



(21852) ABNOBAVISCUM FRAXINI, Future Health Pharma GmbH

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juni 2025

1 Zulassung Swissmedic

ABNOBAVISCUM FRAXINI wurde von Swissmedic per 28. Oktober 2022 mit folgender Indikation zugelassen:

„Gemäss der anthroposophischen Menschen- und Naturerkenntnis kann ABNOBAVISCUM FRAXINI zur Zusatzbehandlung bei malignen Erkrankungen bei Erwachsenen ab 18 Jahren angewendet werden.“

Dazu gehören: Anregung von Form- und Integrationskräften zur Auf-lösung und Wiedereingliederung verselbständigter Wachstumsprozesse, z. B.:

- *bei bösartigen Geschwulstkrankheiten, auch mit begleitenden Störungen der blutbildenden Organe*
- *Rezidivprophylaxe nach Geschwulstoperationen*
- *bei definierten Präkanzerosen*
- *bei gutartigen Geschwulstkrankheiten.“*

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Wirkmechanismus

„Die Anwendung dieses Arzneimittels im genannten Anwendungsgebiet beruht ausschliesslich auf den Prinzipien der anthroposophischen Menschen- und Naturerkenntnis.“¹

Scores:

QLQ-C30:

„Ist ein standardisierter Fragebogen, der von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) entwickelt wurde, um die Lebensqualität von Krebspatienten zu messen. Er umfasst 30 Fragen und aufgeteilt auf 5 funktionellen Skalen (körperliche, rollenbezogene, emotionale, kognitive und soziale Funktion), 3 Symptomskalen (Fatigue, Schmerz sowie Übelkeit und Erbrechen), einer Global-Health-Status/Lebensqualitäts-Skala und 6 Einzelitems (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Durchfall und finanzielle Schwierigkeiten). Bei Frage 29 wird der eigene Gesundheitszustand und bei Frage 30 die eigene Lebensqualität in der letzten Woche auf einer Skala von 1 bis 7 angegeben. Diese beiden letzten Frage entsprechen dem Global Health Status.“²

Für die Global-Health-Status/Lebensqualitäts-Skala weist ein höherer Wert auf eine bessere gesund-

¹ Swissmedic: Fachinformation für Humanarzneimittel.

² EORTC CAT Core: Quality of Life. Online verfügbar unter <https://qol.eortc.org/questionnaires/core/cat/>, zuletzt geprüft am 02.10.2024.

heitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) hin. Bei den Funktionellen- und Symptomskalen sowie bei den Items hingegen bedeuten höhere Werte eine stärkere Symptombelastung.

QLQ-StO22:

*„Ist ein krebstpezifisches Modul, das von der Europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs (EORTC) entwickelt wurde, um die Lebensqualität von Patienten mit Magenkrebs zu beurteilen. Er wurde als Ergänzung zum QLQ-C30 entwickelt und konzentriert sich auf Probleme im Zusammenhang mit Magenkrebs, darunter Dysphagie, Ernährungseinschränkungen, Schmerzen, Reflux und Angstzustände. Der QLQ-STO22 umfasst 22 Fragen und wird in klinischen Studien und Untersuchungen eingesetzt, um die Auswirkungen von Behandlungen auf das Wohlbefinden der Patienten zu messen.“*³

QLQ-BR23:

*„Der QLQ-BR23 ist ein spezifischer Fragebogen zur Bewertung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten. Er wird häufig in Kombination mit dem allgemeinen QLQ-C30 verwendet und fokussiert auf brustkrebstpezifische Themen wie Nebenwirkungen der Therapie, Körperbild, sexuelle Funktion, Arm- und Brustsymptome sowie Haarverlust. Der Fragebogen ermöglicht es, die Auswirkungen von Brustkrebs und dessen Behandlung auf das tägliche Leben der Patientinnen besser zu verstehen und zu dokumentieren.“*⁴

Studienlage

*„Die Daten zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von ABNOBAVISCUM FRAXINI stammen aus klinischen Erfahrungsberichten und klinischen Studien. Die klinische Wirksamkeit von subkutanen ABNOBAVISCUM FRAXINI Injektionen in der adjuvanten Krebstherapie wurde bisher nicht in einer randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie nachgewiesen“*⁵.

Eingereicht wurde die prospektive, kontrollierte und randomisierte Pilotstudie (Kab-Choong Kim et al) und eine nicht interventionelle, prospektive klinische Studie zur Lebensqualität (Eisenbraun et al).

Die ZulassungsinhaberIn hat weiter 3 retrospektive Studien zu Gesamtüberleben eingereicht: Schad et al. 2018, Schad et al. 2024 und Schad et al. 2024.

Die ZulassungsinhaberIn hat 4 retrospektive Studien zur Sicherheit eingereicht: Steele et al. 2016, Steele et al. 2015, Thronicke et al. 2017 und Thronicke 2018.

Die ZulassungsinhaberIn hat 2 Metaanalysen zur Wirksamkeit einer Misteltherapie zur Verbesserung der Lebensqualität bei onkologischen Patienten eingereicht: Loef and Wallach 2020 und Loef et al. 2023

Die ZulassungsinhaberIn hat zwei retrospektive Studien zur Cost-Effectivness einer Add-on Therapie mit Mistelpräparaten aus Registerdaten in Deutschland eingereicht Thronicke et al. 2020 und Thronicke et al. 2020.

Studie 1 – Kab-Choong Kim et al: Quality of life, immunomodulation and safety of adjuvant mistletoe treatment in patients with gastric carcinoma a randomized, controlled pilot study. In: Complementary an Alternative Medicine 2012 (12), S. 172

Design

Die Studie umfasste 32 Patienten, war prospektiv, kontrolliert und randomisiert (1:1) und verglich zwei Arme. Eine Verblindung mit einer Placebo-Injektion in der Kontrollgruppe war nicht möglich, da subkutane Injektionen mit Mistelpräparaten zu lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle führen, die die Patienten und den Arzt entblinden.

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Patienten mit postoperativem Magenkrebs (Stadium Ib (n=31) oder II (n=1))
- Indikation für eine adjuvante, orale Chemotherapie mit Capecitabine
- Alter zwischen 19-70

³ EORTC CAT Core: Quality of Life. Online verfügbar unter <https://qol.eortc.org/questionnaires/core/cat/>, zuletzt geprüft am 02.10.2024.

⁴ EORTC CAT Core: Quality of Life. Online verfügbar unter <https://qol.eortc.org/questionnaires/core/cat/>, zuletzt geprüft am 02.10.2024.

⁵ ZulassungsinhaberIn: KeyFacts.

- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status 0 oder 1.
- Normale Leber- und Nierenfunktion

Ausschlusskriterien:

- Unfähigkeit die LQ-Skalen zu beantworten
 - Gleichzeitige Therapie mit Steroiden oder biologische Response-Modifikatoren
- Schwangerschaft oder Stillen

Population

Table 1 Demographic and pathologic data (SD= standard deviation; BP= Blood pressure, number of drop out patients in

	Treatment group	Control group	p-value
Stage Ib	15 (1)	16 (2)	-
Stage II	1	0	-
Total gastrectomy	4	3	-
Distal gastrectomy	12 (1)	13 (2)	-
Sex (M:F)	13 (2):3	13 (1):3	-
Age (year, mean $\pm$ SD, median)	53.75 $\pm$ 10.25, 54	54.87 $\pm$ 11.51, 52.5	0.77
BMI (mean $\pm$ SD)	23.21 $\pm$ 2.09	23.57 $\pm$ 1.93	0.63
Systolic BP (mmHg, mean $\pm$ SD)	112.88 $\pm$ 9.23	108.88 $\pm$ 9.84	0.24
Diastolic BP (mmHg, mean $\pm$ SD)	70.75 $\pm$ 7.69	72.38 $\pm$ 8.16	0.57
Pulse rates (mean $\pm$ SD)	73.06 $\pm$ 12.89	74.94 $\pm$ 10.88	0.65

Intervention

ABNOBAVISCUM QUERCUS wurde subkutan 3x wöchentlich in aufsteigender Dosierung, Beginn mit Stärke 0,02 mg appliziert. 8 Injektionen zu je 0,02 mg, gefolgt von 8 Injektionen zu je 0,2 mg, 8 Injektionen zu je 2 mg und 8 Injektionen zu je 20 mg. Danach wurde mit 20 mg bis zum Ende der Studie fortgefahren. Bei der Kontrollgruppe fand keine zusätzliche Behandlung statt. Start am Tag 7 nach Operation, während 24 Wochen.

Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt war die Verbesserung der Lebensqualität während der 4 Besuche.

Resultate:

Wiederholte Varianzanalysen (ANOVA) der Lebensqualitätsskala QLQ-C30 ergaben eine starke Verbesserung des „Global Health Status“ ($p = 0,0098$) in der Interventionsgruppe. Der Global Health Status ist ein Summenparameter aus 2 Fragen (Bei Frage 29 wird der eigene Gesundheitszustand und bei Frage 30 die eigene Lebensqualität in der letzten Woche auf einer Skala von 1 bis 7 angegeben) des QLQ-C30-Fragebogens mit einem breiteren (Bereich = 6) als die anderen 28 Fragen (Bereich = 3), was eine präzisere Beurteilung der Patientensituation in Bezug auf den allgemeinen Gesundheits- und Lebensqualitätsstatus ermöglicht. Alle anderen Funktions- und Symptomskalen des QLQ-C30 und des Magenkrebsmoduls QLQ-STO22 zeigten keine signifikante Wirkung der Intervention.

Table 2 QoL-Questionnaires: difference between treatment group (aVQ) and control group by independent t-test and result of the repeated measured analysis of variance (ANOVA, influence of treatment)

		Values at baseline (SD)		Difference between aVQ and control				
		aVQ	Control	t	t	t	t	F
				baseline	week 8	week 16	week 24	ANOVA
Global health status		43.75 (12.73)	38.33 (22.45)	-0.8192	-0.7853	-4.3243**	-2.2335*	7.7133**
Function scales QLQ-C30	Physical Function	60.83 (18.52)	59.11 (18.66)	-0.2577	0.7034	-1.1736	-0.4788	0.2499
	Role Function	61.46 (35.34)	54.44 (30.52)	-0.5925	0.9454	-1.616	-0.5529	0.4646
	Emotional Function	60.94 (21.02)	55.56 (28.64)	-0.5933	0.2221	2.2619*	0.0475	0.0851
	Cognitive Function	75.00 (21.94)	77.78 (15.00)	0.4137	1.209	1.5594	-0.2262	1.0832
	Social Function	58.33 (29.81)	58.89 (35.56)	0.047	-0.684	0.7015	-0.396	0.0107
Symptom scales QLQ-C30	Fatigue	44.44 (17.68)	48.89 (27.47)	0.5317	-0.1426	-0.4653	0.3975	0.0812
	Nausea & Vomiting	17.71 (18.73)	5.56 (13.61)	-2.0761	-0.764	-1.1565	0.102	2.6182
	Pain	51.04 (21.49)	55.56 (33.73)	0.4411	-0.9279	-0.2941	0.6467	0.0258
	Dyspnoea	25.00 (28.54)	33.33 (35.63)	0.7157	0.4233	-1.1535	-0.5658	0.0023
	Insomnia	37.50 (29.50)	53.33 (37.37)	1.3036	-1.2579	0.130	-0.8726	0.0214
	Appetite loss	33.33 (27.22)	37.78 (35.34)	0.3905	0.6096	-0.2297	0.7067	0.4156
	Constipation	31.11 (34.43)	22.22 (27.22)	-0.7845	-0.1521	-0.5357	-0.7574	0.7652
	Diarrhea	22.22 (24.12)	15.56 (24.77)	-0.7467	-0.6185	-2.6407*	-1.0367	3.606
	Financial difficulties	37.50 (34.16)	28.89 (27.79)	-0.772	-0.0922	-1.6535	-0.8739	1.0459
Symptoms QLQ-STO22	Dysphagia	34.03 (22.76)	46.67 (21.50)	1.5901	-0.1442	1.0202	0.4126	1.7228
	Pain	43.75 (26.44)	63.89 (25.13)	2.1742*	0.757	-0.7438	0.3681	1.9013
	Reflux symptom	27.08 (15.70)	22.22 (23.76)	-0.6676	-1.2596	-1.7927	-1.0456	3.1538
	Eating restriction	29.17 (22.57)	46.11 (20.62)	2.1843*	0.2106	0.7307	0.1629	2.3484
	Anxiety	42.36 (23.38)	40.00 (28.73)	-0.25	-1.5867	-0.0319	0.4544	0.2471
Single items QLQ-STO22	Having a dry mouth	39.58 (30.35)	57.78 (36.66)	1.4998	-1.0582	-1.1941	-1.3797	0.1782
	Taste	22.92 (23.47)	40.00 (31.37)	1.708	-0.4383	0.7737	0.6099	1.4529
	Body image	41.67 (28.54)	33.33 (30.86)	-0.7791	-2.3885*	-0.0962	0.00	1.4123
	Hair loss	20.00 (18.26)	83.33 (33.33)	3.4125*	0.5143	0.4672	-1.4018	1.4885

*p<0.05, **p<0.01, SD: standard deviation.

Sekundäre Endpunkte

Bei den immunologischen Variablen wurden durch wiederholte Messungen der Varianzanalyse keine signifikanten Unterschiede bei CD16+/CD56+ und CD 19+ Lymphozyten, TNF-alpha und IL-2 zwischen der Kontrollgruppe und der Interventionsgruppe gezeigt.

Die Analyse der hämatologischen Parameter ergab signifikant höhere Leukozyten- (p=0,0101) und Eosinophilenzahlen (p=0,0036) in der Behandlungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Sicherheitsrelevante Aspekte

Es wurde in der Interventionsgruppe seltener über Durchfall berichtet als in der Kontrollgruppe (7 % gegenüber 50%, p=0.014).

Die Zahl der unerwünschten Ereignisse (UE) war in beiden Gruppen ähnlich: 96 in der Kontrollgruppe und 92 in der Behandlungsgruppe. In der Behandlungsgruppe hatten 26 der 92 UE einen möglichen Zusammenhang mit der Mistelbehandlung. 80% (21 Fälle) betrafen Reaktionen an der Injektionsstelle wie lokale Schmerzen, Juckreiz, Hautausschlag oder Urtikaria.

Studie 2 – Eisenbraun, et al (2011): Quality of life in breast cancer patients during chemotherapy and concurrent therapy with a mistletoe extract. In: *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology* 18 (2-3), S. 151–157. DOI: 10.1016/j.phymed.2010.06.013

Design

Nicht interventionelle, prospektive klinische Studie zur Untersuchung der additiven Behandlung mit ABNOBAVISCUM MALI auf die Lebensqualität unter Praxisbedingungen (Anwendungsbeobachtung) bei 270 Brustkrebspatientinnen.

Laut ZulassungsinhaberIn:

Die Wirksamkeit und Sicherheit von ABNOBAVISCUM MALI und ABNOBAVISCUM FRAXINI können als vergleichbar angesehen werden, da zwar die Wirtsbäume unterschiedlich sind, die Extrakte aber

aus derselben Pflanze gewonnen wurden. So gibt es in Deutschland auch nur eine einzige Fachinformation, die Mistelextrakte von insgesamt neun verschiedene Wirtsbäume abdeckt.

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- 18 bis 70 Jahre
- Brustkrebs Stadium I-III
- Geplante adjuvante Chemotherapie

Ausschlusskriterien:

- Brustkrebs Stadium IV
- KPI <60%
- Neoadjuvante Chemotherapie
- Unfähigkeit die Fragebögen zu beantworten

Vorherige Mistelbehandlung

Population

Die Population ist sehr heterogen.

Table 1
Characteristics of the patients (percentage or mean $\pm$ standard deviation, maxima, minima, n = 270).

Age (years)	55.3 $\pm$ 10.1 31–80
BMI (kg/m ²)	26.6 $\pm$ 4.8 18.1–58.5
Karnofsky index (%)	84 $\pm$ 11 60–100
UICC stage (%)	
I	18.5
II	42.6
III	10.4
IV	4.4
Estrogen receptor status (%)	
Positive, negative, not known	60.7, 29.6, 9.6
Progesterone receptor status (%)	
Positive, negative, not known	40.7, 41.5, 17.8
HER-2 receptor status (%)	
Positive, negative, not known	15.6, 49.3, 35.2
Operation (%)	
Quadrant resection	52.6
Radical mastectomy	37.4
Thylectomie	4.4
No operation	4.8
Unknown	1.9

Intervention

Patientinnen sollten subkutane Injektionen mit ABNOBAVISCUM MALI dreimal pro Woche mit einer Ampulle (= 1 ml) gemäss der Produktinformation des Herstellers (Abnoba GmbH2003) parallel zur adjuvanten Chemotherapie erhalten. Die Anfangsdosis betrug 0,02 mg/Injektion (2,5 Wochen), die danach auf 0,2 mg/Injektion für 5 Wochen erhöht werden sollte und je nach Verträglichkeit und lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle weiter auf 2–20 mg erhöht werden konnte. ABNOBAVISCUM MALI 0,2 mg enthält etwa 90 ng Mistellektin.

Die begleitende Misteltherapie mit ABNOBAVISCUM MALI begann durchschnittlich 1,4 $\pm$ 6,4 Wochen nach Beginn der Chemotherapie. Die durchschnittliche Therapiedauer betrug 20,3 $\pm$ 10,3 Wochen, was dem Zeitraum zwischen der Aufnahme in die Studie und der Abschlussuntersuchung entspricht (22,1 $\pm$ 7,8 Wochen). 59,6 % der Patientinnen wurden zu Beginn der Chemotherapie aufgenommen ($\pm$ 1 Woche), 18,5 % hatten eine Chemotherapie > 1 Woche vor der Aufnahme und bei 16,3 % begann die Chemotherapie > 1 Woche nach der Aufnahme in die Studie mit Chemo- und Misteltherapie. Die durchschnittliche Dauer der Chemotherapie betrug 17,7 $\pm$ 7,1 Wochen. Am häufigsten wurde CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil) eingesetzt (49,3 %). EC (Epirubicin, Cyclophosphamid) wurde in 25,6 %, AC (Adriamycin, Cyclophosphamid) in 8,5 %, FEC (5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid) in 11,1 % und FAC (5-Fluorouracil, Adriamycin, Cyclophosphamid) in 1,1 % eingesetzt. Paclitaxel wurde hinzugefügt oder war Teil von 7,4 % der Chemotherapiepläne. Die meisten Patientinnen erhielten 4 (20,0 %) oder 6 (54,8 %) Zyklen. 54,4 % (n = 147) berichteten über eine gute oder ausgezeichnete Verträglichkeit der Chemotherapie. 53,3% der Patientinnen erhielten eine zusätzliche Strahlentherapie und 48,5% eine antihormonelle Therapie.

Primärer Endpunkt

Die Lebensqualität wurde viermal bewertet:

- 1) zu Beginn der Chemo- und Misteltherapie (Ausgangswert)
- 2) 4 Wochen nach Beginn der Chemo- und Misteltherapie
- 3) Nach Beendigung der Chemotherapie (Ende des letzten Zyklus)
- 4) 4 Wochen nach Ende der Chemotherapie bei Weiterführung der Misteltherapie (Endbeobachtung)

Resultate:

Ein Teil der Patienten hatte vor dem ersten Besuch eine Chemotherapie begonnen. Die Ausgangswerte dieser Patienten wurden somit durch die Chemotherapie beeinflusst.

In der folgenden Tabelle sind zusätzlich die Werte der Untergruppe mit nicht beeinflussten Ausgangswerten aufgeführt.

Table 3
QLQ-C30 and QLQ-BR23 symptom scales, comparison between initial visit and final visit.

	Symptom scores $\pm$ standard deviation subgroup with initial visit before chemotherapy				Wilcoxon-significance-test	
	Initial visit	1. Control visit	2. Control visit	Final visit	n	p-value
EORTC QLQ-C30						
Fatigue	43.6 $\pm$ 27.2	52.5 $\pm$ 25.3	43.3 $\pm$ 25.0	29.9 $\pm$ 23.1	262	<0.0001
	39.7 $\pm$ 26.8	57.6 $\pm$ 25.3	45.0 $\pm$ 25.0	28.1 $\pm$ 23.1	114	<0.0001
Nausea and vomiting	19.8 $\pm$ 24.6	36.3 $\pm$ 27.1	24.1 $\pm$ 26.0	10.2 $\pm$ 19.7	262	<0.0001
	12.5 $\pm$ 21.3	42.3 $\pm$ 28.6	25.9 $\pm$ 27.3	8.9 $\pm$ 18.6	114	0.0651 n.s.
Pain	36.1 $\pm$ 27.4	38.7 $\pm$ 24.7	29.6 $\pm$ 23.4	19.6 $\pm$ 22.5	262	<0.0001
	33.3 $\pm$ 27.5	42.9 $\pm$ 26.2	30.6 $\pm$ 24.1	17.5 $\pm$ 21.1	114	<0.0001
Dyspnoea	25.6 $\pm$ 30.9	29.4 $\pm$ 28.7	25.2 $\pm$ 27.5	15.8 $\pm$ 22.9	262	<0.0001
	21.9 $\pm$ 29.1	32.5 $\pm$ 31.1	25.2 $\pm$ 28.8	13.1 $\pm$ 22.0	114	0.0003
Insomnia	44.1 $\pm$ 32.9	50.4 $\pm$ 29.6	36.9 $\pm$ 29.8	26.0 $\pm$ 28.4	260	<0.0001
	40.7 $\pm$ 33.4	53.0 $\pm$ 30.4	36.5 $\pm$ 29.0	21.5 $\pm$ 26.7	113	<0.0001
Appetite loss	35.6 $\pm$ 32.0	44.5 $\pm$ 29.1	32.1 $\pm$ 29.6	19.5 $\pm$ 26.7	262	<0.0001
	29.3 $\pm$ 32.2	46.2 $\pm$ 30.9	33.3 $\pm$ 31.2	19.0 $\pm$ 25.8	114	0.0013
Constipation	21.6 $\pm$ 29.2	20.6 $\pm$ 26.1	17.9 $\pm$ 24.3	13.5 $\pm$ 22.9	261	<0.0001
	17.1 $\pm$ 26.1	16.2 $\pm$ 24.2	16.5 $\pm$ 23.5	10.8 $\pm$ 20.6	114	0.0033
Diarrhoea	16.2 $\pm$ 25.2	26.6 $\pm$ 27.8	19.3 $\pm$ 24.4	11.2 $\pm$ 21.7	262	0.0010
	10.8 $\pm$ 21.4	26.5 $\pm$ 28.9	18.3 $\pm$ 23.5	8.2 $\pm$ 17.5	114	0.1579 n.s.
Financial difficulties	27.3 $\pm$ 28.8	31.8 $\pm$ 30.4	27.2 $\pm$ 29.2	21.0 $\pm$ 27.6	262	0.0003
	22.2 $\pm$ 25.1	34.2 $\pm$ 30.8	24.6 $\pm$ 26.5	17.5 $\pm$ 25.6	114	0.0487
EORTC QLQ-BR23						
Systemic therapy symptoms	29.4 $\pm$ 22.2	40.5 $\pm$ 19.1	32.8 $\pm$ 21.3	21.2 $\pm$ 20.4	262	<0.0001
	22.0 $\pm$ 19.3	42.0 $\pm$ 20.2	33.1 $\pm$ 22.8	18.6 $\pm$ 20.3	114	0.0178
Breast symptoms	32.5 $\pm$ 24.7	28.3 $\pm$ 22.3	21.2 $\pm$ 22.8	14.8 $\pm$ 18.4	261	<0.0001
	30.1 $\pm$ 22.7	29.9 $\pm$ 22.1	21.5 $\pm$ 23.3	14.8 $\pm$ 17.8	113	<0.0001
Arm symptoms	35.8 $\pm$ 26.8	33.4 $\pm$ 24.0	24.3 $\pm$ 22.3	18.6 $\pm$ 21.2	261	<0.0001
	32.3 $\pm$ 25.7	34.2 $\pm$ 25.3	22.6 $\pm$ 22.6	16.5 $\pm$ 20.3	113	<0.0001
Hair loss	37.4 $\pm$ 37.0	54.5 $\pm$ 33.9	46.6 $\pm$ 34.3	34.7 $\pm$ 36.2	145	<0.0098
	21.7 $\pm$ 32.8	54.7 $\pm$ 35.9	45.8 $\pm$ 33.5	27.0 $\pm$ 32.9	60	0.9010 n.s.
Sexual function	28.5 $\pm$ 26.4	18.6 $\pm$ 21.7	22.3 $\pm$ 24.0	27.8 $\pm$ 27.6	260	0.8739
	30.3 $\pm$ 27.3	18.5 $\pm$ 22.9	25.5 $\pm$ 25.3	30.5 $\pm$ 27.5	113	0.6166
Sexual enjoyment	39.2 $\pm$ 30.3	30.0 $\pm$ 28.0	33.9 $\pm$ 28.7	42.5 $\pm$ 33.9	166	0.0531
	41.4 $\pm$ 31.7	30.1 $\pm$ 29.7	34.9 $\pm$ 28.0	45.1 $\pm$ 31.6	78	0.1501

n: number of samples; p-value for $\alpha = 0.05$; bold: difference for total and subgroup/n.s.: not significant.

Die meisten Parameter verschlechterten sich während der Chemotherapie 4 Wochen nach der Basisuntersuchung, verbesserten sich jedoch am Ende der Therapie auf Werte über dem Ausgangswert. Diese Verbesserung bei der Abschlussuntersuchung war im Vergleich zum Ausgangswert für alle Parameter der Funktionsskalen QLQ-C30 und QLQ-BR23 signifikant ($p < 0,0001$). Die Symptomskalen zeigten einen ähnlichen Verlauf. Alle QLQ-C30-Symptomskalen verbesserten sich signifikant ($p < 0,0001$), ebenso wie die Symptome von Brust und Arm. Das sexuelle Interesse verbesserte sich jedoch nicht.

Subjektiv wurde die Behandlung mit ABNOBAVISCUM MALI aus Sicht der Patienten und Ärzte unter den Bedingungen der täglichen Praxis als vorteilhaft angesehen. Für eine fundiertere Aussage muss jedoch eine randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt werden. Ärzte bewerteten die Wirksamkeit in 93,7 % der Fälle als gut oder ausgezeichnet und die Patienten in 88,9 %.

Sicherheitsrelevante Aspekte

Die erwarteten, für die Misteltherapie typischen lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei 87% der Patientinnen dokumentiert. Erwartete systemische Nebenwirkungen, die gemeldet wurden, waren Abgeschlagenheit (33%), Kopfschmerzen (24%) und unspezifisches Unwohlsein (18,9%).

Sicherheit / Verträglichkeit

„Eine geringe Steigerung der Körpertemperatur und lokale entzündliche Reaktionen an der subkutanen Injektionsstelle treten zu Beginn der Therapie häufig bis sehr häufig auf. Ebenso kann eine regio-

nale Lymphknotenschwellung auftreten. Es können lokalisierte oder systemische allergische oder allergoide Reaktionen auftreten (gewöhnlich in Form von generalisiertem Juckreiz, Urtikaria oder Exanthem, mitunter auch mit Quincke-Ödem, Schüttelfrost, Atemnot, und Bronchospastik, vereinzelt mit anaphylaktischem Schock oder als Erythema exsudativum multiforme), die das Absetzen des Präparates und die Einleitung einer ärztlichen Therapie erfordern. Eine Aktivierung vorbestehender Entzündungen sowie entzündliche Reizerscheinungen oberflächlicher Venen im Injektionsbereich sind möglich. Auch hier ist eine vorübergehende Therapiepause bis zum Abklingen der Entzündungsreaktion erforderlich.

Es wurde über das Auftreten chronisch granulomatöser Entzündungen (Sarkoidose, Erythema nodosum) und von Autoimmunerkrankungen (Dermatomyositis) während einer Misteltherapie berichtet. Auch über Symptome einer Hirndruckerhöhung bei Hirntumoren/-metastasen während einer Misteltherapie wurde berichtet.“⁶

Die Nebenwirkungen sind vergleichbar mit denen von ISCADOR und HELIXOR.

Medizinische Leitlinien

S3 Leitlinie: Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen Patientinnen (21.05.2024):

7.69	Evidenzbasiertes Statement	2020
Level of Evidence 1a	Es liegen unterschiedliche Ergebnisse aus 3 Übersichtsarbeiten/Metaanalysen und einzelnen RCTs zur Wirksamkeit von Mistelgesamtextrakt (<i>Viscum album</i> L.) zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von Krebspatienten verschiedener Entitäten vor, die z.T. positive Ergebnisse, z.T. keine statistisch signifikante Wirksamkeit zeigen. Die Daten reichen für eine klare abschließende Bewertung nicht aus. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine Verordnung von Mistelgesamtextrakt (<i>Viscum album</i> L.) enthaltenden Präparaten mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit gegeben werden.	
	[859] , [860] , [861] , [862]	
	Konsens	
7.70	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad 0	Es liegen heterogene Daten aus systematischen Übersichtsarbeiten/Metaanalysen und RCTs mit der subkutanen Gabe von Mistelgesamtextrakt (<i>Viscum album</i> L.) enthaltende Arzneimitteln bei Patienten mit soliden Tumoren zur Verbesserung der Lebensqualität vor. Die subkutane Gabe von Mistelgesamtextrakt (<i>Viscum album</i> L.) kann für den therapeutischen Einsatz zur Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit soliden Tumoren erwogen werden.	
Level of Evidence 1a	[861] , [862] , [863] , [864]	
	Konsens	

Mortalität:

„Aus der Diskussion entstand der Konsens, dass die Daten für eine klare abschliessende Bewertung der Wirksamkeit von Mistelpräparaten zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von Krebspatienten in der Gesamtheit aller Tumorentitäten nicht ausreichen.“

Morbidität:

In den ausgewerteten Studien wurde durchgehend kein signifikanter Effekt der Misteltherapie nachgewiesen. Dazu gehören auch die Studien von methodisch guter Qualität.

Lebensqualität:

In der Konsensuskonferenz wurde intensiv über den Einfluss der Misteltherapie auf Parameter der Le-

⁶ Swissmedic: Fachinformation für Humanarzneimittel.

bensqualität, aber auch über die Heterogenität der Daten und die methodischen Schwächen vieler Studien diskutiert. Aus der Diskussion entstand der Konsens, dass die subkutane Gabe von Mistelgesamtextrakt (Viscum album L.) für den therapeutischen Einsatz zur Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit soliden Tumoren erwogen werden kann.

Reduktion von Nebenwirkungen antineoplastischer Therapien:

*In der Konsensuskonferenz fand sich keine Mehrheit für eine eigene Empfehlung zum Einsatz zur Reduktion von Nebenwirkungen antineoplastischer Therapie.*⁷

AGO-Leitlinie: Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome (2024): Die Leitlinie formuliert eine «Kann»-Empfehlung zur Reduktion therapieassoziierten Nebenwirkungen bei laufender onkologischer Standardtherapie (Empfehlungsgrad B).

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Es gibt keine Vergleichsdaten mit anderen Mistelpräparaten. Die erwähnten Leitlinien differenzieren nicht zwischen den verschiedenen Herstellern und auch nicht zwischen unterschiedlichen Wirtsbaumarten.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Studie 1:

In der Studie 1 war im QLQ-C30 der Global Health Status signifikant höher in der Mistelgruppe. Ausserdem waren die Interleukinkonzentration- und die Eosinophilenzahl signifikant höher in der Mistelgruppe. Die Studie war jedoch weder für den Arzt noch den Patienten verblindet und die Fragebögen wurden von den Patienten ausgefüllt. Die Fragen betreffend des Global Health Scores umfassen den eigenen Gesundheitsstatus und die eigene Lebensqualität in der letzten Woche auf einer Skala von 1 bis 7. Bei der Applikation von Mistelextrakt treten oft lokale Entzündungsreaktionen auf. In der anthroposophischen Medizin wird die Dosis des injizierten Mistelextrakts vor allem nach dem Ausmass der Entzündungsreaktion an der Injektionsstelle und der Erhöhung der Körpertemperatur angepasst und optimiert. Daher ist für den Arzt und den Patienten ersichtlich, ob Placebo oder Mistelextrakt appliziert wird. Dies kann zu einem **Erwartungseffekt** führen, bei dem Patienten, die eine Reaktion an der Injektionsstelle wahrnehmen, unbewusst eine stärkere therapeutische Wirkung berichten, was das Ergebnis der Studie durch einen **Response Bias** beeinflussen könnte. Es ist anzufügen, dass die Studie mit ABNONAVISUM QUERCUS und nicht mit ABNOBAVISCUM FRAXINI durchgeführt wurde.

Studie 2:

Da in der Studie keine Kontrollgruppe vorhanden war, die Patienten unterschiedlichen Chemotherapien unterzogen wurden, variierende Zyklusanzahlen auftraten, und der Beginn der Misteltherapie zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Chemotherapie stattfand, die Dauer der Misteltherapie variierte und somit die Population sehr heterogen war, ist die Aussagekraft zur Wirksamkeit stark eingeschränkt. Die Interpretation der Ergebnisse sollte daher mit grosser Vorsicht erfolgen. Die Studie wurde mit ABNOBAVISCUM MALI und nicht mit ABNOBAVISCUM FRAXINI durchgeführt.

Das BAG stuft ABNOBA VISCUM FRAXINI als wirksam ein analog den bereits gelisteten Mistelpräparaten wie ISCADOR und HELIXOR. Für Mistelpräparate sind jedoch weder Arzneimittel in D-Potenzen in der SL aufgeführt, noch wurden Studien eingereicht, die einen Wirksamkeitsnachweis dieser Potenzen belegen. Daher kommt das BAG zu folgendem Entschluss:

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für die Stärken 20 mg, 2 mg, 0.2 mg und 0.02 mg analog der bereits gelisteten Mistelpräparate ISCADOR und HELIXOR als erfüllt, nicht jedoch für die Stärken D6, D10, D20 und D30.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für die Stärken 20 mg, 2 mg, 0.2 mg und 0.02 mg basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

⁷ S3-Leitlinie: Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen Patientinnen.

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Therapieeinleitung⁸:

„Dosierung und Häufigkeit der Anwendung (für alle ABNOBAVISCUM FRAXINI Präparate) Soweit nicht anders angegeben, erfolgt die Dosierung stets mit 1 ml der Injektionslösung der angegebenen Stärke bzw. Potenzstufe. Die Behandlung sollte mit der Stärke 0.02 mg (für die Stärken 0.02 mg, 0.2 mg, 2 mg, 20 mg und der Potenzstufe D6) dreimal wöchentlich begonnen werden. Dann wird die Dosis bis zum Erreichen der optimalen Dosis stufenweise gesteigert. Die Potenzstufen D10 bis D30 sind nach individueller Indikationsstellung anzuwenden. Die optimale Konzentration bzw. Dosis muss individuell ermittelt werden.

Erhaltungstherapie:

Soweit nicht anders verordnet:

Die individuelle Dosierung kann schon bei der Stärke 0.02 mg vorliegen. Andernfalls erhöht man die Dosis schrittweise auf Stärke 0.2 mg, 2 mg und 20 mg mit jeweils 2 - 3 Injektionen pro Woche. Da beim Übergang von einer Stärke auf die nächsthöhere heftige Reaktionen auftreten können, sollte zunächst nur eine halbe Ampulle der nächsthöheren Konzentration injiziert werden. Falls schon bei der Stärke 0.02 mg zu starke Reaktionen auftreten, sollte auf Stärke D6 übergegangen werden. Falls auch hier zu starke Reaktionen auftreten, sollte nur ein Drittel der Potenzstufe D6 verwendet werden oder auf D10 gewechselt werden. In den oben genannten Fällen wird die Anwendung von 0.5 ml bzw. 0.3 ml ABNOBAVISCUM FRAXINI mit Hilfe einer skalierten 1 ml-Spritze empfohlen.

Während einer Strahlen-, Chemo- oder Hormontherapie oder nach einer Operation kann sich die individuelle Reaktionslage der Patienten verändern und eine Dosisanpassung erforderlich machen. Mit der so ermittelten optimalen individuellen Konzentration bzw. Dosis wird die Behandlung fortgesetzt. In Abständen von 3 – 6 Monaten sollte die Dosierung anhand der Patientenreaktion sowie des Tumorverhaltens überprüft werden.

Therapiedauer:

Über die Dauer der Anwendung entscheiden der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin. Die Anwendungsdauer ist prinzipiell nicht begrenzt. Sie wird vom Arzt oder von der Ärztin festgelegt und richtet sich nach dem jeweiligen Rezidivrisiko und dem individuellen Befinden bzw. Befund des Patienten. Sie sollte mehrere Jahre betragen, wobei in der Regel Pausen in zunehmender Länge eingelegt werden. ”

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA

Nicht zugelassen. Es liegt keine Beurteilung vor.

FDA

Nicht zugelassen. Es liegt keine Beurteilung vor.

Beurteilung durch ausländische Institute

Dem BAG liegen keine Beurteilungen durch folgende ausländische Institute vor: IQWiG und G-BA, NICE, SMC, NCPE, HAS, TLV und CADTH. Soweit dem BAG bekannt, wird ABNOBAVISCUM FRAXINI nur in Deutschland vertrieben.

Expertengutachten

Es wurden zwei Expertengutachten eingereicht:

Zusammengefasst:

„Die langjährige Anwendung der Misteltherapie im Zentrum für Integrative Onkologie bestätigt deren Sicherheit. Bei einer bestimmungsgemässen Anwendung sind schwere Nebenwirkungen nahezu aus-

⁸ Swissmedic: Fachinformation für Humanarzneimittel.

geschlossen. Zudem haben Registerstudien gezeigt, dass die zusätzliche Therapie mit Mistelextrakten die Gesamtkosten der onkologischen Behandlung nicht erhöht oder sogar senken kann. Somit sind die Kriterien für eine zweckmässige und wirtschaftliche Anwendung erfüllt. ”

Mit abnobaVISCUM stünde in der Schweiz ein weiteres Mistelpräparat zur Verfügung, das erhebliche Vorteile gegenüber den bisher in der Spezialitätenliste aufgeführten Präparaten aufweist. Aufgrund der speziellen Extraktionsmethode weist abnobaVISCUM einen deutlich höheren Wirkstoffgehalt auf, wodurch eine stärkere Immunantwort induziert werden kann. Dies ist insbesondere für Patienten mit einer schlechten Prognose relevant, da die verbleibende Zeit begrenzt ist. Eine ergänzende Therapie mit abnobaVISCUM könnte jedoch dazu beitragen, die Lebensqualität in dieser verbleibenden Zeit signifikant zu verbessern.

„AbnobaVISCUM Fraxini zeichnet sich in der Herstellung gegenüber anderen kommerziellen Mistelpräparaten durch einen besonderen Oxidationsschutz und ein spezielles Extraktionsverfahren aus. Dadurch enthält es einerseits die gleichen Inhaltsstoffe wie andere Mistelpräparate (z. B. Iscador, Helixor), jedoch in deutlich höherer Konzentration (bis zu zehnmal mehr Mistelektine (ML) pro Ampulle). Andererseits enthält es spezielle Liposomen, die in anderen Mistelpräparaten nicht vorhanden sind. ”

Medizinischer Bedarf

Das BAG erachtet den medizinischen Bedarf als klein, da bereits standardisierte Mistelpräparate wie ISCADOR und HELIXOR auf dem Markt sind.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Es gibt bereits zwei vergleichbare Produkte auf dem Markt und es liegen keine Daten vor, die belegen, dass ABNOBAVISCUM FRAXINI einen zusätzlichen Nutzen gegenüber den bestehenden Therapien bietet. Da bereits Mistelpräparate auf der SL gelistet sind und das Kriterium der Wirksamkeit daher als erfüllt erachtet wird, kann aus diesem Grund auch die Zweckmässigkeit als erfüllt erachtet werden, zumal die Applikationsschemen der drei Arzneimittel vergleichbar sind. Da das Kriterium der Wirksamkeit für die D-Potenzen als nicht erfüllt gilt, wird auch ihre Zweckmässigkeit als nicht erfüllt angesehen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirtschaftlichkeit für das Arzneimittel unter folgenden Bedingungen als erfüllt:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für ABNOBAVISCUM FRAXINI Inj Lös, 0.02 mg / 0.2 mg / 2 mg und 20 mg, 8 Ampullen:

Arzneimittel	Inhaltstoff	Anwendung	FAP [Fr.]	Anzahl Ampullen	Preis pro Ampulle [Fr.]
AbnobaViscum 0.02 mg bis 20 mg	wässrige Extrakte von Viscum album vom Wirtsbaum Esche	Es wird 2–3 mal wöchentlich 1 ml subkutan injiziert		8	
Helixor 0.1 mg bis 20 mg	Helixor A: Wässriger Auszug aus frischem Tannenmistel-Kraut (Viscum album abietis). Helixor M: Wässriger Auszug aus frischem Apfelbaummistel-Kraut (Viscum album mali). Helixor P: Wässriger Auszug aus frischem Kiefernmistel-Kraut (Viscum album pini).	Subkutane Injektion 2–3× wöchentlich, in speziellen Fällen täglich	50.5	8	6.31

Isca-dor 0.01 mg bis 20 mg	fermentierter wässriger Auszug aus der frischen Pflanze von Viscum album von verschiedenen Wirtsbäumen	Es wird 2–3 mal wöchentlich 1 ml Isca-dor subkutan injiziert	37.4	7	5.34
				TQV-Niveau	5.83
				TQV-Preis	46.62

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 30. April 2025, Preisen aus 1 Referenzland (D) und Wechselkursen zu Fr. 0.95/Euro. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Inj Lös, 20 mg, 8 Ampullen	Fr. 48.99
Inj Lös, 2 mg, 8 Ampullen	Fr. 45.17
Inj Lös, 0.2 mg, 8 Ampullen	Fr. 45.12
Inj Lös, 0.02 mg, 8 Ampullen	Fr. 45.12

- das BAG sieht wie bei ISCADOR und HELIXOR ebenfalls ein Flatpricing vor. Der APV, berechnet aus dem Mittelwert der vier einzelnen APV-Werten, wird einheitlich für alle Packungen angewendet:

	APV (FAP)
Inj Lös, 20 mg, 8 Ampullen	Fr. 46.10
Inj Lös, 2 mg, 8 Ampullen	Fr. 46.10
Inj Lös, 0.2 mg, 8 Ampullen	Fr. 46.10
Inj Lös, 0.02 mg, 8 Ampullen	Fr. 46.10

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Inj Lös, 20 mg, 8 Ampullen	Fr. 46.36	Fr. 66.85
Inj Lös, 2 mg, 8 Ampullen	Fr. 46.36	Fr. 66.85
Inj Lös, 0.2 mg, 8 Ampullen	Fr. 46.36	Fr. 66.85
Inj Lös, 0.02 mg, 8 Ampullen	Fr. 46.36	Fr. 66.85

- ohne Limitierung,
- ohne Auflagen.