

IQWiG-Berichte – Nr. 154

**Pixantron –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A12-17
Version: 1.0
Stand: 27.02.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Pixantron – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

28.11.2012

Interne Auftragsnummer:

A12-17

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Angelika Böhme, Onkologikum Frankfurt am Museumsufer, Frankfurt am Main

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung der Beraterin wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Anette Minarzyk
- Anna Catharina Brockhaus
- Andreas Gerber
- Ulrike Lampert
- Volker Vervölgyi
- Beate Wieseler
- Min Zhou

Schlagwörter: Pixantron, Lymphom – B-Zell, Nutzenbewertung

Keywords: Pixantron, Lymphoma – B-Cell, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	9
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	9
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	9
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	10
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	10
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	14
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	14
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	15
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	15
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	15
2.7.2.3.2 Studienpool	17
2.7.2.4 Ergebnisse.....	18
2.7.2.5 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	19
2.7.2.5.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	19
2.7.2.5.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
2.7.2.6 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	20
2.7.2.6.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	20
2.7.2.6.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	20

2.7.2.6.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	21
2.7.2.6.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	21
3	Kosten der Therapie.....	22
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	22
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	22
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	22
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	24
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	24
3.2.1	Behandlungsdauer	24
3.2.2	Verbrauch	25
3.2.3	Kosten.....	25
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	26
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	27
3.2.6	Versorgungsanteile	31
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	31
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	32
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	32
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	32
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	32
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	33
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	33
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	33
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34
6	Literatur	37
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen).....	40

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Anzahl der Zyklen für ausgewählte Therapieregime	28
Tabelle 3: Arzneimittelkosten pro Patient für ausgewählte Therapieregime	29
Tabelle 4: Jahrestherapiekosten pro Patient für ausgewählte Therapieregime	30
Tabelle 5: Jahrestherapiekosten für die Population für ausgewählte Therapieregime	30
Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACVBP	Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CEOP	Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CR/CRu	complete response / complete response unconfirmed (vollständiges Tumoransprechen / unbestätigtes vollständiges Tumoransprechen)
CT	Computertomografie
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison
DDD	defined daily dose (definierte Tagesdosis)
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)
EPOCH	Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin
FDA	Food and Drug Administration (US-Zulassungsbehörde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
i. v.	intravenös
IMVP	Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid, Mesna
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVAD	Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin, Dexamethason, Mesna
KOF	Körperoberfläche
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-CHOP	Rituximab + Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RIS	Research Information System
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin/ eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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 therapienaiven 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.

2.2 Fragestellung

Die Bewertung des Zusatznutzens von Pixantron wurde gemäß Zulassung [3] 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.

Der G-BA hat folgende Vergleichstherapie festgelegt: 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. Auf der einen Seite stellt er die Zweckmäßigkeit der Festlegung des G-BA infrage, auf der anderen Seite benennt der pU aber keine abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie. Aufgrund der vom pU für einen direkten Vergleich vorgelegten Studie PIX301 [4,5] 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 RCT 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 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 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 für eine Monotherapie bei NHL zugelassen (Mitoxantron und Rituximab). Rituximab ist als Monotherapie jedoch nur für einen Teilbereich des Indikationsgebietes (behandlungsrefraktäres und rezidiviertes follikuläres NHL im Stadium III-IV) zugelassen [6]. Rituximab wurde in der Studie PIX301 bei keinem Patienten eingesetzt, Mitoxantron nur bei insgesamt 4 Patienten in der Gesamtpopulation. Die

Mehrzahl der Patienten dieser Vergleichsgruppe wurde demnach mit Etoposid und Ifosfamid behandelt [4]. Etoposid und Ifosfamid sind in Deutschland für die Indikation NHL jedoch nur zur Kombinationschemotherapie zugelassen [7-13]. Daraus folgt, dass die Patienten des Vergleichsarms der Studie PIX301 zum weitaus überwiegenden Teil nicht dem in Deutschland gültigen Zulassungsstatus entsprechend behandelt wurden.

Laut der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind der deutsche Zulassungsstatus und die 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 [2] 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 herangezogen werden können. Für solche Studien ist jeweils zu prüfen, ob die Studienergebnisse auf eine Behandlungssituation innerhalb des Zulassungsstatus anwendbar sind, das heißt, ob die Behandlungseffekte in einer zulassungsgemäßen Behandlung und einer Behandlung außerhalb 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 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 in Deutschland 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 (siehe Abschnitt 2.7.1).

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

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben ermittelt:

- bis zum 01.11.2012 abgeschlossene Studien des pU zu Pixantron (Studienliste des pU),
- Ergebnisse einer Recherche in Studienregistern zu Pixantron (letzte Suche 17.08.2012, Recherche des pU),
- Recherchen des pU zu weiteren Untersuchungen (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1),
- eine eigene Recherche zu Pixantron in Studienregistern zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU bis zum 13.12.2012.

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde für die vorliegende Fragestellung keine relevante direkt vergleichende Studie identifiziert. Die vom pU vorgelegten Daten zur Studie PIX301 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 für die Nutzenbewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.7.1).

Der pU legt darüber hinaus weitere Untersuchungen vor. Zum einen handelt es sich dabei um die Studie PIX203, eine RCT zum Vergleich von 2 Kombinationsschemata unter Verwendung von Pixantron in einer der Behandlungsgruppen bei therapienaiven Patienten mit einem diffus großzelligen B-Zell-NHL (DLBCL). Darüber hinaus führt der pU eine Gegenüberstellung von Fachinformationen zum Vergleich des möglichen Schadens von Pixantron mit anderen aus Sicht des pU in Deutschland für die Behandlung von NHL einsetzbaren Wirkstoffen durch. Die Vorlage der weiteren Untersuchungen ist insgesamt nicht ausreichend begründet. Die weiteren Untersuchungen sind darüber hinaus 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 (siehe Abschnitt 2.7.2.6.2).

Insgesamt legt der pU keine Studiendaten vor, die für die Fragestellung der Nutzenbewertung relevant sind.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung der Nutzenbewertung liegen keine relevanten Studien vor, weder für einen direkten Vergleich noch aus weiteren Untersuchungen. Insgesamt ergibt sich daraus kein Beleg für einen Zusatznutzen von Pixantron gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der aus der Studie PIX301 und den vorgelegten weiteren Untersuchungen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pixantron ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.5 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Entfällt, da der pU in seinem Dossier keine Studien vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen von Pixantron gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermitteln lässt.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pixantron wie folgt festgelegt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, insbesondere eine Bleomycin-, Cyclophosphamid-, Etoposid-, Ifosfamid-, Methotrexat-, Mitoxantron-, Rituximab-, Trofosfamid-, Vinblastin-, Vincristin- oder Vindesin-haltige Therapie, sofern unter Berücksichtigung der Vortherapie die Wirkstoffe erneut für eine Behandlung 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 in Modul 3, Abschnitt 3.1 des Dossiers keine explizite Aussage, ob er dieser Festlegung folgt oder nicht. Auf der einen Seite stellt er die Zweckmäßigkeit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie infrage, auf der anderen Seite benennt der pU aber keine abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie.

Dass der pU die Festlegung des G-BA infrage stellt, wird an verschiedenen Stellen im Dossier deutlich. Aus Sicht des pU darf sich die Festlegung einer Vergleichstherapie, die offenkundig nicht dem Therapieverhalten der deutschen Onkologen entspreche und die sich ausschließlich auf veraltete, theoretisch vorhandene, weil zum damaligen Zeitpunkt wenig differenzierte Zulassungen beziehe, nicht zweckmäßig nennen (Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Er begründet seine Einschätzung damit, dass die vom G-BA in der Festlegung genannten Wirkstoffe zwar eine Zulassung in Deutschland für die Behandlung des NHL haben, aber weder in Leitlinien empfohlen würden [14,15] noch in dieser Indikation in der klinischen Anwendung seien [16]. Diese Wirkstoffe in der Monotherapie nennt der pU aber explizit als zweckmäßige Vergleichstherapie in der von ihm formulierten Fragestellung zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4, Abschnitte 4.2.1 und 4.2.2).

Insgesamt gibt es aus Sicht des pU für das oben genannte Anwendungsgebiet keinen anerkannten Therapiestandard. Daher erscheint für ihn „eine Therapie mit Wirkstoffen nach individueller Entscheidung des behandelnden Arztes [...] am ehesten geeignet, als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen zu werden“. Dies stellt die Festlegung des G-BA im Gegensatz zu den obigen Ausführungen nicht infrage, sondern bestätigt diese vielmehr. Denn aus der offenen Formulierung des Wortlauts der zweckmäßigen Vergleichstherapie geht hervor, dass die in der Festlegung des G-BA genannte Auflistung von Wirkstoffen keinesfalls abschließend ist. Vielmehr ist jede patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie zu sehen. Insofern sind die Ansichten des G-BA und des pU

dahingehend übereinstimmend. Der G-BA macht darüber hinaus die Einschränkung, dass der in Deutschland geltende Zulassungsstatus berücksichtigt werden muss. Diesen berücksichtigt der pU jedoch nicht. Dies wird insbesondere in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU zum Nachweis des Zusatznutzens deutlich, wie im Folgenden erläutert wird.

Der pU beschreibt in Modul 3, Abschnitt 3.1 bereits kurz, auf welche Weise er den Zusatznutzen von Pixantron anhand der Zulassungsstudie PIX301 nachweisen will. Diese Studie „enthält verschiedene Vergleichssubstanzen, von denen Mitoxantron, Etoposid, Ifosfamid und Rituximab (MEIR-Gruppe) auch eine Zulassung für die Behandlung NHL in Deutschland besitzen, und auf diese Weise als zweckmäßige Vergleichstherapie von Pixantron herangezogen werden können“ und zwar „unabhängig von der Verwendung als Mono- oder Kombinationstherapie“ (Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Der pU erläutert sein Vorgehen detailliert in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.

Bei der Studie PIX301 handelt es sich um eine RCT, in der die Monotherapie mit Pixantron mit einer anderen, jeweils patientenindividuell vom Prüfarzt bestimmten Monotherapie mit einem von 7 im Protokoll festgelegten antineoplastischen Medikamenten (Vinorelbin, Oxaliplatin, Ifosfamid, Etoposid, Mitoxantron, Gemcitabin, Rituximab), verglichen wurde. In die Studie wurden Patienten mit aggressivem NHL eingeschlossen, 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).

Wie vom pU beschrieben, haben 4 der 7 in der Vergleichsgruppe eingesetzten Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung für die Behandlung von NHL (Etoposid, Ifosfamid, Mitoxantron und Rituximab). Die übrigen Wirkstoffe haben zwar jeweils eine Zulassung für verschiedene onkologische Anwendungsgebiete, jedoch nicht für NHL (z. B. [17-19]). Deshalb legt der pU im Dossier eine weitere Auswertung derjenigen Patienten vor, für die Pixantron zugelassen ist, wobei aus der Vergleichsgruppe nur diejenigen Patienten berücksichtigt wurden, die einen der 4 genannten Wirkstoffe erhielten (Teilpopulation mit 73 Patienten, Pixantrongruppe: 50 Patienten, Vergleichstherapiegruppe: 23 Patienten).

Es ist zwar richtig, dass die genannten Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung für die Behandlung des NHL haben. In der Studie PIX301 wurde jedoch nur Mitoxantron zulassungsgemäß angewendet. Für Mitoxantron gibt es in Deutschland entgegen den Angaben des pU für ein Präparat eine allgemeine Zulassung bei NHL, also auch in der Monotherapie [20]. Rituximab ist nur für einen Teilbereich des Indikationsgebietes, nämlich das behandlungsrefraktäre und rezidierte folliculäre NHL im Stadium III–IV als Monotherapie

zugelassen, ansonsten nur in Kombination mit anderen Chemotherapeutika [6]. Rituximab wurde in der Studie jedoch bei keinem Patienten eingesetzt. Im Dossier finden sich keine Angaben, bei wie vielen Patienten innerhalb der Population, für die Pixantron zugelassen ist, bzw. in der MEIR-Gruppe Mitoxantron, Etoposid oder Ifosfamid angewendet wurde. Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie erhielten 4 Patienten Mitoxantron, 9 Patienten Etoposid und 12 Patienten Ifosfamid [4]. Daran ist zu ersehen, dass die Mehrzahl der Patienten in der MEIR-Gruppe (insgesamt 23 Patienten) mit Etoposid und Ifosfamid behandelt wurde. Etoposid und Ifosfamid sind zwar für die Indikation NHL, zugelassen, jedoch nur zur Kombinationschemotherapie [7-13]. Daraus folgt, dass die Patienten des Vergleichsarms der Studie PIX301 zum weitaus überwiegenden Teil nicht dem in Deutschland gültigen Zulassungsstatus entsprechend behandelt wurden. Dies bestätigt auch der pU im Dossier.

Laut der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind der deutsche Zulassungsstatus und die 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 G-BA [2] ergibt.

Berücksichtigung von Studien außerhalb des Zulassungsstatus

Allein aus der Voraussetzung, dass die Nutzenbewertung grundsätzlich innerhalb des in Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen muss, folgt jedoch nicht zwangsläufig, dass Studien, in denen Patienten außerhalb des gültigen Zulassungsstatus behandelt wurden, nicht geeignet sind, die jeweilige Fragestellung zu beantworten. Liegen für eine Nutzenbewertung ausschließlich Daten zu außerhalb des Zulassungsstatus behandelten Patienten vor, ist jeweils zu prüfen, ob die Studienergebnisse auf eine Behandlungssituation innerhalb des Zulassungsstatus anwendbar sind.

Gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG sind die Ergebnisse von Studien außerhalb des Zulassungsstatus dann als „anwendbar“ anzusehen, wenn hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, dass die Effektschätzer patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal der Zulassung (im vorliegenden Fall insbesondere die Anwendung in der Monotherapie statt in Kombinationstherapie) beeinflusst werden [21]. Es kann in einer solchen Situation davon ausgegangen werden, dass die Behandlungseffekte in einer zulassungsgemäßen Behandlung und einer Behandlung außerhalb der Zulassung hinreichend vergleichbar sind. Aufgrund der Kriterien für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss das Ziel dabei jeweils sein, Aussagen zum Zusatznutzen des neuen Arzneimittels im Vergleich zur Vergleichstherapie, jeweils in der zulassungsgemäßen Behandlung zu machen.

Es wäre also durchaus denkbar, dass sich Aussagen zum Zusatznutzen eines neuen Arzneimittels im Vergleich zu einer (zulassungsgemäßen) zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Daten außerhalb der 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. Dadurch ist gewährleistet, dass der in der Studie beobachtete Behandlungseffekt den interessierenden Behandlungseffekt (beim direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zumindest nicht überschätzt.

Der pU legt im Dossier dar, dass Patienten in dem laut Anwendungsgebiet von Pixantron fortgeschrittenen Stadium des B-Zell-NHL mehrheitlich eine nicht zulassungsgemäße Therapie bekommen. Er stützt sich dabei einerseits auf Empfehlungen aus Leitlinien [14,15] und auf eine Expertenbefragung unter praktizierenden Onkologen, die Erfahrung mit der Behandlung des NHL in der Dritt- oder Viertlinientherapie haben mussten [16]. Eine ausreichende Begründung dafür, dass speziell die in der Studie PIX301 gewählten möglichen Monotherapien im Sinne der Anwendbarkeit der Ergebnisse adäquat sind, ergibt sich dadurch jedoch nicht.

Der pU begründet den Einsatz der Vergleichs Arzneimittel in der Studie als Monotherapie damit, dass es keinen anerkannten Therapiestandard im Anwendungsgebiet von Pixantron gebe. Dabei stellt sich jedoch die Frage, ob die eingesetzten Therapien eine im Vergleich zu anderen Alternativen sinnvolle und begründete Option darstellen.

Zumindest hinsichtlich der Versorgungspraxis in Deutschland ist dies jedoch fraglich. Aus der vom pU vorgebrachten Expertenbefragung unter klinisch tätigen Onkologen geht hervor, dass zwar ein Teil der Patienten eine Monotherapie erhält, dann aber in der Mehrzahl mit Bendamustin oder Bortezomib (Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Beide Wirkstoffe gehörten nicht zu den in der Studie PIX301 eingesetzten möglichen Vergleichstherapien. Auch in den vom pU zitierten Leitlinien findet sich, mit Ausnahme von Rituximab, keine Empfehlung für den Einsatz eines dieser Arzneimittel in der Monotherapie [14,15]. Ein weiteres Argument ergibt sich aus der Studie PIX301 selbst, in der die Rekrutierung nach Einschluss von 140 Patienten abgebrochen wurde, sodass schließlich weniger als die Hälfte der 320 geplanten Patienten eingeschlossen wurden. Der pU selbst räumt gegenüber der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA ein, dass er die unvollständige Rekrutierung der Studie unter anderem darauf zurückführt, dass es in den USA und Westeuropa eine Bevorzugung für Kombinationstherapien gebe [22]. Diese Feststellung wird dadurch gestützt, dass die Mehrzahl der Studienpatienten, die nach Studienende mit einer Chemotherapie weiterbehandelt wurden, eine Kombinationstherapie bekamen [23].

Weiterhin begründet der pU die Verwendung der Monotherapie im Vergleichsarm damit, dass der Effekt von Pixantron im Vergleich mit anderen Monotherapien transparenter erkannt werden könne als beim Vergleich von Kombinationsschemata. Diese Begründung ist ebenfalls nicht ausreichend. Es geht nicht darum, einen möglichst transparenten Behandlungseffekt zu messen, sondern den abhängig von der zugrunde liegenden Fragestellung maßgeblichen Effekt. Liegt beispielsweise eine Situation vor, in der eine Kombinationstherapie eine sinnvolle Alternative darstellt, sollte die interessierende Frage

einer Studie sein, ob das neue Arzneimittel einen Zusatznutzen gegenüber dieser Kombinationstherapie hat. Es trifft dann zwar zu, dass keine Rückschlüsse auf den jeweiligen Effekt des neuen Arzneimittels im Vergleich zu jedem einzelnen Kombinationspartner mehr möglich sind. Das wäre für die beschriebene Fragestellung aber auch irrelevant.

Zusammenfassung und Konsequenzen

Zusammenfassend weicht der pU also spätestens in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorgelegten Studie PIX301 aufgrund der fehlenden Berücksichtigung des in Deutschland gültigen Zulassungsstatus von der Festlegung des G-BA ab. Die Begründung des pU für diese Abweichung ist nicht ausreichend. Auch die Anwendbarkeit der Ergebnisse der Studie PIX301 auf innerhalb des in Deutschland gültigen Zulassungsstatus behandelte Patienten ist nicht begründet, weil der pU dafür keine Unterlagen vorlegt.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Nutzenbewertung erfolgt uneingeschränkt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.
- Die vom pU vorgelegte Studie PIX301 ist nicht geeignet, die Fragestellung zum Zusatznutzen von Pixantron gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beantworten.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die in Modul 4, Abschnitte 4.2.1 und 4.2.2 genannte Fragestellung des pU entspricht im Hinblick auf die Patientenpopulation und die Intervention der Zulassung von Pixantron. Untersucht werden sollten ausschließlich RCTs.

Hinsichtlich der Vergleichstherapie weicht der pU von der Festlegung des G-BA ab. Er benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie „Physician’s Choice“, insbesondere die Wirkstoffe Bleomycin, Cyclophosphamid, Etoposid, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Rituximab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Vindesin als Monotherapie oder Kombinationstherapie. Er geht an dieser Stelle nicht auf die Berücksichtigung des deutschen Zulassungsstatus und der zugelassenen Dosierungen ein. Dies ist, wie in Abschnitt 2.7.1 beschrieben, nicht ausreichend begründet.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Pixantron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.7.1),

werden die vom pU in der Fragestellung genannten patientenrelevanten Endpunkte nicht weiter kommentiert.

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, die Fragestellung zu beantworten. Es liegen keine relevanten Ergebnisse für eine Nutzenbewertung vor.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Pixantron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitte 2.7.1, 2.7.2.3.2 und 2.7.2.6.2), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und Analyse nicht weiter kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienliste des pU

Der pU benennt 1 Studie, die er als relevant erachtet (Studie PIX301). Es ergibt sich aus den weiteren, vorgelegten Unterlagen kein Hinweis darauf, dass diese Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Pixantron war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Der pU hat richtigerweise auf die Durchführung einer bibliografischen Recherche verzichtet.

Studienregister

Die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurde vom pU durchgeführt.

Weiterhin wird auf eine Suche im firmeninternen Studienregister hingewiesen. Im Anhang 4-B finden sich hierzu keine Angaben zur Suchstrategie und zur Trefferzahl. Da das Firmenregister anscheinend nicht öffentlich zugänglich ist, war eine Überprüfung nicht möglich.

Zusammenfassung

Auf eine Vollständigkeitsprüfung wurde dennoch verzichtet, da die eingeschlossene Studie den Zulassungsstatus nicht abbildet und der pU damit keine relevante Studie vorlegt.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat darüber hinaus Recherchen zu weiteren Untersuchungen vorgelegt.

Historischer Vergleich

Im vorliegenden Dossier hat der pU mittels bibliografischer Literaturrecherche nach Studien für einen sogenannten „historischen Vergleich“ gesucht. Die Suche beinhaltet die vom G-BA in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Wirkstoffe.

Studienliste des pU

Im Dossier liegt keine separate Liste der Studien des pU für den historischen Vergleich vor. Eine Überprüfung der Vollständigkeit war deshalb nicht möglich.

Bibliografische Literaturrecherche

Aus der Prüfung der Suche in bibliografischen Datenbanken ergaben sich folgende Mängel:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, EMBASE und im Cochrane Central Register of Controlled Trials in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden, da in diesen Datenbanken die Suche beispielsweise mit der Suchzeile „aggressiv?“ (z. B. Modul 4, S. 170, MEDLINE, Suchzeile 5) stark eingeschränkt wird.

Weiterhin wird die Suche zum historischen Vergleich in dem Methodenteil des Dossiers nicht erwähnt. Auch gibt es keine Angaben zum Vorgehen bei der Selektion der Studien. Die Suchstrategien, das Flowchart und die im Volltext ausgeschlossenen Referenzen finden sich im Abschnitt 4.3.2.3.1.2 des Moduls 4 (S. 169ff). Die Suchstrategien sind aufgeführt, jedoch fehlen die Angaben zur Suchoberfläche. Es wurden Suchfilter ohne Angaben ihrer Quellen verwendet.

Darüber hinaus finden sich in der Ablage des pU in Modul 5 keine RIS-Dateien mit den Treffern der Recherche. Diese sind notwendig, um das Rechercheergebnis zu überprüfen.

Studienregister

Für den historischen Vergleich hat der pU keine Recherche in Studienregistern vorgelegt. Diese wäre aber gemäß Dossiervorlage notwendig gewesen, um die Vollständigkeit des Studienpools für den historischen Vergleich sicherzustellen.

Erweiterte Ein- und Ausschlusskriterien

Des Weiteren führt der pU die in Modul 4, Anhang 4-B dargestellte Studienregistersuche zur Identifikation weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel unter Berücksichtigung erweiterter Ein- und Ausschlusskriterien an.

Für die Identifikation weiterer Untersuchungen zum bewertenden Arzneimittel hat der pU die oben bereits kommentierte Studienregistersuche auch unter Berücksichtigung erweiterter Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Die Kommentierung gilt entsprechend.

Im Dossier liegt keine separate Liste der Studien des pU unter Berücksichtigung der erweiterten Ein- und Ausschlusskriterien vor. Eine Überprüfung der Vollständigkeit war deshalb nicht möglich.

Gegenüberstellung der Fachinformationen

Darüber hinaus legt der pU eine Gegenüberstellung der Fachinformationen von Pixantron und den aus Sicht des pU in Deutschland bei NHL einsetzbaren Wirkstoffen Bleomycin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Epirubicin, Etoposid, Fludarabin, Ibritumomab-Tiuxetan, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Rituximab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Vindesin vor.

Die Gegenüberstellung von Fachinformationen ist für die Nutzenbewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Das Vorgehen bezüglich der Informationsbeschaffung wird deshalb nicht kommentiert.

Zusammenfassung

Zum historischen Vergleich hat der pU selbst keine relevante Studie identifiziert. Der historische Vergleich wird daher im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Aus den übrigen Schritten zur Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen wurde für die vorliegende Fragestellung keine relevante Studie identifiziert (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde daher verzichtet.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.3, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der pU legt zum einen Daten für einen direkten Vergleich von Pixantron und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Für den direkten Vergleich schließt der pU die Studie PIX301 ein. Diese ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Pixantron im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant. Eine ausführliche Erläuterung findet sich in Abschnitt 2.7.1.

Die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen umfassen zum einen die Studie PIX203 und eine Gegenüberstellung von Fachinformationen zum Vergleich des möglichen Schadens von Pixantron und den aus Sicht des pU in Deutschland bei NHL einsetzbaren Wirkstoffen Bleomycin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Epirubicin, Etoposid, Fludarabin, Ibritumomab-Tiuxetan, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Rituximab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Vindesin. Für die Vorlage weiterer Untersuchungen ist eine Begründung erforderlich, nach denen es unmöglich ist oder unangemessen, Studien höchster Evidenz (randomisierte kontrollierte Studien) zu fordern oder durchzuführen. Die Begründung des pU ist nicht ausreichend (siehe Abschnitt 2.7.2.6.2). Darüber hinaus sind die weiteren Unterlagen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Pixantron im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu machen. Die in der Studie PIX203 untersuchte Population umfasst ausschließlich therapienaive Patienten und unterscheidet sich daher maßgeblich von 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. Die vorgelegten weiteren Untersuchungen werden deshalb nicht weiter betrachtet.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Der pU legt keine relevanten Ergebnisse für die Nutzenbewertung vor. Auch die vom pU im Dossier präsentierten weiteren Untersuchungen sind nicht relevant für die Nutzenbewertung. Folglich kann anhand des vorliegenden Dossiers kein Beleg für einen Zusatznutzen von Pixantron gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden. Eine Bewertung der Endpunkte sowie der Ergebnisse entfällt daher.

2.7.2.4 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Da keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien zum Vergleich von Pixantron und der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, sind auch die Ausführungen des pU zu Studienergebnissen nicht relevant. Damit entfallen weitere Kommentare zu Studiendesign, Verzerrungspotenzialen, Population etc.

2.7.2.5 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.5.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise im Wesentlichen auf die von ihm herangezogene Studie PIX301 in Bezug auf die von ihm bearbeitete Fragestellung. Zusätzlich diskutiert er die vorgelegten weiteren Untersuchungen (Studie PIX203, den historischen Vergleich und die Gegenüberstellung der Fachinformationen). Wie in den Abschnitten 2.7.1 und 2.7.2.3.2 dargelegt, waren weder die Studie PIX301 noch die weiteren Untersuchungen für die vorliegende Bewertung relevant.

Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

- Da keine relevanten Daten zum Vergleich von Pixantron und der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, sind die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise für die vorliegende Nutzenbewertung nicht zu verwerten.

2.7.2.5.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU führt zusammenfassend für die Bewertung des Zusatznutzens von Pixantron folgende Kriterien an: eine gegenüber der Vergleichstherapie verbesserte Wirksamkeit von Pixantron hinsichtlich Gesamtüberleben, Gesamtansprechen und progressionsfreien Überlebens, unter Berücksichtigung des günstigen Sicherheitsprofils von Pixantron bei hoher Ergebnissicherheit. Daraus leitet er einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab, der aufgrund der bisherigen Datenlage als nicht quantifizierbar einzustufen, aufgrund des therapeutischen Bedarfs jedoch als patientenrelevant anzusehen sei. Diese Einschätzung des pU wird nicht geteilt, da für die interessierende Fragestellung aus den zuvor genannten Gründen keine verwertbaren Daten vorliegen (siehe Abschnitte 2.7.1. und 2.7.2.3.2).

Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

- Da keine relevanten Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens von Pixantron im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorliegen, sind die Angaben des pU zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nicht zu verwerten.

2.7.2.6 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.6.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pixantron eingesetzt.

2.7.2.6.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Die Angaben des pU für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage der Studie PIX203 damit, dass er die daraus gewonnenen Daten zu unerwünschten Ereignissen, insbesondere zur Kardiotoxizität, im direkten Vergleich mit Doxorubicin als relevant für die Nutzenbewertung von Pixantron ansieht. Der pU erläutert weiterhin dass, ein direkter Vergleich mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie nur teilweise möglich war. Mangels publizierter Studien für einen indirekten Vergleich wurde im Beratungsgespräch mit dem G-BA die Möglichkeit eingeräumt, den Zusatznutzen durch einen historischen Vergleich nachzuweisen. Die Recherche, die zu diesem Zweck vom pU durchgeführt wurde, erbrachte jedoch keine relevante Studie. In Ermangelung evidenzbasierter wissenschaftlicher Daten hat der pU zusätzlich eine Gegenüberstellung der Fachinformationen von Pixantron sowie der aus Sicht des pU in Deutschland für die Behandlung von NHL einsetzbaren Wirkstoffe vorgenommen.

Der pU begründet die Vorlage der weiteren Untersuchungen demnach allein damit, dass keine Daten höchstmöglicher Evidenz vorliegen. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV ist jedoch eine Begründung erforderlich, warum es unmöglich ist oder unangemessen, Studien höchster Evidenz (randomisierte kontrollierte Studien) zu fordern oder durchzuführen. Allein die Tatsache, dass keine für die Fragestellung relevanten direkt vergleichenden RCTs vorliegen, ist für die Begründung nicht ausreichend. Anhand der vorgelegten weiteren Untersuchungen nimmt der pU einen Vergleich des möglichen Schadens von Pixantron und anderen aus Sicht des pU in Deutschland für die Behandlung von NHL einsetzbaren Wirkstoffen vor. Zur Beantwortung dieser spezifischen Fragestellung ist es möglich, entsprechende direkt vergleichende Studien durchzuführen. Unabhängig von diesen Überlegungen sind die vorgelegten weiteren Unterlagen nicht geeignet, eine Aussage zum Zusatznutzen von Pixantron im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu machen. In der RCT PIX203 wurden 2 unterschiedliche Kombinationschemotherapien bei behandlungsnaiven Patienten mit DLBCL verglichen. In beiden Gruppen erhielten die Patienten Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison und Rituximab, während die Patienten in der Interventionsgruppe zusätzlich Pixantron und in der Vergleichsgruppe zusätzlich Doxorubicin erhielten. Pixantron ist ausschließlich als Monotherapie bei Patienten mit mehrfach rezidiertem oder therapierefraktärem B-Zell-NHL zugelassen. Alle in dieser Studie untersuchten Patienten sind also außerhalb der Zulassung von Pixantron behandelt worden und unterscheiden sich insbesondere aufgrund der fehlenden Vortherapien maßgeblich von

den Patienten in der Zielpopulation. Der pU legt auch keine Begründung für die Anwendbarkeit der Ergebnisse auf die Behandlung innerhalb der deutschen Zulassung vor (siehe dazu auch Abschnitt 2.7.1). Eine Gegenüberstellung von Fachinformationen ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da sie grundsätzlich nicht geeignet ist, Effekte zu zeigen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen (Studie PIX203, historischer Vergleich, Gegenüberstellung der Fachinformationen) werden nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

2.7.2.6.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Der pU führt in Modul 4 (Abschnitt 4.5.3) aus, warum aus seiner Sicht valide Daten zum patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben noch nicht vorliegen können. Er begründet dies damit, dass die Rekrutierung in der Zulassungsstudie PIX301 vorzeitig abgebrochen wurde und deshalb die geplante Patientenzahl nicht erreicht wurde. Aufgrund der geringeren Patientenzahl sei die Power nicht mehr ausreichend, um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen in Bezug auf das Gesamtüberleben zu zeigen. Dies hatte zur Folge, dass der pU auch den in der Studie PIX301 ebenfalls erhobenen Surrogatendpunkt CR/CRu (complete response / complete response unconfirmed) heranzieht.

Allein die Tatsache, dass die angestrebte Patientenzahl nicht ausreichend war, um genügend Power zu erreichen, ist nicht ausreichend, um eine Bewertung auf Basis von nicht patientenrelevanten Endpunkten zu rechtfertigen. Dabei wären zumindest die Gründe für die geringe Patientenzahl zu berücksichtigen. Wie in Abschnitt 2.7.1 ausgeführt, war ein möglicher Grund für die schlechte Rekrutierung in der Studie, dass man in den USA und Westeuropa Kombinationstherapien den Vorzug gebe [22]. Gegebenenfalls wären durch die Wahl einer anderen Vergleichstherapie eine ausreichende Patientenzahl und damit eine ausreichende Power hinsichtlich des Gesamtüberlebens möglich gewesen. Unabhängig davon muss die Studie selbst grundsätzlich geeignet sein, die Fragestellung zu beantworten. Dies ist für die Studie PIX301 nicht der Fall (siehe Abschnitt 2.7.1).

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.6.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten und beschreibt in Modul 4 (Abschnitt 4.5.4), warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Da jedoch insgesamt keine relevanten Daten für eine Nutzenbewertung vorliegen, erfolgt an dieser Stelle keine Kommentierung hinsichtlich der Validität der verwendeten Surrogatendpunkte.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU geht bei der Beschreibung der Erkrankung von der Zulassung aus. Diese sieht vor, dass Pixantron indiziert ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidivierten oder refraktären aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-Zell-NHL) [3]. Auf Grundlage der Klassifikation nach Malignität, Histologie und Stadium beschreibt der pU die Erkrankung und ordnet den rezidivierten oder refraktären aggressiven B-Zell-NHL folgende Formen des B-Zell-NHL zu: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), transformierte ursprünglich indolente Lymphome und folliculäre (großzellige) Lymphome Grad 3B [24,25].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf innerhalb der Erkrankung wird vom pU mit Verweis auf die Toxizität der derzeit angewendeten Therapieregime erläutert.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Zielpopulation

Zur Prävalenz des NHL präsentiert der pU Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) für das Jahr 2004. Diese Darstellung ist nach Geschlecht und Altersgruppen aufgeteilt, wobei die jüngste Altersgruppe Patienten von 0 bis 49 Jahren einschließt. Da Pixantron laut Fach- und Gebrauchsinformation nur zur Behandlung von erwachsenen Patienten angezeigt ist [3], sind Daten zur Erkrankung Minderjähriger nicht weiter zu berücksichtigen.

Für die Inzidenz des NHL geht der pU auf Basis der Daten des RKI von 12 900 neu erkrankten Patienten im Jahr 2010 aus [26]. Im Weiteren beruft sich der pU auf die Hochrechnung des RKI, das seinerzeit für 2012 14 300 Fälle mit NHL erwartete [27].

Auf dieser Grundlage bestimmt der pU den Anteil der Patienten, die für die Behandlung mit Pixantron infrage kommen. Er geht dabei in 3 Schritten vor:

(1) Zunächst zieht der pU Daten heran, um den Anteil der aggressiven B-Zell-NHL unter den NHL zu bestimmen. In der Publikation der Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Group [25] wurden 1988 bis 1990 an 9 Zentren auf 4 Kontinenten fortlaufend insgesamt 1403 bisher nicht behandelte Patienten klassifiziert. In dieser Studie hatten 30,6 % der Patienten ein DLBCL, 22,1 % ein folliculäres Lymphom und 6,4 % ein folliculäres Lymphom Grad 3 (darunter 10 % Grad 3B). Weiterhin nimmt der pU an, dass sich etwa 3 % aller folliculären

Lymphome von indolenten zu aggressiven Formen umwandeln [28]. Daraus resultieren 4562 Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL per annum.

(2) Zur Frage, wie viele Patienten nicht auf die Therapie ansprechen oder ein Rezidiv erleiden, zieht der pU 2 Publikationen heran (Friedberg 2011, Tilly und Dreyling 2010) [29,30]. Der pU nimmt auf dieser Basis an, dass 30 % der Patienten unter (1) ein Rezidiv erleiden bzw. unter der Erstlinientherapie refraktär auf die Therapie reagieren.

(3) Mangels Daten zur Heilungsrate nach Zweitlinientherapie setzt der pU an, dass von diesen 30 % wiederum 20 % geheilt werden. Damit ergeben sich 1095 Patienten.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Unter der Annahme, dass sich der Therapieerfolg bis zum Jahr 2017 steigert und nur noch 10 % der Patienten in Erstlinie ein Rezidiv erleiden oder refraktär auf die Therapie ansprechen, legt der pU eine Hochrechnung vor. Diese Annahme wird nicht begründet, sodass die vorgelegte Hochrechnung als rein spekulativ zu beurteilen ist.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU gibt an, dass sich im Jahr 2012 insgesamt 974 GKV-Patienten in der Zielpopulation befänden. Der vom pU herangezogene Anteil der GKV-Versicherten von 89 % ist plausibel. In der vom pU ausgewiesenen Anzahl der GKV-Patienten wird jedoch die Unsicherheit in den Daten nicht ausreichend berücksichtigt.

Bewertung des Instituts

Insgesamt ist zu berücksichtigen, dass die Datenlage zur Abgrenzung der Subtypen des aggressiven B-Zell-NHL wie auch zur Bestimmung des Anteils der Patienten, die refraktär auf die Therapie reagieren oder ein Rezidiv erleiden, schwach ist. In den beiden Publikationen [29,30], die dazu herangezogen werden, werden Angaben gemacht, deren Herkunft unklar bleibt. Der pU diskutiert aber weder die Datenlage noch geht er darauf in seinen Berechnungen ein, indem er z. B. eine Spanne ausweisen könnte. Unklar ist, inwieweit die über 20 Jahre alte Untersuchung noch gilt. Zwar waren 2 deutsche Zentren beteiligt, jedoch bleibt unklar, inwieweit sich die Ergebnisse aus den 9 Zentren auf die einzelnen Zentren bzw. Länder übertragen lassen. Weiterhin wird nicht berücksichtigt, dass das Mantelzelllymphom zumindest zum Teil als aggressiv gilt, wie auch das primär mediastinale großzellige Lymphom zu berücksichtigen wäre. Allein damit schon würden sich die Berechnungen, selbst wenn sie in sich korrekt wären, als eher untere Grenze einer Spanne darstellen.

Die Unsicherheit hat das Institut in einer eigenen Berechnung berücksichtigt, bei der an allen Stellen, an denen die Datenlage dünn ist, eine Unsicherheit von $\pm 10\%$ für den jeweiligen Wert berücksichtigt wird (siehe Vorgehen in der Dossierbewertung zu Fingolimod A11-23 [31]). D. h. bei den Schritten (1) bis (3) in der oben dargestellten Berechnung des pU werden die Anteilsangaben um 10 % nach oben und unten variiert. Als Ausgangsbasis wird wie vom pU selbst die vom RKI für das Jahr 2012 erwartete Inzidenz angenommen.

Damit liegt die Zahl der GKV-Patienten zwischen 707 und 1302. In die Indikation von Pixantron können aber auch die aggressiven Formen der Mantelzellymphome und die mediastinalen großzelligen Lymphome fallen. Auf Grundlage der Verteilung der Lymphome, die der pU heranzieht (Abbildung 5, S. 57, Modul 3), macht das etwa 4 % aus. Damit können zusätzlich noch ca. 100 bis 150 Patienten in die GKV-Zielpopulation einberechnet werden.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Eine Bewertung des Zusatznutzens war auf Grundlage der eingereichten Unterlagen nicht möglich (siehe Abschnitt 2.7.1).

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Therapieregime, die von der Zulassung nicht gedeckt sind, wie der pU selbst ausweist, nämlich die Monotherapien mit Ifosfamid oder Etoposid (i. v. oder oral), werden nicht berücksichtigt.

Damit werden auch Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Person für Monotherapien nicht weiter berücksichtigt. Wie am Beispiel Ifosfamid erkennbar wird, weichen diese deutlich vom Jahresdurchschnittsverbrauch bei anderen Therapieregimen ab: 34 020 mg als Gesamtverbrauch für die Monotherapie versus 37 800 mg im Therapieregime IMVP (Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid und Mesna) und 56 700 mg im Therapieregime IVAD (Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin, Dexamethason und Mesna).

3.2.1 Behandlungsdauer

Wie der pU feststellt, gibt es für einige Arzneimittel, die als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen, keine Information zur Dauer der Behandlung, z. B. Trofosfamid. Es ist deswegen davon auszugehen, dass für dieses Arzneimittel keine Beschränkung der Behandlungsdauer gilt. Für weitere Regime, z. B. die Behandlung mit Rituximab sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie, liegen mit der Fachinformation Vorgaben vor, die der pU übernimmt.

Da den Fachinformationen für weitere Behandlungsregime keine Informationen zu entnehmen sind, leitet der pU die Behandlungsdauer „aus den bei NHL-Patienten üblichen Regimen mit Informationen aus der Fachinformation oder anerkannten publizierten Kombinationsregimen“ ab (siehe S. 70, Modul 3).

Dieses Vorgehen ist als kritisch anzusehen. Zum Teil sind die Therapieregime mehr als 10 Jahre alt (z. B. Wilson et al. 1993 zu EPOCH [Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin], Joensuu et al. 1992 und Canellos et al. 1987) [32-34]. Damit stellt sich generell die Frage, ob und welche Bedeutung diese Therapieregime

gegenwärtig haben. Weiterhin ist unklar, inwieweit die dort verwendeten Dosierungen heute so umgesetzt werden. Darüber hinaus werden Therapieregime übernommen, die nach der jeweiligen Publikation nur in einem einzigen Land eingesetzt wurden, z. B. Economopoulos et al. 2002 [35] in Griechenland oder Joensuu et al. 1992 [33] in Finnland. Es bleibt unklar, ob diese Therapieregime in der jeweiligen Dosierung derzeit in Deutschland angewendet werden. Der pU geht im Einzelnen nicht auf diese Frage ein.

Unklar bleibt auch, warum für einige Therapieregime, z. B. IMVP, die geringste Anzahl von Zyklen für Kombinationsschemata im Anwendungsgebiet gewählt wurde. Bei Unsicherheit hätte auch eine längere Behandlungsdauer ausgewiesen werden können.

Der pU (siehe S. 154, Modul 3) zieht für die Schätzung der Behandlungsdauer von Pixantron auch die Rate an Patienten heran, deren Therapie abgebrochen wurde. Abbrüche und andere Modifikationen, die sich auf die Dauer der Behandlung auswirken, sind erst nachgeordnet unter 3.3.6 des Dossiers (Angaben zu Versorgungsanteilen) zu berücksichtigen.

3.2.2 Verbrauch

Der pU berechnet den Gesamtverbrauch auf Basis der von ihm getroffenen Annahmen zu Anzahl der Zyklen und Verbrauch pro Zyklus pro Durchschnittspatient mit $1,89 \text{ m}^2$ Körperoberfläche in mg und nicht als definierte Tagesdosis (DDD). Dieses Vorgehen ist angemessen. Die Berechnungen sind unter den Annahmen des pU nachvollziehbar und korrekt.

3.2.3 Kosten

Der pU macht bei der Berechnung der Arzneimittelkosten folgenden systematischen Fehler: Für jedes Arzneimittel wählt der pU eine Packungsgröße und berechnet auf dieser Basis einen Durchschnittspreis pro mg des Arzneimittels. Daraufhin multipliziert er den Gesamtverbrauch, der sich aus Anzahl von Zyklen x Dosierung pro Zyklus in mg/m^2 Körperoberfläche (KOF) ergibt, mit diesem Durchschnittspreis. Dabei vernachlässigt der pU, dass bei jeder Anwendung Verwurf entstehen kann. Denn man kann nicht davon ausgehen, dass der Rest an einen anderen Patienten verabreicht werden kann.

Der Fehler wird am Beispiel von Rituximab verdeutlicht. Zunächst wird die Veränderung der Kosten berechnet, wenn Rituximab bei der Strahlentherapie verabreicht wird. Wie auf S. 151, Modul 3 ausgeführt, erhält ein mit Ibritumomab-Tiuxetan Behandelter am Tag 1 und am Tag 7, 8 oder 9 jeweils eine Gabe Rituximab in der Dosierung von 250 mg/m^2 KOF. Folgt man dem pU und multipliziert dies mit $1,89 \text{ m}^2$ KOF, macht das $472,5 \text{ mg}$ pro Gabe. Das ergibt 945 mg . Multipliziert mit dem zuvor errechneten Preis von $3,4883 \text{ €/pro mg}$ belaufen sich die Kosten für Rituximab auf $3296,48 \text{ €}$, wie vom pU berechnet. Setzt man dagegen an, dass jeweils am Tag 1 und am Tag 7 (resp. 8 oder 9) eine Packung mit 500 mg angebrochen werden muss, ergibt sich ein Preis von $2 \times 1744,17 \text{ €}$ also $3488,34 \text{ €}$

Für die Monotherapie Rituximab, die über 4 Zyklen angewendet werden kann, beträgt die Differenz zwischen der Berechnung des pU und der korrigierten Berechnung über 4000 €. Für diese Therapie errechnet der pU über den Gesamtverbrauch von 2835 mg einen Gesamtpreis von 9889,44 €. Da bei jeder Gabe von 375 mg multipliziert mit 1,89 m² KOF aber 2 Packungen verbraucht werden, liegen die realen Kosten der GKV bei 13 953,36 €.

Dies kann analog für Pixantron nachgeprüft werden. Bei einer Dosierung von 50 mg/m² KOF und 1,89 m² KOF müssen bei jeder Gabe 4 Packungen verbraucht werden. Damit ergeben sich 43 451,20 € gegenüber der Betrachtung des pU mit 35 316,28 €, da der Verwurf von 21,5 mg bei einer Wirkstoffmenge pro Packung mit 29 mg recht groß ist.

Der pU setzt also systematisch den Verbrauch und damit die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie zu niedrig an.

Das korrekte Vorgehen wäre, für jede Einzelgabe die angemessenen Packungsgrößen anzusetzen. Auf dieser Basis müssten alle Berechnungen der Kosten neu gemacht werden. Deutlich würde sich die Änderung des Vorgehens insbesondere auswirken, wenn sich bei sehr unterschiedlicher Gabe je nach Therapieregimen, was bei Methotrexat und Cytarabin beispielsweise der Fall ist (siehe Tabelle 3-21, S. 82, Modul 3), eine andere Zusammensetzung der verbrauchten Packungen ergeben würde.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Im Großen und Ganzen werden die zusätzlich notwendigen Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie bzw. Vergleichstherapien inklusive der Stammzelltransplantation und der Strahlentherapie nachvollziehbar in Anlehnung an die Empfehlungen und Hinweise der Fachinformationen operationalisiert.

An wenigen Stellen kann dem pU in der Umsetzung einzelner Empfehlungen aus den Fach- und Gebrauchsinformationen nicht gefolgt werden:

Eine Reduktion des Verbrauchs von Mitoxantron, z. B. wegen Leberfunktionsstörungen (siehe S. 107, Modul 3), wird nicht berücksichtigt. Diese Veränderungen von Dosierungen wie auch Kontraindikationen, die zu einer Absenkung des Verbrauchs führen, werden ganz generell erst im Abschnitt 3.3.6 der Dossiers (Angaben zu Versorgungsanteilen) berücksichtigt.

Bei der Gabe von Bleomycin ist es richtig, dass die Lungenfunktion regelmäßig zu prüfen ist. In der Fachinformation wird neben der Funktionsprüfung das Röntgen der Lunge angeraten. Dort heißt es weiter, das Röntgen könne durch eine Computertomographie (CT) der Lunge ergänzt werden. Eine CT der Lunge ist damit aber nicht regelhaft indiziert, sodass sie nicht als regelhafte Leistung einbezogen wird.

Für nahezu alle Arzneimittel, die in den Therapieregimen gegeben werden, wird in der Fachinformation gefordert, dass sie von „onkologisch erfahrenen Ärzten“ angewendet werden. Daher werden die Angaben des pU zur Betreuung während der Therapie und der

praxisklinischen Betreuung übernommen. Im Detail ergeben sich aber davon abweichende Kosten, wenn man nicht der vom pU angesetzten Therapiedauer folgt.

In der Tabelle 3-26 (siehe S. 118-131, Modul 3) werden die Kosten für die zusätzlichen Untersuchungen pro Patient gelistet. Sie ist soweit nachvollziehbar korrekt. Daraus ergeben sich auf Basis der Annahmen des pU für zusätzlich notwendige Leistungen exklusive der Betreuung minimal 26,05 € für das Therapieschema CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison) und maximal 1193,60 € für das Therapieschema R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison). Für die gesamten Betreuungskosten, will man dem pU folgen, liegen die Kosten zwischen 250,43 € für das Therapieregime CEOP und 1595,80 € für das Therapieregime EPOCH (Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin).

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Teilt man die Annahmen des pU, sind die Jahrestherapiekosten pro Patient und für die Patienten in der GKV richtig berechnet.

Wenn man den Annahmen des pU nicht folgt, wie erläutert, ergeben sich davon abweichende Jahrestherapiekosten (siehe Tabelle 2).

Vorgehen bei der Neuberechnung der Jahrestherapiekosten

Die Kosten für die Vergleichstherapien müssen aus den oben genannten Gründen neu berechnet werden. Dies wurde für eine Auswahl durchgeführt. Kriterien für diese Auswahl waren:

- 1) Das Arzneimittel hat einen hohen Stellenwert in der Therapie, z. B. Rituximab bei CD20-positiven Patienten, die einen großen Anteil an den Patienten ausmachen.
- 2) Da viele der Patienten möglicherweise mit Anthrazyklinen vorbehandelt sind, wurden bevorzugt, aber nicht ausschließlich, etoposid-basierte Therapieregime neu berechnet.
- 3) Das günstigste und das teuerste Therapieregime aus der Liste des pU (siehe Tabelle 3-28 auf S. 147f., Modul 3) sollten dabei sein, um eine Spanne für die Jahrestherapiekosten pro Patient und für die Zielpopulation angeben zu können.

Tabelle 2: Anzahl der Zyklen für ausgewählte Therapieregime

Schema	Anzahl Zyklen
Pixantron	6
ACVBP	6
CEOP	6
CHOP	6
CVP	8
EPOCH	6
R-CHOP	8
ACVBP: Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison EPOCH: Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin; R-CHOP: Rituximab + Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison	

Bei der Neuberechnung wurde zunächst der Verbrauch pro Gabe in die Anzahl der nötigen Packungen umgerechnet. Dafür wurden die Angaben zur Dosierung pro Gabe aus dem Dossier übernommen. Dann wurde die maximale Anzahl von Zyklen gewählt, die nach Fachinformation möglich ist. Weiterhin wurde eine Obergrenze für die Gesamtmenge eines Arzneimittels aufgrund von Toxizität, z. B. bei Doxorubicin, berücksichtigt.

Um eine über die hier neu berechneten Therapieregime möglichst vergleichbare Therapiedauer anzusetzen, wurde folgendermaßen vorgegangen. Geht man von der Fachinformation aus, darf das Schema R-CHOP 8-mal mit einem Zyklus von 21 Tagen gegeben werden, wie dies auch der pU ansetzt. Unter Berücksichtigung der im vorherigen Abschnitt genannten Kriterien kommt es dann zu der obigen Anzahl an Zyklen (siehe Tabelle 2).

Wie oben dargelegt, wird der Verbrauch pro Gabe neu berechnet, und dann mit dieser Zyklenzahl multipliziert. Berücksichtigt werden die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (vgl. Tabelle 3-27, S. 13-139 Modul 3), wenn sie korrekt aus der Lauer-Steuer hervorgehen.

Tabelle 3: Arzneimittelkosten pro Patient für ausgewählte Therapieregime

Bezeichnung der Therapie	Arzneimittelkosten pro Patient nachgerechnet vom Institut nach den Annahmen des pU in €	Arzneimittelkosten pro Patient laut Institut in €	Erläuterungen
Pixantron	35 313	54 189	Verwurf pro Gabe, längere Behandlungsdauer
ACVBP	3128	5266	Verwurf pro Gabe, längere Behandlungsdauer
CEOP	488	761	Verwurf pro Gabe, längere Behandlungsdauer
CHOP	1665	2714	Verwurf pro Gabe
CVP	497	821	Verwurf pro Gabe
EPOCH	2366	4456	Verwurf pro Gabe
R-CHOP	22 049	28 024	Verwurf pro Gabe
ACVBP: Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison EPOCH: Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R-CHOP: Rituximab + Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison			

Die zusätzlichen regelhaft fachinformationsgetriebenen Kosten wurden für die Therapieregime übernommen, bei denen der pU dieselbe Anzahl von Zyklen ansetzt wie bei der Neuberechnung. Für das zu bewertende Arzneimittel Pixantron und die anderen Therapieregime ACVBP und CEOP wurden 6 anstatt 4 Zyklen angesetzt. In einer überschlägigen Berechnung wurden daher die Kosten für die zusätzlichen regelhaft fachinformationsgetriebenen Kosten mit dem Faktor 1,5 multipliziert.

Tabelle 4: Jahrestherapiekosten pro Patient für ausgewählte Therapieregime

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient laut pU in €	Jahrestherapiekosten pro Patient laut Institut ^a in €	Erläuterungen
Pixantron	36 187	55 496	Verwurf pro Gabe, längere Behandlungsdauer
ACVBP	4266	7106	Verwurf pro Gabe, längere Behandlungsdauer
CEOP	754	1175	Verwurf pro Gabe, längere Behandlungsdauer
CHOP	2535	3595	Verwurf pro Gabe
CVP	1011	1351	Verwurf pro Gabe
EPOCH	4762	6855	Verwurf pro Gabe
R-CHOP	23 731	29 718	Verwurf pro Gabe

a: Die Angaben des pU über die Jahrestherapiekosten pro Patient werden nicht explizit gemacht. Sie ergeben sich aus der Multiplikation der Angaben in den Tabellen 3-20 und 3-27, Modul 3 und können unter Abzug der Kosten aus Tabelle 3-26, Modul 3 von den Kosten in Tabelle 3-28 Modul 3 indirekt verifiziert werden.
ACVBP: Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison EPOCH: Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R-CHOP: Rituximab + Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison

Aus diesen Angaben ergeben sich für die GKV höhere Zusatzkosten für die Population. Exemplarisch wird dies für die Spanne 707 bis 1302 Patienten für die Therapieregime CEOP, R-CHOP und das zu bewertende Arzneimittel berechnet.

Tabelle 5: Jahrestherapiekosten für die Population für ausgewählte Therapieregime

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten laut pU in €	Jahrestherapiekosten laut IQWiG ^a in €	Erläuterungen
Pixantron	35 246 741	39 235 672 bis 72 255 792	Verwurf pro Gabe, längere Behandlungsdauer, Population
CEOP	734 844	830 725 bis 1 529 850	Verwurf pro Gabe, längere Behandlungsdauer, Population
R-CHOP	23 113 970	21 010 626 bis 38 692 836	Verwurf pro Gabe, Population

a: Die Angaben beziehen sich auf die Entitäten in der Zielpopulation, die auch der pU eingeschlossen hat, mit der vom IQWiG neu berechneten Anzahl der Zielpopulation. Darüber hinaus können noch etwa 100 bis 150 weitere Patienten per annum in die Zielpopulation fallen, wenn die Patienten mit den Diagnosen Mantelzelllymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, die auch in das Anwendungsgebiet von Pixantron fallen können, in den entsprechenden Stadien und Therapielinien berücksichtigt werden.
CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU schätzt die Daten zu Versorgungsanteilen als zu unsicher ein, um fundierte Aussagen machen zu können. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt sind die Angaben des pU aus folgenden Gründen als problematisch anzusehen: Zum einen wurde die Unsicherheit um die Anzahl der Patienten in der GKV nicht berücksichtigt. Zum anderen wurden bei der Berechnung der Kosten für die Behandlung mit dem Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapie weitgehend zu kurze Behandlungsdauern angesetzt. Weiterhin wurden die Kosten für die Arzneimittel systematisch zu niedrig angesetzt, da der Verwurf pro Gabe nicht angesetzt wurde, weil der pU nur einen Durchschnittspreis pro mg veranschlagt.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU beschreibt in nachvollziehbarer Weise den Wirkmechanismus von Pixantron sowie anderer antineoplastischer Medikamente, die zur Behandlung des NHL angewendet werden.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Deutschland entsprechen der Fachinformation. Darüber hinaus stellt der pU auch den internationalen Zulassungsstatus dar. Es lagen keine Zulassungen vor, die mehr als 12 Monate vor der Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Als Konsequenz für die Nutzenbewertung ergibt sich, dass keine bibliografische Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel erforderlich war.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die vom pU in Abschnitt 3.4 des Dossiers beschriebenen Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind im Abgleich mit den geforderten Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan [3,36]) vollständig.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Pixantron ist laut Fachinformation für folgendes Anwendungsgebiet zugelassen [3]:

Die Monotherapie mit Pixantron ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Pixantron-Behandlung ist nicht erwiesen bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Pixantron	974	Die grundsätzlichen Annahmen des pU werden als plausibel angesehen. Unter Berücksichtigung der Unsicherheit der zugrunde gelegten Daten werden zwischen 707 und 1302 Patienten angesetzt. Berücksichtigt man, dass auch die Indikationen Mantelzelllymphom und mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, wenn die Patienten ein Rezidiv erleiden oder refraktär auf die Therapie ansprechen, auch in das Anwendungsgebiet von Pixantron fallen, können noch etwa 100 bis 150 Personen per annum zur GKV-Zielpopulation addiert werden.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (Angaben des pU)	Kommentar des Instituts
Pixantron	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinientherapie	36 187	Unter Berücksichtigung von Verwurf und Behandlungsdauer sind 55 496 € anzusetzen.
CEOP	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinientherapie	754	Diese Therapie wurde als günstigste ausgewählt und stellt eine Untergrenze dar. Unter Berücksichtigung von Verwurf und Behandlungsdauer sind 1175 € anzusetzen.
R-CHOP	Erwachsene Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Dritt- oder Viertlinientherapie	23 731	Diese Therapie wurde als teuerste ausgewählt und stellt eine Obergrenze dar. Unter Berücksichtigung von Verwurf sind 29 718 € anzusetzen.
CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen.

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

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

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

Weitere Überwachungsmaßnahmen sind zu beachten für:

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Risk-Management-Plan begegnet den identifizierten und möglichen Risiken, denen der Patient bei Anwendung von Pixantron ausgesetzt ist, in erster Linie mit routinemäßiger Pharmakovigilanz. Für die angemessene Signaldetektion in Bezug auf die identifizierten Risiken Herzinsuffizienz, Myelotoxizität, schwere Infektionen und Tumorlyse-Syndrom sind ausschließlich routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten

erforderlich. Den möglichen Risiken sekundärer Malignome und Fotosensibilität wird mittels regelmäßiger Literaturrecherchen zur Identifizierung von entsprechenden Berichten bzw. mittels einer weiteren in vivo-Studie an Nagetieren begegnet, neben der Routine-Pharmakovigilanz, die für alle möglichen Risiken obligat ist.

Weitere Daten werden noch zur Anwendung bei Kindern, Sicherheit bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion, Sicherheit bei Patienten mit schweren Herzerkrankungen, Sicherheit bei Patienten mit schlechter Knochenmarkreserve, Off-Label Anwendung, Sicherheit bei älteren Patienten >75 Jahre, Sicherheit bei nicht-kaukasischen Patienten, Sicherheit bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand und Sicherheit bei Patienten mit vorangegangener Radiotherapie erhoben.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 18.10.2012 [Zugriff: 12.12.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-654/VerfO_2012-10-18.pdf.
3. European Medicines Agency. Pixuvri: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 25.07.2012 [Zugriff: 13.02.2013]. URL: http://www.emea.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002055/WC500127968.pdf.
4. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, De Mendoza FH, Digumarti R, Gomez H et al. 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. Lancet Oncol 2012; 13(7): 696-706.
5. Cell Therapeutics. 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; study PIX301; study report [unveröffentlicht]. 2010.
6. Roche. MabThera: Fachinformation [online]. 06.2012 [Zugriff: 13.02.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Baxter Oncology. Holoxan/Holoxan Lösung 2 g: Fachinformation [online]. 11.2008 [Zugriff: 23.04.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Cancernova. LASTET 25 mg/50 mg/100 mg Weichkapseln: Fachinformation [online]. 03.2010 [Zugriff: 23.04.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Cell-Pharm. IFO-cell 2g/- 5g: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 22.01.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Medac. Etomedac: Fachinformation [online]. 12.2006 [Zugriff: 13.09.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Ribosepharm. Riboposid: Fachinformation [online]. 01.2012 [Zugriff: 23.04.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Bristol-Myers Squibb. ETOPOPHOS 1000 mg: Fachinformation [online]. 10.2010 [Zugriff: 13.09.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. TEVA. Eto-GRY 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 12.2011 [Zugriff: 13.09.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

14. Tilly H, Vitolo U, Walewski J, Da Silva MG, Shpilberg O, Andre M et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 7): vii78-vii82.
15. National Comprehensive Cancer Network. Non-Hodgkin's lymphomas: version 3.2012 [online]. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 09.07.2012 [Zugriff: 31.08.2012]. URL: <http://www.nccn.org>.
16. Kantar Health. NHL demand and forecasting study: current treatment initial findings [unveröffentlicht]. 24.05.2012.
17. Apocare Pharma. Axiplatin 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 01.2010 [Zugriff: 08.02.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Axios Pharma. Axigem 38 mg/ml: Fachinformation [online]. 10.2010 [Zugriff: 08.02.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Bendalis. Bendarelbin 10 mg/ml: Fachinformation [online]. 12.2008 [Zugriff: 08.02.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Sandoz. Mitoxantron Sandoz 10 mg/20 mg Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 07.2008 [Zugriff: 12.02.2013]. URL: http://www.sz-produkte.de/pdf/fi/mitoxantron_sandoz_10_mg_20_mg_konzentrat.pdf.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 06.02.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
22. Food and Drug Administration. Summary minutes of the Oncologic Drugs Advisory Committee, March 22, 2010 [online]. [Zugriff: 12.02.2013]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM207638.pdf>.
23. Food and Drug Administration. Transcript for the March 22, 2010 meeting of the Oncologic Drugs Advisory Committee: morning session [online]. [Zugriff: 12.02.2013]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM208718.pdf>.
24. National Cancer Institute. Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ): treatment statement for health professionals [online]. In: NCI Cancer.gov Database. 19.06.2012 [Zugriff: 22.06.2012]. URL: <http://imsdd.meb.uni-bonn.de/cancer.gov/CDR0000062707.html>.
25. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89(11): 3909-3918.

26. Bertz J, Dahm S, Haberland J, Kraywinkel K, Kurth BM, Wolf U. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Berlin: Robert Koch-Institut; 2010. URL: [http://www.rki.de/Krebs/SharedDocs/Downloads/Krebspraevaleanz.pdf? blob=publicationFile](http://www.rki.de/Krebs/SharedDocs/Downloads/Krebspraevaleanz.pdf?blob=publicationFile).
27. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Baras N, Barnes B et al. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: Robert Koch-Institut; 2012. URL: [http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf? blob=publicationFile](http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?blob=publicationFile).
28. Wong E, Dickinson M. Transformation in follicular lymphoma: biology, prognosis, and therapeutic options. *Curr Oncol Rep* 2012; 14(5): 424-432.
29. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 498-505.
30. Tilly H, Dreyling M. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5): v172-v174.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fingolimod: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-23 [online]. 11.01.2012 [Zugriff: 13.02.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 113). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-23_Fingolimod_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
32. Canellos GP, Skarin AT, Klatt MM, Rosenthal DS, Case DC Jr, Pinkus GS et al. The m-BACOD combination chemotherapy regimen in the treatment of diffuse large cell lymphoma. *Semin Hematol* 1987; 24(2 Suppl 1): 2-7.
33. Joensuu H, Turpeenniemi-Hujanen T. MACOP-B regimen in non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 1992; 31(6): 657-661.
34. Wilson WH, Bryant G, Bates S, Fojo A, Wittes RE, Steinberg SM et al. EPOCH chemotherapy: toxicity and efficacy in relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1993; 11(8): 1573-1582.
35. Economopoulos T, Dimopoulos MA, Mellou S, Pavlidis N, Samantas E, Nicolaides C et al. Treatment of intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma using CEOP versus CNOP. *Eur J Haematol* 2002; 68(3): 135-143.
36. European Medicines Agency. Pixuvri: European public assessment report [online]. 16.02.2012 [Zugriff: 06.02.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002055/WC500127970.pdf.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Böhme, Angelika	ja	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?