

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

21. März 2013

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V**

Pixantron

IQWiG Bericht Nr. 154, veröffentlicht am 1. März 2013

Vorgangsnummer 2012-12-01-D-044

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
 3. 1. Rezidivtherapie
 3. 2. Pixantron
 3. 2. 1. Grundlagen
 3. 2. 2. Nutzen für den Patienten
 3. 2. 3. Schaden für den Patienten
4. Dossier und Bewertung von Pixantron
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Patienten-relevante Endpunkte
 4. 3. Übertragbarkeit der Studiendaten auf die Versorgungssituation in Deutschland
5. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung von Pixantron findet im Rahmen des AMNOG statt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine patientenindividuelle Monochemotherapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes festgelegt und dabei insbesondere alle in Deutschland in dieser Indikation zugelassenen Medikamente aufgeführt. Der IQWiG Bericht kommt zu dem Schluss, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Pixantron gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie gibt. Unsere Kritikpunkte sind:

- Pixantron ist ein wirksames Medikament bei Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin Lymphom mit einer Rate kompletter Remissionen von 20%. Das Erreichen einer kompletten Remission ist die Voraussetzung für die Durchführung einer kurativen, autologen oder allogenen Stammzelltransplantation.
- Die Wahl der vom G-BA zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht nicht der geübten Praxis bei Patienten mit aggressivem Lymphom im fortgeschrittenen Rezidiv oder bei Therapierefraktarität. Die Mehrzahl der festgelegten Medikamente wird in Deutschland nicht (oder nicht mehr) in dieser Behandlungssituation eingesetzt.
- An der internationalen Zulassungsstudie mit 66 Zentren waren nur zwei deutsche Zentren beteiligt. Im Gesamtkollektiv entspricht die Vorbehandlung von Patienten in der PIX301 Studie nicht dem deutschen Therapiestandard.
- Es ist unklar, ob sich die Daten zur Berechnung eines Zusatznutzens vollumfänglich auf die Versorgungssituation in Deutschland übertragen lassen.

2. Einleitung

Die aggressiven Lymphome sind eine biologisch und klinisch heterogene Gruppe von Erkrankungen des lymphatischen Systems. Der klinische Verlauf hat zu ihrer Bezeichnung geführt. Innerhalb der aggressiven Lymphome ist das diffuse großzellige B Zell-Lymphom (DLBCL) die häufigste Entität [1]. Das Behandlungsziel ist kurativ bei Patienten, die eine intensive Chemotherapie tolerieren. Die Heilungsrate liegt bei 60 - 70 %.

3. Stand des Wissens

3.1. Therapie des aggressiven Non-Hodgkin Lymphoms im fortgeschrittenen Rezidiv oder bei Chemotherapie-Refraktarität

Standardtherapie im Rezidiv ist die Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation bei Patienten, die aufgrund ihres Allgemeinzustands für eine solch intensive Behandlung geeignet sind. Befriedigende Behandlungsergebnisse sind allerdings nur dann zu erwarten, wenn das Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv mehr als 12 Monate beträgt und das Rezidiv auf eine konventionell dosierte Induktionstherapie anspricht.

Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung oder chemosensitivem Rezidiv und weniger als einjährigem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv profitieren in der Regel nicht von einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation. Jüngere Patienten sind Kandidaten für eine allogene Blutstammzelltransplantation. Bei Kontraindikationen gegen eine allogene Transplantation bietet sich neben experimentellen Therapieansätzen ein Wechsel von einem kurativen auf ein palliatives Therapiekonzept an.

Für die palliative Situation gibt es in Deutschland keinen Therapiestandard. Besonders vielversprechend sind monoklonale Antikörper oder immunmodulierende Substanzen. Ergebnisse aussagekräftiger Phase III Studien mit Patienten-relevanten Endpunkten liegen bisher für keine der zur Verfügung stehenden oder der neuen Substanzen vor.

3.2. Pixantron

3.2.1. Grundlagen

Pixantron wurde vor mehr als 20 Jahren entwickelt. Es gehört zur Gruppe der Anthracenedione, chemisch verwandt mit den Anthrazyklinen. Pixantron ist ein Analogon zu Mitoxantron. Mitoxantron ist in Deutschland zugelassen zur Therapie des Non-Hodgkin Lymphoms, der akuten Leukämie bei Erwachsenen, des metastasierten Mammakarzinoms und des hormonrefraktären Prostatakarzinoms. Ziel der Entwicklung von Pixantron war ein Arzneimittel mit der hohen Wirksamkeit der Anthrazykline, aber ohne deren kurz- und langfristigen, kardialen Nebenwirkungen [2].

Die mit diesem Ziel durchgeführte RAPID Studie (PIX302) war eine randomisierte Phase II Studie in der Erstlinientherapie von Patienten mit diffusem großzelligem B Zell-Lymphom [3]. In dieser Studie wurde CPOP (Cyclophosphamid, Pixantron, Vincristin, Prednison) verglichen mit dem Standard CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison). Die Abnahme der Herzfunktion war im CPOP- signifikant geringer als im CHOP-Arm. Nach 3 Jahren lag die Gesamtüberlebensrate der CPOP Patienten bei 66%, der CHOP-Patienten bei 85%. Entsprechend wurde das Ziel einer Nicht-Unterlegenheit des experimentellen Arms nicht erreicht. Die Studie war auf die Rekrutierung von 280 Patienten angelegt und wurde mit 124 Patienten abgebrochen.

3. 2. 2. Nutzen für den Patienten

In der PIX301 Studie wurde die Wirksamkeit von Pixantron bei Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin Lymphom und mindestens zwei vorherigen Therapieformen getestet [4]. Vergleichsarm war eine Monochemotherapie nach Wahl der beteiligten Zentren. Die Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Pixantron führte zu einer signifikanten Verbesserung der Rate kompletter Remissionen und zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.

Tabelle 1: Pixantron in der Drittlinien- und späteren Therapie von Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin Lymphom

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR Rate ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Pettengell [4]	Drittlinie oder später	Wahl des Zentrums: Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitoxantron, Oxaliplatin, Vinorelbin	Pixantron	140	5,7 vs 20 ⁶ p = 0,021	2,6 vs 5,3 0,60 ⁷ p = 0,005	7,6 vs 10,2 0,79 n. s. ⁸

¹ N - Anzahl Patienten; ² CR Rate – Rate kompletter Remissionen in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n.s. – nicht signifikant;

Diese Daten haben zur Zulassung von Pixantron durch die EMA geführt.

3. 2. 3. Schaden für den Patienten

Pixantron wurde in der PIX301 Studie intravenös an den Tagen 1, 8, und 15 eines 4-Wochen-Zyklus appliziert. Vorgesehen waren 6 Zyklen. Im Mittelpunkt der Nebenwirkungen

stand die hämatologische Toxizität. Schwere Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten auftraten, waren Neutropenie (41,2%), Thrombozytopenie (11,8%), febrile Neutropenie (7,4%), abdominelle Schmerzen (7,4%), Anämie (5,9%) und Pneumonie (5,9%).

4. Dossier und Bewertung von Pixantron

Die Frühe Nutzenbewertung von Pixantron beruht auf einer einzigen, randomisierten Studie (PIX301 [4]). Die Studie wurde in Lancet Oncology veröffentlicht.

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung muss dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, es sollen Endpunktstudien vorliegen und sie soll sich in der praktischen Anwendung bewährt haben.

Der G-BA hat als Komparator eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, insbesondere eine Bleomycin-, Cyclophosphamid-, Etoposid-, Ifosfamid-, Methotrexat-, Mitoxantron-, Rituximab-, Trofosfamid-, Vinblastin-, Vincristin- oder Vindesin-haltige Therapie festgelegt. Die Wahl dieser Medikamente richtet sich nach dem Zulassungsstatus in Deutschland.

Diese Auswahl ist formal korrekt nach dem Buchstaben des Gesetzes, aber weit von der Realität entfernt. Es gibt in Deutschland keinen Standard für die Drittlinien- und spätere Therapie von Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin Lymphom. Bei der Mehrzahl der Patienten werden Kombinationen oder nicht zugelassene Substanzen eingesetzt. Auch die aktuellen Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO) empfehlen Platin- und auch Gemcitabin-haltige Kombinationen [5].

Die individuelle Wahl der Medikamente hängt ganz wesentlich auch von Erfahrungen des Patienten mit der Erstlinientherapie und seinem individuellen Lebenskonzept ab.

Diese Heterogenität spiegelt sich auch in den vom pharmazeutischen Unternehmer mit eingereichten Daten einer Umfrage bei Onkologen wider [Modul 3A, Seite 28]. Dort stehen Bendamustin und unterschiedliche Kombinationen an erster Stelle für die Drittlinientherapie, wobei die Auswahl der befragten Onkologen unklar ist.

Für uns ist die Entscheidung der PIX301 Studienleitung aus dem Jahr 2004 nachvollziehbar, die Vergleichstherapie nach Wahl der beteiligten Zentren durchzuführen. Die Aufsplitterung der Ergebnisse der Medikamente des Vergleichsarms nach dem deutschen Zulassungsstatus im IQWiG Bericht ist nicht zielführend.

4. 2. Patienten-relevante Endpunkte

Bei der großen Mehrzahl der Patienten mit Therapierefraktarität oder wiederholtem Rezidiv ist das Behandlungsziel palliativ. Bei einer kleinen Gruppe von Patienten in gutem Allgemeinzustand und ohne signifikante Komorbidität ist das Erreichen einer kompletten Remission die Voraussetzung für ein kuratives Konzept mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation.

Patienten-relevante Endpunkte für diese Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin Lymphom sind:

- Morbidität
 - Rate kompletter Remissionen
 - Progressionsfreies Überleben
 - Symptomkontrolle
- Lebensqualität

Die Rate kompletter Remissionen und die progressionsfreie Überlebenszeit wurden durch Pixantron signifikant und klinisch relevant verlängert, gegenüber der hier eingesetzten Vergleichstherapie.

Patienten mit aggressivem Lymphom sind krank. Charakteristisch ist die sogenannte B Symptomatik. Eine getrennte Erfassung des Einflusses der Chemotherapie auf diese Symptomatik fehlt in der PIX301 Studie.

4. 3. Übertragbarkeit der Studiendaten auf die Versorgungssituation in Deutschland

Wir sind nicht sicher, ob die Ergebnisse der Zulassungsstudien in allen Kriterien auf die Versorgungssituation in Deutschland übertragbar sind.

90% der Patienten der PIX301 Studie hatten ein B-Zell Lymphom, aber nur 55% waren mit dem Anti-B Zell Antikörper Rituximab vorbehandelt. In Deutschland gehört die Kombination mit Rituximab zum Standard in der Erstlinientherapie. Rituximab-refraktäre Patienten sprechen schlechter auf eine Zweitlinientherapie an. Das zeigte sich auch in der PIX301 Studie mit einer Rate kompletter Remission von 18,4% nach Rituximab-Exposition vs 31,2% bei Patienten ohne vorherige Rituximab-Therapie.

In Deutschland ist die autologe Stammzelltransplantation Standard in der Zweitlinientherapie von Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell Lymphom für Patienten <60-70 Jahre ohne signifikante Komorbidität. In der PIX301 Studie lag das mediane Alter bei 59 Jahren, aber nur bei 16% der Patienten war eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt worden.

Der Vergleichsarm der PIX301 Studie entspricht nicht den in Deutschland üblichen Therapien, siehe Kapitel 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie.

5. Literatur

1. Dührsen U, Fridrik M, Schmitz N: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status September 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom>
2. Borchmann P, Schnell R: The role of pixantrone in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. Exp Opin Investig Drugs 14:1055-1061, 2005. PMID: 16050797
3. CPOP-R versus CHOP-R as first-line therapy for Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL): a phase 2 randomized, open-label, multicenter study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 118: Abstract 1605, 2011.
4. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G 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, randomized trial. Lancet Oncol 13:696-706, 2012. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70212-7
5. Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 23 S7: vii78-vii82, 2012. DOI:

[doi:10.1093/annonc/mds273](https://doi.org/10.1093/annonc/mds273)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Martin Dreyling (ESMO Subject Editor Hämatologie, Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik III Großhadern, München) und Prof. Dr. Lorenz Trümper (Universitätsmedizin Göttingen, Universitäts-Krebszentrum G-CCC, Hämatologie & Onkologie, Göttingen) erstellt.



Prof Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



PD Dr. med. Diana Lütner
Vorsitzende