

**Tragende Gründe zum 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 ge-
nannten niedrig bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL
Vom 2. November 2010**

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Verfahrensablauf	5
4.	Bewertungsverfahren	8

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 35b Abs. 3 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der vom BMG berufenen Expertengruppen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen oder Indikationsbereiche, für die sie nach dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz/AMG) nicht zugelassen sind, zur Beschlussfassung zugeleitet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Richtlinie nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind.

Die Regelungen der Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) sind in Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) aufgeführt. Zum Zwecke der Konkretisierung dieses Abschnittes K ist eine Anlage VI angefügt.

In § 30 Abs. 1 des Abschnittes K der AM-RL sind die Voraussetzungen für eine Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln im Off-Label-Use aufgeführt. Voraussetzungen sind

1. dass die Expertengruppen mit Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers eine positive Bewertung zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung dieser Arzneimittel in den nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen als Empfehlung abgegeben haben
und
2. dass der G-BA die Empfehlung in Anlage VI Teil A übernommen hat.

In Teil A der Anlage VI werden somit verordnungsfähige Arzneimittel in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) aufgelistet (gemäß § 30 Abs. 1 AM-RL), sowie die Angaben zur ggf. notwendigen Verlaufsdokumentation (gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL). Notwendige Voraussetzungen dafür sind die Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers sowie eine positive Empfehlung durch die Expertengruppe. Bei der Umsetzung der Empfehlungen der Expertengruppe prüft der Gemeinsame Bundesausschuss, ob die Anwendung des Wirkstoffes in der Off-Label-Indikation medizinisch notwendig und wirtschaftlich ist.

§ 30 Abs. 5 des Abschnitts K der AM-RL regelt, wann eine Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln im Off-Label-Use nicht gegeben ist. Für Arzneimittel, deren Anwendung in nicht zugelassenen Indikationen oder Indikationsbereichen nach Bewertung der Expertengruppen nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entspricht oder die medizinisch nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, ist eine Verordnungsfähigkeit dementsprechend nicht gegeben. Diese werden in Anlage VI Teil B der AM-RL aufgeführt.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit Briefdatum vom 8. Juli 2010 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine aktualisierte Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Onkologie nach § 35b Abs. 3 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet worden. Die entsprechende Bewertung ist auch auf den Internetseiten des BfArM, www.bfarm.de, veröffentlicht.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Die Expertengruppe kommt zu folgendem Fazit:

„Ein zulassungsüberschreitender Einsatz („off label use“) von intravenösem Fludarabin ist bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Lymphomen der B-Zellreihe begründet, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- die Lymphomerkrankung ist refraktär auf CHOP (mit oder ohne Rituximab) oder*
- bei Patienten, die für CHOP nicht geeignet sind, ist das Lymphom refraktär auf mindestens eines der folgenden Alkylanzien-haltigen Standardtherapien Chlorambucil, Bendamustin, CVP (=COP) (jeweils mit oder ohne Rituximab), siehe Abschnitt 5.*

Für den zulassungsüberschreitenden Einsatz werden folgende Therapie-schemata empfohlen:

- Fludarabin-Monotherapie oder,*
- FC (Fludarabin, Cyclophosphamid), beide bei Resistenz der Lymphom-erkrankung auf Alkylanzien-haltige Therapien (mit oder ohne Rituximab) bei Patienten, die für CHOP nicht geeignet sind und*
- FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron) bei Resistenz der Lymphom-erkrankung auf CHOP (mit oder ohne Rituximab), insbesondere bei Patienten mit follikulären NHL oder Mantelzell-NHL.*

Zur Verstärkung der Wirksamkeit wird bei allen 3 Therapiesschemata bei CD20-positiven NHL die Kombination mit Rituximab empfohlen, jeweils 375 mg/m² vor Kursbeginn.“

Die Umsetzung der Empfehlung erfolgt mit der begründeten Einschränkung für den Einsatz im R-FCM-Regime durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um

„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)“

3. **Verfahrensablauf**

In seiner Sitzung am 2. November 2010 wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 2. November 2010 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel 1 der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Sitzung der AG/ UA/ G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der aktualisierten Bewertung der Expertengruppe Off-Label zur Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL mit Schreiben vom 8.Juli 2010		
3. Sitzung der AG „Off-Label-Use“	30. September 2010	Plausibilitätskontrolle hinsichtlich der sachgerechten Auftragsbearbeitung und Vorbereitung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe in die Arzneimittel-Richtlinie
26. Sitzung UA „Arzneimittel“	2. November 2010	Annahme der Empfehlung und Beratung der Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie sowie Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z.B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den tragenden Gründen bzw. in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Hinsichtlich der Abgabe einer Erklärung zum bestimmungsgemäßen Gebrauch werden darüber hinaus die pharmazeutischen Unternehmen mit entsprechenden Zulassungen für das durch die Expertengruppe bewertete Arzneimittel angeschrieben. Eine entsprechende Liste der Zulassungsinhaber wurde seitens der Geschäftsstelle Kommissionen bereit gestellt.

Berlin, den 2. November 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4. Bewertungsverfahren

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der Arzneimittel-Richtlinie festlegen, welche zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind. Hierzu werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Empfehlungen der Expertengruppen Off-Label zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen oder Indikationsbereiche, für die sie nach dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz/AMG) nicht zugelassen sind, zur Beschlussfassung zugeleitet.

4.1 Bewertungsgrundlage

Die Expertengruppe Off-Label im Bereich Onkologie kommt in ihrer aktualisierten Bewertung zur Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL zu folgendem Fazit (Empfehlung an den G-BA); in der Fassung: Revised Dezember 2009

1. **Off-label-Indikation/Anwendungsgebiet**

Bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, folliculär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab):

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM)

oder

bei Patienten, die für CHOP nicht geeignet sind mit Resistenz auf mindestens eines der folgenden Alkylanzien-haltigen Standardtherapieschemata: Chlorambucil, Bendamustin, CVP (= COP) (jeweils mit oder ohne Rituximab):

Fludarabin in Kombination mit Rituximab (R-F) oder zusätzlich mit Cyclophosphamid (R-FC)

2. Angabe des Behandlungsziels

Palliative Therapie, Verlängerung der Überlebenszeit und / oder Verbesserung der krankheitsbedingten Lebensqualität.

3. Welche Wirkstoffe sind für die entsprechende Indikation zugelassen?

Eine AMIS-Recherche und Recherche der Fachinformationen am 29.05.2007 (bestätigt am 08.08.2008, Anlage 4) ergab, dass alle nachfolgend genannten Wirkstoffe für die Anwendung bei Non-Hodgkin-Lymphomen zugelassen sind. Nur bei Adriamycin bezieht sich die Zulassung ausschließlich auf die Therapie hochmaligner NHL) (ausführliche Texte siehe Anlage 3).

<i>Vinca-Alkaloide</i>	<i>Vincristin, Vinblastin (2nd line)</i>
<i>Anthrazykline und Analoga</i>	<i>Adriamycin (nur zur Therapie hochmaligner NHL), Epirubicin, Mitoxantron</i>
<i>Podophyllotoxinderivate</i>	<i>Etoposid (nur intermediär und hochmaligne NHL)</i>
<i>Folsäure-Analoga</i>	<i>Methotrexat</i>
<i>Stickstoff-Lost-Analoga</i>	<i>Cyclophosphamid, Chlorambucil Trofosfamid, Ifosfamid</i>
<i>Pyrimidin-Analoga</i>	<i>Cytarabin</i>
<i>Nitrosoharnstoff</i>	<i>Bendamustin</i>
<i>Cytotoxische Antibiotika</i>	<i>Bleomycin (nur intermediär und hochmaligne NHL)</i>
<i>Glucocorticoide</i>	<i>Prednisolon Prednison</i>
<i>Amidohydrolase</i>	<i>Asparaginase (nur bei pädiatrischen NHL)</i>

Anti-CD20-Antikörper Rituximab

- *in Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit folliculärem Lymphom im Stadium III – IV ,*
- *für die Erhaltungstherapie bei Patienten mit rezidivierendem/refraktärem folliculärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie, bestehend aus einer Chemotherapie mit oder ohne Rituximab, angesprochen haben.*
- *als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit folliculärem Lymphom im Stadium III – IV, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben.*
- *für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit CHOP*

*Ibritumomab-Tiuxetan
(nur bei Erwachsenen mit CD20 positivem folliculärem B-NHL die refraktär auf oder rezidivierend nach Rituximab sind)*

Interferon

Interferon-alfa (nur folliculäres NHL)

Tab.: 1 Zur Behandlung von Patienten mit Non-Hodhkin-Lymphomen in Deutschland zugelassene antineoplastische Medikamente (nicht berücksichtigt: supportive Therapie)

4. Nennung der speziellen Patientengruppe (z.B. vorbehandelt – nicht vorbehandelt, Voraussetzungen wie guter Allgemeinzustand usw.)

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

5. ggf. Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen

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.

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

R-F-Regime:

Fludarabin 25 mg/m² KO i.v., Tag 1-5,

*Rituximab 375 mg/m² KO Tag 0**

Zykluswiederbeginn Tag 29

R-FC-Regime (Keating MJ et al.,2005; Eichhorst BF et al., 2006):

*Fludarabin 25 mg/m² KO i.v., Tag 1-3**

Cyclophosphamid 250 mg/m² KO i.v., Tag 1-3

*Rituximab 375 mg/m² KO Tag 0**

Zykluswiederbeginn Tag 29

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

Fludarabin 25 mg/m² KO i.v., Tag 1-3

Cyclophosphamid 200 mg/m² KO i.v., Tag 1-3

*Mitoxantron 8 mg/m² KO i.v., Tag 1**

*Rituximab 375 mg/m² 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. Falls beim vorherigen Zyklus keine Zeichen einer klinisch relevanten Tumorlyse erkennbar waren, kann beim FC-Protokoll die Fludarabindosis auf 30 mg/m² Tag 1-3 gesteigert 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 in den Schemata 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.

7. Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen

Bei Fludarabin-Monotherapie bzw. Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid wurden in der Mehrzahl der Studien 6 Zyklen in 4-wöchentlichen Abständen verabreicht. Bei FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantrone) wurden in der Phase 3-Studie der GLSG 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.

8. Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

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

9. 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.

10. 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 frühzeitige Diagnose und Therapie von Infektionen gewährleistet werden. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) empfiehlt zur Pneumocystisprophylaxe bei Therapie mit Purinanaloga die Gabe von Cotrimoxazol (http://www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_101.pdf), auch wenn dies in oben zitierten Publikationen der GLSG und GCLLSG nicht als Standard angegeben bzw. sogar ausdrücklich nicht vorgesehen war. Die Ent-

wicklung 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.

Die vollständige Bewertung der Expertengruppe ist auch auf den Internetseiten des BfArM, www.bfarm.de, veröffentlicht.

4.2 Bewertungsentscheidung

Die Umsetzung der Empfehlung erfolgt durch Ergänzung der Anlage VI in Teil A um

„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)“.

Für die Umsetzung der Empfehlung in die Arzneimittel-Richtlinie sind folgende Änderungen bzw. Ergänzungen zum Fazit der Expertengruppe vorgesehen:

Unter **a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)** wird wie folgt formuliert:

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

Eine Übernahme der Angaben zur Anwendung von Fludarabin in Kombination

mit Rituximab (R-F) oder zusätzlich mit Cyclophosphamid (R-FC) wird nicht vorgesehen, da für die Anwendung des R-F oder R-FC-Regimes keine Verbesserung des Gesamtüberlebens bzw. Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt werden konnte.

Unter **b) Behandlungsziel** wird „und/oder Verbesserung der krankheitsbedingten Lebensqualität“ nicht aufgenommen, da keine Studien vorlagen, in denen die Lebensqualität untersucht wurde.

Die Angabe der Wirkstoffe unter **c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation NHL (ohne supportive Therapie) zugelassen** wird gegenüber der Empfehlung redaktionell angepasst.

Unter **e) Patienten, die nicht behandelt werden sollen** wird entsprechend der Angabe der Off-Label-Indikation ergänzt „Patienten mit multiplem Myelom oder Haarzelleukämie sollten nicht behandelt werden.“

Unter **f) Dosierung** werden die Angaben zum R-F-Regime und R-FC-Regime gestrichen (siehe oben).

Unter **g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen** werden der Satz „Bei Fludarabin-Monotherapie bzw. Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid wurden in der Mehrzahl der Studien 6 Zyklen in 4-wöchentlichen Abständen verabreicht.“ gestrichen (siehe oben) und eine redaktionelle Anpassung vorgenommen.

Die Angabe unter **j) Weitere Besonderheiten** wird gegenüber der Empfehlung redaktionell angepasst.