

[1043 A]

**Bekanntmachung
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die 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 17. Februar 2011**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2011 beschlossen, die 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 vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Februar 2011 (BAnz. S. 1474), wie folgt zu ändern:

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 Absatz 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, lymphoplasmazytisch, 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, Trofosamid, 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-Tiu-xetan

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 Lymphomerkkrankung

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Patienten mit multiplem 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 ge-

funden 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/m² Körperoberfläche i. v., Tag 1–3

Cyclophosphamid 200 mg/m² Körperoberfläche i. v., Tag 1–3

Mitoxantron 8 mg/m² Körperoberfläche i. v., Tag 1*

Rituximab 375 mg/m² Körperoberfläche 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 – Tumolyseyndrom 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 Tumolyseyndrom rechtzeitig zu erkennen und nicht durch sofort anschließende Gabe zytostatischer Chemotherapie zu verstärken. Erst wenn beim vorherigen Zyklus keine Zeichen einer klinisch relevanten Tumolyse 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 Tumolyse 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 usw. zu beachten.

- g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen:

Bei FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron) 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, Mitoxantron oder Rituximab ist mit einer Zunahme der Hämatotoxizität und der Immunsuppression zu rechnen.

- j) Weitere Besonderheiten:

Fludarabin-haltige Therapieschemata 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 frühzeitige Diagnose und Therapie von Infektionen gewährleistet werden. Zur Pneumocystisprophylaxe bei Therapie mit Purinanaloga wird die Gabe von Cotrimoxazol empfohlen, auch wenn dies in 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 verordnungsfähig sind:

Actavis Nordic A/S und Actavis Group PTC ehf
Genzyme Europe B.V.
HEXAL AG
Neocorp AG
TEVA GmbH

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Fludarabin-haltigen Arzneimittel der Firmen Bendalis GmbH, CC-Pharma GmbH, EMRA-MED Arzneimittel GmbH, ESP Pharma Limited, Hospira Deutschland GmbH, Mylan S. A. S., Pharmachemie BV und S. C. Sidan-Pharma S.R.L., da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

In Bezug auf die Kombination von Fludarabin mit Rituximab hat die Firma Roche Registration Ltd. eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Rituximab-haltigen Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Rituximab-haltigen Arzneimittel der Firmen AASTON HEALTHCARE GmbH, CC-Pharma GmbH, EMRA-MED Arzneimittel GmbH, EURIM-PHARM Arzneimittel GmbH, kohlpharma GmbH, Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH und Pharma Westen GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Absatz 4 AM-RL:
Entfällt.“

II.

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

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Februar 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hess