

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie

Vom 12. Februar 2013

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2013 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 vom 31. März 2009), zuletzt geändert am TT. Monat JJJJ (BAnz-Nr. XX S. XX XXX), beschlossen:

I. Die Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird im Teil A wie folgt ergänzt:

„XIII. Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie

1. Hinweise zur Anwendung von Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL

a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Patienten/innen mit einer chronischen myelomonozytären Leukämie (CMML), definiert nach der FAB-Klassifikation mit einer Monozytose $> 1.000/\mu\text{l}$ im Blut und einem Blastenanteil im Knochenmark $< 30\%$, bei denen eine Indikation für eine zytostatische Therapie besteht (siehe „Spezielle Patientengruppe“) oder bei Patienten mit CMML nach Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML, Blastenanteil im Knochenmark $\geq 30\%$), die eine Kontraindikation für eine aggressive Induktionschemotherapie mit einem konventionellen AML-Protokoll aufweisen.

b) Behandlungsziel:

Palliative Therapie zur Überlebenszeitverlängerung

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

Für eine Untergruppe der CMML-Patienten/innen ist 5-Azacitidine zugelassen: Patienten, die nicht für eine Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation geeignet sind und eine CMML mit $10 - 29\%$ Knochenmarkblasten ohne myeloproliferative Störung aufweisen.

d) Spezielle Patientengruppe:

CMML-Patienten/innen, bei denen eine Indikation zur zytostatischen Chemotherapie besteht.

Eine Indikation zur zytostatischen Chemotherapie besteht in der Regel, wenn 2 der folgenden Merkmale vorliegen:

- Leukozyten $>16.000/\mu\text{l}$, Hämoglobin $< 10 \text{ g/dl}$, Thrombozyten $< 100.000/\mu\text{l}$, Blasten im Knochenmark $> 5 \%$, Splenomegalie $> 5 \text{ cm}$ unterhalb Rippenbogen

und / oder wenn eines der folgenden Merkmale vorliegt:

- zytologisch oder histologisch nachgewiesene Beteiligung anderer Organe als Milz, Leber und Lymphknoten, histologisch gesicherte Hautbeteiligung, zytologisch gesicherter Befall bei Pleura- / Perikarderguss oder Aszites.

Diese Merkmale sichern, dass keine Niedrigrisikopatienten therapiert werden. Nach heutigem Kenntnisstand sind zudem erhöhter Laktatdehydrogenase-Wert und ungünstiger Karyotyp als weitere Risikomerkmale zu nennen.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Patienten mit Leukozyten $< 5.000/\mu\text{l}$, sofern keine zytologisch oder histologisch nachgewiesene therapiebedürftige Organbeteiligung vorliegt (siehe „Spezielle Patientengruppe“).

f) Dosierung:

Initiale Dosis: 2 x 500 mg Hydroxycarbamid per os täglich.

Bei viszeraler Beteiligung, drohendem oder bereits erfolgten AML-Übergang: initiale Dosis 2 x 1.000 mg Hydroxycarbamid per os täglich.

Die weitere Dosierung soll dem Leukozytenverlauf angepasst werden. Es sollen Leukozytenwerte zwischen $5.000/\mu\text{l}$ und $10.000/\mu\text{l}$ angestrebt werden. In den Dosierungsempfehlungen der Phase 3-Studie von Wattel et al. (1996) wurde als maximale Tagesdosis 2 x 2 g angegeben.

Bei ausgeprägter Granulo- und/oder Thrombozytopenie sind engmaschige Blutbildkontrollen erforderlich und rechtzeitig eine Dosisreduktion von Hydroxycarbamid bzw. supportive Maßnahmen wie Antibiotikaprophylaxe und/oder Thrombozytentransfusionen in Erwägung zu ziehen.

g) Behandlungsdauer:

Es handelt sich um eine orale Dauertherapie, die so lange fortgeführt wird, wie die CMML ausreichend kontrolliert werden kann.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Die Hydroxycarbamidtherapie soll abgebrochen werden, wenn auch bei der maximal tolerablen Dosis eine ausreichende Kontrolle der Leukozytose oder der Organinfiltration nicht (mehr) erreicht werden kann.

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

Insbesondere bei ausgeprägter Leukozytose muss mit der Entwicklung eines Tumolyse-syndroms gerechnet werden. Deshalb sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, eine ausreichende Diurese ist zu gewährleisten und ggf. die Gabe von Allopurinol in Betracht zu ziehen.

Häufige Nebenwirkungen sind Granulozytopenie, Anämie, Thrombozytopenie und Hautreaktionen.

Die Fachinformation ist unbedingt zu beachten.

j) Weitere Besonderheiten

Die Behandlung soll von einem Facharzt/ einer Fachärztin für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie durchgeführt werden.

k) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Hydroxycarbamid-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

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Hydroxycarbamid-haltigen Arzneimittel der Firmen

wird ergänzt

, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

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

II. Die Änderung tritt am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 12. Februar 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken