

**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur**  
**Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**  
**Anlage VI – Off-Label-Use**  
**Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung**  
**genannten niedrig- bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL**

Vom 2. November 2010

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 2. November 2010 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a), zuletzt geändert am [ ] (BAnz. [ ] [ ]), beschlossen:

- I. Die Anlage VI wird im Teil A wie folgt ergänzt:
- „VI. Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B - Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) als chronische lymphatische Leukämien (CLL)“
1. Hinweise zur Anwendung von Fludarabin gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL
- a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär

Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)

b) Behandlungsziel:

Palliative Therapie, Verlängerung der Überlebenszeit

c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation NHL (ohne supportive Therapie) zugelassen:

Vinca-Alkaloide: Vincristin, Vinblastin (2nd line)

Anthrazykline und Analoga: Adriamycin (nur zur Therapie hochmaligner NHL), Epirubicin, Mitoxantron

Podophyllotoxinderivate: Etoposid (nur intermediär und hochmaligne NHL)

Folsäure-Analoga: Methotrexat

Stickstoff-Lost-Analoga: Cyclophosphamid, Chlorambucil, Trofosfamid, Ifosfamid

Pyrimidin-Analoga: Cytarabin

Nitrosoharnstoff: Bendamustin

Cytotoxische Antibiotika: Bleomycin (nur intermediär und hochmaligne NHL)

Glucocorticoide: Prednisolon Prednison

Amidohydrolase: Asparaginase (nur bei pädiatrischen NHL)

Anti-CD20-Antikörper: Rituximab, Ibritumomab-Tiuxetan

Interferon: Interferon-alfa (nur follikuläres NHL)

d) Spezielle Patientengruppe:

Mit systemischer Chemotherapie vorbehandelte Patienten im Erwachsenenalter (> 18 Jahre) mit krankheitsbedingten Symptomen und/oder dem Nachweis der fortschreitenden Lymphomerkrankung

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten

Patienten mit multiplen Myelom oder Haarzelleukämie sollten nicht behandelt werden.

Es sind die in den Fachinformationen genannten Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten. In der Literatur konnten keine Angaben gefunden werden, dass darüber hinaus bei Patienten mit niedrig oder intermediär malignen NHL zusätzliche Einschränkungen bestehen.

f) Dosierung (z.B. Mono-oder Kombinationstherapie, gleichzeitig, zeitversetzt, Abstand usw.)

R-FCM-Regime (Forstpointner R et al., 2004):

Fludarabin 25 mg/m<sup>2</sup> KO i.v., Tag 1-3

Cyclophosphamid 200 mg/m<sup>2</sup> KO i.v., Tag 1-3

Mitoxantron 8 mg/m<sup>2</sup> KO i.v., Tag 1\*

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> KO i.v. Tag 0\*

Zykluswiederbeginn Tag 29

\* Bei Kombination von Rituximab und zytostatischer Chemotherapie wurde bei CLL-Patienten während des ersten Zyklus häufig ein - teilweise auch klinisch kritisches - Tumorlysesyndrom beobachtet. Deshalb wird auch bei Patienten

mit anderen Formen des niedrig malignen NHL, insbesondere wenn Patienten eine hohe Tumormasse aufweisen, empfohlen, beim ersten Zyklus Rituximab am Tag 0 mindestens 24 Stunden vor Beginn der zytostatischen Chemotherapie zu verabreichen, um ein kritisches Tumorlysesyndrom rechtzeitig zu erkennen und nicht durch sofort anschließende Gabe zytostatischer Chemotherapie zu verstärken. Erst wenn beim vorherigen Zyklus keine Zeichen einer klinisch relevanten Tumorlyse erkennbar waren, kann das Intervall zwischen Rituximab und zytostatischer Chemotherapie verkürzt werden und Rituximab an Tag 1 verabreicht werden. Beim R-FCM-Regime wird bei Patienten mit hoher Tumormasse empfohlen, beim ersten Zyklus kein Mitoxantron zu verabreichen, sondern Mitoxantron erst zu verabreichen, wenn beim vorherigen Zyklus keine Zeichen einer klinisch relevanten Tumorlyse erkennbar waren.

Bei Anwendung von Fludarabin und den anderen genannten Medikamenten sind die in der jeweiligen Fachinformation enthaltenen Angaben zur Art der Applikation, Verdünnung, Dauer der Infusion, notwendigen Begleitmedikation, Sicherheitsmaßnahmen, Kontraindikationen u.s.w. zu beachten.

g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen

Bei FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantrone) wurden in einer Phase 3-Studie 4 Zyklen in 4-wöchentlichen Abständen als Rezidivtherapie verabreicht (Forstpointner R et al., 2004). Bei gutem Ansprechen und längerer Remissionsdauer muss bei erneutem Lymphomprogress die Wiederholung der Behandlung mit Nutzen und Risiken der therapeutischen Alternativen abgewogen werden. In der Mehrzahl der Studien wurden nicht mehr als 6, in wenigen Studien auch 8 Zyklen Fludarabin-haltiger Chemotherapie ununterbrochen in 4-wöchentlichen Abständen gegeben. Aufgrund der starken immunsuppressiven Wirkung von Fludarabin, die durch Kombination mit

anderen immunsuppressiv wirksamen Substanzen wie Cyclophosphamid oder Rituximab und durch den krankheitsimmanenten Immundefekt von Patienten mit NHL noch verstärkt wird, kann bei längerer ununterbrochener Gabe ein erhöhtes Risiko für vital bedrohliche Infektionen nicht ausgeschlossen werden.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Bei Progression der Lymphomerkkrankung, fehlendem Ansprechen oder inakzeptabler Toxizität soll Fludarabin abgesetzt werden.

i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind

Bei Kombination von Fludarabin mit anderen immunsuppressiven und/oder hämatotoxischen Substanzen, wie Cyclophosphamid, Mitoxantrone oder Rituximab ist mit einer Zunahme der Hämatotoxizität und der Immunsuppression zu rechnen.

j) Weitere Besonderheiten

Fludarabin-haltige Therapiesschemata sollten ausschließlich von Ärzten / Ärztinnen für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie angewandt werden.

Aufgrund der starken immunsuppressiven Wirkung von Fludarabin muss die frühzeitigen Diagnose und Therapie von Infektionen gewährleistet werden. Zur Pneumocystisprophylaxe bei Therapie mit Purinanaloga wird die Gabe von Cotrimoxazol empfohlen, auch wenn dies Studien nicht als Standard angegeben bzw. sogar ausdrücklich nicht vorgesehen war. Die Entwicklung einer Hämolyse muss rechtzeitig erkannt und Fludarabin ggf. abgesetzt werden.

Bei Lymphomprogress unter Therapie mit Fludarabin wird der Wechsel zu einem anderen Fludarabin- oder Purinanaloga-haltigem Therapieschema nicht empfohlen. So weit angegeben, wurden in den relevanten klinischen Studien zur Erprobung von Fludarabin Patienten, die bereits Fludarabin oder andere Purinanaloga erhalten hatten, ausgeschlossen. Wirksamkeit und Sicherheit eines weiteren Fludarabin- oder Purinanaloga-haltigen Therapieschemas nach Resistenz auf Fludarabin können deshalb nicht bewertet werden.

k) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Fludarabin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsmäßig sind:

*wird ergänzt*

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:

Entfällt.“

II. Die Änderungen treten am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 2. November 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess