und Viertlinientherapie beschränkt.

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

Der pU zitiert die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, macht aber keine explizite Aussage, ob er dieser Festlegung folgt. Aufgrund der vom pU für einen direkten Vergleich vorgelegten Studie PIX301 wird jedoch klar, dass der pU von der Festlegung des G-BA abweicht. Diese Abweichung bezieht sich insbesondere auf den Zulassungsstatus der Vergleichstherapie.

In der randomisierten kontrollierten Studie PIX301 wurde eine Pixantron-Monotherapie mit einer patientenindividuell vom Prüfarzt bestimmten Monotherapie mit einem von 7 im Protokoll festgelegten antineoplastischen Medikamenten bei Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) verglichen, die mindestens 2 vorangegangene chemotherapeutische Behandlungen erhalten hatten (Gesamtpopulation mit 140 Patienten). Da in die Studie sowohl Patienten mit T-Zell-NHL als auch mit B-Zell-NHL sowie Patienten mit Folgetherapien nach Viertlinie eingeschlossen wurden, Pixantron jedoch nur zur Behandlung des B-Zell-NHL in der Dritt- und Viertlinie zugelassen ist, legt der pU im Dossier eine Auswertung derjenigen Patienten vor, für die Pixantron zugelassen ist (Teilpopulation mit 99 Patienten; Pixantrongruppe: 50 Patienten; Vergleichstherapiegruppe: 49 Patienten).

Für 4 der 7 gemäß Studienprotokoll der Studie PIX301 möglichen Vergleichstherapien umfasst das in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiet auch NHL (Etoposid, Ifosfamid, Mitoxantron und Rituximab). Der pU legt in seinem Dossier daher eine weitere Auswertung der Teilpopulation vor, für die Pixantron zugelassen ist, wobei in der Vergleichsgruppe nur

diejenigen Patienten berücksichtigt wurden, die eine der 4 genannten Substanzen erhielten (Teilpopulation: 73 Patienten; Pixantrongruppe: 50 Patienten; Vergleichstherapiegruppe: 23 Patienten). Lediglich 2 dieser 4 Wirkstoffe sind jedoch für eine Monotherapie bei NHL zugelassen (Mitoxantron und Rituximab). Rituximab wurde in der Studie PIX301 bei keinem Patienten eingesetzt, Mitoxantron nur bei insgesamt 4 Patienten in der Gesamtpopulation. Daraus folgt, dass die Patienten des Vergleichsarms, sowohl der gesamten Studie PIX301 als auch der oben beschriebenen Teilpopulation, zum weitaus überwiegenden Teil nicht dem in Deutschland gültigen Zulassungsstatus entsprechend behandelt wurden.

Laut der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der deutsche Zulassungsstatus inklusive der zugelassenen Dosierungen bei den gewählten Therapien in der Vergleichsgruppe jedoch zu berücksichtigen. Die Einhaltung des Zulassungsstatus stellt eine notwendige Voraussetzung für die zweckmäßige Vergleichstherapie dar, was sich aus der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ergibt.

Allein aus dieser Voraussetzung (Nutzenbewertung grundsätzlich innerhalb des in Deutschland gültigen Zulassungsstatus) folgt jedoch nicht zwangsläufig, dass Studien, in denen Patienten außerhalb des gültigen Zulassungsstatus behandelt wurden, nicht für die Bewertung relevant sind. Für solche Studien ist jeweils zu prüfen, ob die Studienergebnisse auf eine Behandlungssituation innerhalb des deutschen Zulassungsstatus anwendbar sind, das heißt, ob die Behandlungseffekte in einer nicht zulassungsgemäßen Behandlung mit einer Behandlung innerhalb der Zulassung hinreichend vergleichbar sind. Es wäre in einem solchen Fall also durchaus denkbar, dass sich Aussagen zum Zusatznutzen eines neuen Arzneimittels im Vergleich zu einer (zulassungsgemäßen) zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Daten außerhalb der deutschen Zulassung stützen. Damit dies möglich ist, sind jedoch nachvollziehbare, datengestützte Überlegungen erforderlich, warum die in der Studie gewählte Therapie eine für die Patienten adäquate Option darstellt und der zweckmäßigen Vergleichstherapie zumindest nicht unterlegen ist.

Für die Nutzenbewertung von Pixantron legt der pU keine Begründung für die Anwendbarkeit der Ergebnisse der Studie PIX301 auf eine zulassungsgemäße Behandlung vor. Die vom pU vorgelegte Studie PIX301 ist daher nicht geeignet, die Fragestellung zum Zusatznutzen von Pixantron gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beantworten.

Aus den oben genannten Gründen ist die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU nicht adäquat. Für die Nutzenbewertung wird uneingeschränkt die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung liegen keine relevanten Daten zum Vergleich von Pixantron mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der als direkten Vergleich die Studie PIX301 vorlegt, in der Pixantron mit einer patientenindividuell vom Prüfarzt festgelegten Monotherapie verglichen wurde. Die zu dieser Studie vorgelegten Daten sind aufgrund der überwiegenden Anwendung der Vergleichstherapie außerhalb des in Deutschland gültigen Zulassungsstatus und der fehlenden Begründung für die Anwendbarkeit der Ergebnisse auf die Behandlung innerhalb des Zulassungsstatus nicht für die Nutzenbewertung relevant.

Darüber hinaus legt der pU weitere Untersuchungen vor. Zum einen handelt es sich dabei um die Studie PIX203, eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von 2 Kombinationsschemata unter Verwendung von Pixantron in einer der Behandlungsgruppen bei therapie-naiven Patienten mit einem diffus großzelligen B-Zell-NHL (DLBCL). Zum anderen führt der pU eine Gegenüberstellung von Fachinformationen durch zum Vergleich des möglichen Schadens von Pixantron mit anderen aus Sicht des pU in Deutschland für die Behandlung von NHL einsetzbaren Wirkstoffen. Die Vorlage der weiteren Untersuchungen ist insgesamt nicht ausreichend begründet. Darüber hinaus sind die weiteren Untersuchungen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Pixantron im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu machen. Die in der Studie PIX203 untersuchte Population unterscheidet sich insbesondere aufgrund der fehlenden Vortherapien maßgeblich von den Patienten in der Zielpopulation. Darüber hinaus wurde Pixantron in dieser Studie entgegen dem zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit anderen Chemotherapeutika gegeben. Eine Gegenüberstellung von Fachinformationen ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da sie grundsätzlich nicht geeignet ist, Effekte zu zeigen. Auch die weiteren Untersuchungen sind daher nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung.

Zusammenfassend liegen im Dossier keine relevanten Daten für eine Nutzenbewertung von Pixantron vor. Damit ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Pixantron gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Pixantron wie folgt bewertet:

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Pixantron gegenüber der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit gibt es auch keine Patientengruppe, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.