

**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens**  
**zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**  
**Anlage VI - Off-Label-Use**  
**Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen**

Vom 11. Januar 2011

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. Januar 2011 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 S. [ ] [ ]), beschlossen:

I. Die Anlage VI wird im Teil A wie folgt ergänzt:

„VII. Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen

1. Hinweise zur Anwendung von Etoposid bei Ewing-Tumoren gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL
  - a) nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):  
Ewing-Tumoren
    - Ewing-Sarkome des Knochens
    - Extraossäre Ewing-Sarkome
    - Maligne periphere/primitive neuroektodermale Tumoren (PNET)
  - b) Behandlungsziel:  
Langzeitremission bzw. Heilung bei Erstlinientherapie von Patienten mit Ewing-Tumoren
  - c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:  
Doxorubicinhydrochlorid  
Cyclophosphamid

Vincristinsulfat

Ifosfamid

Dactinomycin

- d) Spezielle Patientengruppe:  
Unvorbehandelt, lokalisiertes Stadium
- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:  
- Patienten mit Kontraindikationen gegen zytostatische Chemotherapie wie schwerwiegende Organinsuffizienzen oder Begleiterkrankungen bzw. massiv reduzierter Allgemeinzustand  
  
- Patienten mit metastasiertem Ewing-Tumor  
  
- Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Ewing-Tumor
- f) Dosierung:  
Empfohlene Behandlungsprotokolle  
Erstlinientherapie bei Patienten mit lokalisiertem Ewing Tumor:

(a) VAC(A) – IE

Auf der Basis der Daten der INT-0091-Studie (Grier et al., 2003):  
Alternierende Therapiezyklen mit

### **VAC(A)**

Vincristin 2 mg/m<sup>2</sup> (maximal Dosis/Zyklus 2 mg) Tag 1

Doxorubicin (Adriamycin) 75 mg/m<sup>2</sup> Tag 1

Cyclophosphamid 1200 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 (+ Mesna)

(Actinomycin D 1,25 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 ersetzt Doxorubicin nach Erreichen einer kumulativen Doxorubicin-Dosis von 375 mg/m<sup>2</sup>)

und

### **IE**

Ifosfamid 1800 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-5 (+ Mesna)

Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1-5

Wdlg. q 3 Wochen

- g) Behandlungsdauer:  
- Primär-/Induktionstherapie:  
*siehe Protokolle INT-0091, EICESS-92, Euro-EWING-99, AEWS0031:*  
Die Gesamtdauer der Therapie erstreckt sich in der Regel über 8-12 Monate. Eine Induktionschemotherapie beinhaltet meist 3-6 Therapiezyklen und wird im Fall lokalisierter Tumoren gefolgt von Operation und/oder Strahlentherapie.
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?  
Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn vital bedrohliche Nebenwirkungen auftreten, die auch bei optimaler supportiver Therapie, Intervallverlängerung und/oder Dosisreduktion nicht beherrschbar erscheinen. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn der Tumor unter Chemotherapie progredient ist oder nach 2 bis 3 Zyklen kein Ansprechen erkennbar ist.
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:  
Bei der Behandlung von Ewing-Tumoren mit Kombinationschemotherapien unter Einschluss u.a. von Etoposid können Zweittumoren auftreten. Das Risiko für sekundäre hämatologische Neoplasien (t-MDS, akute Leukämien, Lymphome) beträgt ca. 1% innerhalb von 5 Jahren. Das Risiko sekundärer Neoplasien unter Einschluss von Etoposid war in den publizierten Studien nicht signifikant gegenüber Therapieprotokollen ohne Etoposid erhöht, sofern konventionelle Dosierungen ohne Hochdosischemotherapie angewendet wurden.
- j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:  
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Etoposid-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:  
  
*wird ergänzt*

2. Anforderungen an eine Verlaufsdocumentation gemäß  
§ 30 Abs. 4 AM-RL:  
Entfällt.“

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

Berlin, den 11. Januar 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess