

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer XXVI Rituximab beim Mantelzell-Lymphom**

Vom 11. August 2015

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 11. August 2015 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 T. Monat JJJJ BAnz AT TT.MM.JJJJ V [X], beschlossen:

I. Der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird in Teil A eine Ziffer XXVI. wie folgt angefügt:

„1. Hinweise zur Anwendung von Rituximab beim Mantelzell-Lymphom gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

- a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):  
Mantelzell-Lymphom
- b) Behandlungsziel:  
Chemoimmuntherapie zur Verlängerung der Überlebenszeit
- c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:  
Temsirolimus und Ibrutinib  
allgemein für NHL zugelassen z.B.: Prednison, Prednisolon, Vincristin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Vinblastin, Doxorubicin
- d) Spezielle Patientengruppe:  
Alle Patienten mit histologisch gesichertem Mantelzell-Lymphom, bei denen eine Indikation für systemische zytostatische Chemotherapie besteht, in der Regel Stadium II bis IV nach Ann Arbor.
- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:  
Die in der Fachinformation unter Abschnitt 4.3 genannten Gegenanzeigen beim Non-Hodgkin-Lymphom sind zu beachten:
  - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, eines der sonstigen Bestandteile oder gegen Mausproteine und
  - aktive schwere Infektion.
  - Patienten/innen mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand (3 oder 4 nach ECOG) wurden in die Studie des Europäischen Mantelzelllymphomnetzwerkes

zur Erstlinientherapie mit R-CHOP nicht eingeschlossen, so dass bei diesen Patienten eine unzureichende Erfahrung in der Anwendung von R-CHOP besteht und eine sorgfältige Nutzen-Schaden-Abwägung und Aufklärung empfohlen wird.

Eine Lebensverlängerung durch Rituximaberhaltungstherapie wurde ausschließlich im Vergleich zu Interferon  $\alpha$  (Kluin-Nelemans HC et al., 2012) in der Erstlinie nach R-CHOP bei Erreichen einer Remission nachgewiesen. Die lebensverlängernde Wirksamkeit scheint von der Art der Induktionstherapie und möglicherweise auch von der Therapielinie abzuhängen. Bei anderen als der unter f) Dosierung genannten Fallkonstellationen wird deshalb eine Rituximaberhaltungstherapie nicht empfohlen.

f) Dosierung:

Erstlinientherapie

Rituximab sollte bei nicht mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten in Kombination mit dem CHOP-21-Chemotherapieprotokoll eingesetzt werden: Cyclophosphamid  $750 \text{ mg/m}^2$ , Doxorubicin  $50 \text{ mg/m}^2$ , Vincristin  $1,4 \text{ mg/m}^2$  (Maximum  $2 \text{ mg}$ ); alle intravenös Tag 1 und Prednison  $100 \text{ mg}$  oral Tag 1-5, Zykluswiederholung Tag 22 für maximal 8 Zyklen. Rituximab  $375 \text{ mg/m}^2$  i. v. (Maximum  $750 \text{ mg}$ ) sollte innerhalb von 24 Stunden vor Beginn jedes CHOP-Chemotherapiezyklus verabreicht werden (R-CHOP). Zykluswiederbeginn ist Tag 22, maximal 8 Zyklen.

Patienten im Alter ab 65 Jahren oder jüngere Patienten, die für eine Konsolidierung mit Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, sollten bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission nach einer Induktionstherapie mit R-CHOP in der Erstlinie eine Erhaltungstherapie mit Rituximab  $375 \text{ mg/m}^2$  alle 2 Monate bis zum Lymphomprogress erhalten. Patienten, die nicht älter als 65 Jahre sind und bei denen eine Konsolidierung mit Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation geplant ist, sollten nur 6 Zyklen Chemotherapie erhalten, z.B. 6 x R-CHOP 21.

Zweitlinientherapie

Im Falle eines Rezidivs bzw. Progresses sollte (erneut) Rituximab mit Chemotherapie kombiniert werden. Dabei sollte ein Phase 3-geprüftes Protokoll eingesetzt werden, z. B. nach R-CHOP-Vorbehandlung als Zweitlinientherapie R-FCM:

Fludarabin:  $25 \text{ mg/m}^2$  Tag 1 bis 3 intravenös über 30 Minuten, Cyclophosphamid,  $200 \text{ mg/m}^2$  Tag 1 bis 3 intravenös über 4 Stunden und Mitoxantron  $8 \text{ mg/m}^2$  Tag 1 intravenös über 30 Minuten. Zykluswiederholung Tag 29 für insgesamt 4 Zyklen. Rituximab  $375 \text{ mg/m}^2$  i. v. (Maximum  $750 \text{ mg}$ ) sollte innerhalb von 24 Stunden vor Beginn des FCM-Chemotherapiezyklus verabreicht werden (R-FCM).

Allgemeine Hinweise zur Anwendung von Rituximab:

Bei Patienten mit hoher Tumorzellmasse und Gefahr eines Tumorlysesyndroms sollte Rituximab immer im Abstand von 24 Stunden vor Therapiebeginn verabreicht werden. Bei Auftreten eines bedrohlichen Tumorlysesyndroms sollte der Beginn der Chemotherapie bis zur Beherrschung des Tumorlysesyndroms ausgesetzt werden.

Bei Anwendung des Medikaments sind sämtliche in der Fachinformation unter Abschnitt 4.2 zur Dosierung, Art und Dauer der Anwendung enthaltene Hinweise für die Indikation „Non-Hodgkin-Lymphom“ zu beachten. Insbesondere sollte bei erster Gabe von Rituximab die Infusionsgeschwindigkeit in den ersten 30 Minuten  $50 \text{ mg/h}$  nicht überschreiten und bei guter Verträglichkeit nur langsam (um jeweils  $50 \text{ mg/h}$ ) alle 30 Minuten bis maximal  $400 \text{ mg/h}$  gesteigert werden.

Untersuchungen der Deutschen Studiengruppe für hoch maligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) haben ergeben, dass zur Erzielung eines hohen und anhaltenden Rituximabplasmaspiegels initial die häufigere Gabe von Rituximab sinnvoll ist, während später die Applikationsintervalle möglicherweise gestreckt werden können.

- g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen  
Je nach Chemotherapieprotokoll beträgt das Zyklusintervall 3 (z. B. CHOP) bzw. 4 (z. B. FCM) Wochen. Vom CHOP-Protokoll werden in der Regel 6 (bei nachfolgender Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation), sonst maximal 8 Zyklen und vom FCM-Protokoll in der Regel 4 Zyklen verabreicht.
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?  
Falls es unter Chemoimmuntherapie zu einem Lymphomprogress kommt, sollte die Behandlung aufgrund unzureichender Wirksamkeit vorzeitig abgebrochen werden und ggf. auf ein anderes Therapieprotokoll umgestellt werden. Die Erhaltungstherapie mit Rituximab in der Erstlinie nach R-CHOP wird bis zum Lymphomprogress fortgesetzt.
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind  
Es wird auf die Fachinformation verwiesen. Es sind die gleichen Nebenwirkungen und Wechselwirkungen zu erwarten wie bei der Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, follikulären Lymphomen oder CD20-positiven, diffusen, großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen.  
Bei Rituximaberhaltungstherapie besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko. Patienten sollten engmaschig überwacht werden und bei Fieber oder anderen Symptomen, die auf eine beginnende Infektion hinweisen, umgehend und sorgfältig untersucht werden, um eine Infektion ggf. frühzeitig sichern und behandeln zu können. Nach der Berufsordnung der Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use eingesetzt werden. Auch für Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.
- j) Weitere Besonderheiten  
Keine Angaben
- k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:  
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Rituximab-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 Rituximab-haltigen Arzneimittel der  
*wird ergänzt*  
, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

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

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 11. August 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken