SGV
SSMC

Arbeitsgruppe off-label-use

Abschlussbericht (Prüfbericht) **Datum: 21.08.2012**

1.a Wirkstoff (INN)	Rituximab
1.b Zugelassene Arzneimittel Handelsnamen der in der Schweiz mit diesem Wirkstoff zugelassenen Arzneimittel (ohne Berücksichtigung der Indikation) Bundesamt für Gesundheit - Spezialitätenliste	Mabthera
2. überprüfte Indikation	Rituximab (R) Erhaltungstherapie bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom in den folgenden Indikationen: 1. R-Erhaltung im Rahmen der Erstlinientherapie bei Patienten ohne konsolidierende autologe Stammzelltransplantation 2. R-Erhaltung im Rahmen Erstlinientherapie bei Patienten mit konsolidierender autologer Stammzelltransplantation 3. R-Erhaltung im Rahmen Rezidivtherapie
3. Medizinische Beurteilung	
3.1 In CH für die Indikation zugelassene Arzneimittel (Alternativen)	Für die geprüften Indikationen 1-3 sind keine Arzneimittel in der Schweiz zugelassen
3.2. Von PDQ (Physician Data Query, NCI), ESMO, BCCA, ASCO oder anderen Guidelines erwähnte Therapien: a) Standard	Bei allen Fachgesellschaften ist kein Standard für die Erhaltungstherapie definiert ESMO: keine Guidelines vorhanden ASCO: keine Guidelines vorhanden NCCN + DGHO: Ad 1: Nach R-CHOP Induktionstherapie sollte R-Erhaltungstherapie mit 375 mg/m2 alle 8 Wochen bis Progression erwogen werden Ad 2: keine Aussage Ad 3: keine Aussage
3.2. Von PDQ (Physician Data Query, NCI), ESMO, BCCA, ASCO oder anderen Guidelines erwähnte Therapien: b) andere	ESMO: keine Guidelines vorhanden ASCO: keine Guidelines vorhanden b) andere Therapien: einzelne Gruppen verwenden IFN alpha als Erhaltungstherapie. Dies ist aber nicht generell akzeptiert.
3.3. EMA- und FDA-Status für die Indikation a) EMA	Nicht zugelassen

3.3. EMA- und FDA-Status für die Indikation b) FDA	Keine Alternative zugelassen
3.4. Für den Entscheid der Arbeitsgruppe relevante Studien	1. J.C. Kluin-Nelemans, E. Hoster, O.Hermine et al. Treatment of older patients with Mantle-Cell Lymphoma. New Engl J Med. 2012: 367:520-31. 2. Räty R, Honkanen T, Jantunen E, Jyrkkiö S, Karjalainen-Lindsberg ML, Kuittinen O, Lehto M, Mikkola M, Poikonen E, Rauhala A, Rimpiläinen J, Räsänen A, Siitonen S, Suominen M, Vapaatalo M, Elonen E. Prolonged immunochemotherapy with rituximab, cytarabine and fludarabine added to cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone and followed by rituximab maintenance in untreated elderly patients with mantle cell lymphoma: a prospective study by the Finnish Lymphoma Group. Leuk Lymphoma. 2012 Apr 23 [Epub ahead of print] 3. Roswitha Forstpointner, Michael Unterhalt, Martin Dreyling, Hans-Peter Böck, Roland Repp, Hannes Wandt, Christiane Pott, John F. Seymour, Bernd Metzner, Annette Hänel, Tanja Lehmann, Frank Hartmann, Hermann Einsele, and Wolfgang Hiddemann. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood. 2006; 108:4003-4008.
3.5. Medizinische Beurteilung/Kommentar	Generell gilt das Mantel-Zell-Lymphom immer noch als Lymphom mit in der Regel gutem Ansprechen auf eine Erstlinientherapie aber kurzer Dauer des Ansprechens (2-3 Jahre) mit unzureichendem Ansprechen auf eine Rezidivtherapie und insgesamt kurzem Überleben. Die Frage nach einer Kuration durch nicht myelo-ablative Therapieverfahren ist immer noch nicht eindeutig beantwortet. Aktuell gilt die These einer möglichst intensiven Erstlinientherapie mit dem Ziel einer molekularen Remission und möglichst langem PFS. Daher werden an den meisten Zentren transplantationsfähige Patienten mit einer R-Chemo (Ara-C haltig) Therapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologen Stammzellersatz behandelt. Der Stellenwert einer R-Erhaltungstherapie ist in diesem Krankheitskollektiv nicht belegt (zu prüfende Indikation 2) und kann nur durch den Wunsch eines möglichst langen PFS individuell begründet sein. Bei älteren Patienten bzw. Patienten ohne Option einer Hochdosistherapie mit autologem Stammzellersatz gibt es die beiden og. Studien (1, 2), die prospektiv die Bedeutung einer R-Erhaltung nach R-Chemo Induktion getestet haben. Die EU-MCL Studie (1) war eine prospektiv randomisierte Phase 3 Studie, die die Erhaltungstherapie mit IFN-alpha versus R verglich. Rituximab führte zu einer Verdopplung des Therapieansprechens (nach 4 Jahren 57% vs. 26% aller

	Patienten in Remission; HR 0.54, 0.35-0.87; p=0.0109). Das OS war nicht signifikant unterschiedlich (p=0.17). Wurde jedoch nur die mit R-CHOP induzierte Subpopulation betrachtet, so ergab sich ein signifikant verlängertes 4-Jahres OS (87% *vs.* 57%; p=0.0061) zu Gunsten von R im Vergleich zu IFN alpha. Für die Rezidivsituation gibt es eine ältere Studie mit 57 MCL Patienten nach R-FCM Therapie als erneute Induktion. Davon erhielten 28 Patienten eine R-Erhaltungstherapie in Form von 2 R-Blöcken 3 und 9 Monaten nach Beendigung der Rezidiv-Chemotherapie. Ein Block bestand aus 4 wöchentlichen R-Gaben (375 mg/m2). Die Ansprechdauer war signifikant länger (p=0.049) im R-Arm. Als Kritik muss die kleine Fallzahl, die Wahl der Chemotherapie (FCM) und die gemäss heutiger Zeit nicht mehr standesgemässe Erstlinientherapie (viele Patienten ohne R in der Erstlinien, leider werden keine genauen Zahlen genannt) gesehen werden. In dieser Indikation würde ich aber den Analogieschluss zu anderen indolenten Lymphomen erlauben (insbesondere FL), bei denen auch ein Benefit für eine R-Erhaltung gezeigt wurde.
4. Ökonomische Beurteilung und Fazit	
4.1 Medikamentenkosten pro Monat (Publikumspreis des kostengünstigsten Präparates)	Indikation 1: Fr. 2004.95 / Monat Indikation 3: Fr. 2291.40 / Monat
5. Fazit 5.1 Medizinisch (rot[1]/grün[2])	Indikation 1: grün (nach R-CHOP haltiger Induktionstherapie) Indikation 2: rot Indikation 3: grün, falls keine R-Erhaltungstherapie in der Erstlinie stattgefunden hat
5. Fazit 5.2 Ökonomisch (rot[3]/gelb[4]/grün[5])	Indikation 1: gelb Indikation 2: entfällt Indikation 3: gelb
6. Bemerkungen	

1 Nutzen nicht erwiesen
2 Nutzen erwiesen
3 Wirkstoffkosten > CHF 8'000.-/Monat. In der Regel keine Kostenübernahme durch den Versicherer
4 Wirkstoffkosten CHF 1'000.- bis 8'000.-/Monat. In der Regel Kostengutsprache für Behandlung bis zum Zeitpunkt der Reevaluation durch den behandelnden Onkologen.
5 Wirkstoffkosten < CHF 1'000.- /Monat. In der Regel Kostengutsprache ohne weitere Formalitäten.