

**Tragende Gründe zum Beschluss
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 ge-
nannten niedrig bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL**

Vom 17. Februar 2011

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Verfahrensablauf	5
4.	Bewertungsverfahren	6
5.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	14
6.	Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs nach § 84 AMG	43

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 35c Abs. 1 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 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 Therapieschemata empfohlen:

- Fludarabin-Monotherapie oder,*
- FC (Fludarabin, Cyclophosphamid), beide bei Resistenz der Lymphomerkrankung auf Alkylanzien-haltige Therapien (mit oder ohne Rituximab) bei Patienten, die für CHOP nicht geeignet sind und*
- FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron) bei Resistenz der Lymphomerkrankung auf CHOP (mit oder ohne Rituximab), insbesondere bei Patienten mit folliculären 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 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
28. Sitzung UA „Arzneimittel“	11. Januar 2011	Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
Sitzung des Plenums	17. Februar 2011	Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI

Berlin, den 17. Februar 2011

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 follikulärem Lymphom im Stadium III – IV,*
- *für die Erhaltungstherapie bei Patienten mit rezidivierendem/refraktärem follikulärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie, bestehend aus einer Chemotherapie mit oder ohne Rituximab, angesprochen haben.*
- *als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit follikulärem 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 follikulärem B-NHL die refraktär auf oder rezidivierend nach Rituximab sind)

Interferon

Interferon-alfa (nur follikuläres NHL)

Tab.: 1 Zur Behandlung von Patienten mit Non-Hodgkin-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 Lymphomerkkrankung

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 Kombina-

tion 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 Entwicklung einer Hämolyse muss rechtzeitig erkannt und Fludarabin ggf. abge-

setzt 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, follikulär 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 vor-

gesehen, 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 Haarzellleukämie 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** wird 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.

5. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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 Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen wurden 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

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

BAnz. Nr. 181 (S. 3976) vom 30.11.2010

[1805 A]

**Bekanntmachung
des Gemeinsamen Bundesausschusses
gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)**

Vom 2. November 2010

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 2. November 2010 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

1. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage I (OTC-Übersicht): Nummer 20 „Ginkgo-biloba-Blätter-Extrakt (Aceton-Wasser-Auszug, standardisiert) nur zur Behandlung der Demenz“ wird nach dem Wort „standardisiert“ um die Angabe „240 mg Tagesdosis“ ergänzt.
2. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI (Off-Label-Use): Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig- bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL, Aufnahme in Teil A

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist 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 Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 25. November 2010 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), Deutscher Generikaverband e.V., Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind sowohl in Papier als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

3. Januar 2011

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin

1. E-Mail zur Anlage I: otc@g-ba.de
2. E-Mail zur Anlage VI: off-label-use@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die Beschlüsse und die tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 2. November 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Hess

5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 92 Abs. 3a SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Petra Nies
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
PN/uh

Datum:
25. November 2010

Stellungnahmeverfahren zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage VI, Off-Label-Use: Ergänzung in Teil A um Nr. VI „Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig- bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL“

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 2. November 2010 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage VI einzuleiten. Anlage VI der AM-RL soll wie folgt ergänzt werden:

- **in Teil A um Nr. VI Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig- bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL.**

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

3. Januar 2011

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich 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.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Wegelystraße 8
10623 Berlin
off-label-use@g-ba.de**

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Petra Nies
stv. Abteilungsleiterin

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigegefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben. Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag, Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

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
genannten niedrig- bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL

Vom 2. November 2010

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 2. November 2010 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. [] []), beschlossen:

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 Abs. 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, lymphoplasmozytisch, 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

Podophylotoxinderivate: Etoposid (nur intermediär und hochmaligne NHL)

Folsäure-Analoga: Methotrexat

Stickstoff-Lost-Analoga: Cyclophosphamid, Chlorambucil, Trofosfamid, 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-Tiuxetan

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 gefunden 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 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. 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 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.

g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen

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

j) 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 frühzeitigen Diagnose und Therapie von Infektionen gewährleistet werden. Zur Pneumocystisprophylaxe bei Therapie mit Purinanaloga wird die Gabe von Cotrimoxazol empfohlen, auch wenn dies 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 verordnungsmäßig sind:

wird ergänzt

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

Entfällt.“

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

Berlin, den 2. November 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

**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 Therapieschemata empfohlen:

- Fludarabin-Monotherapie oder,

- FC (Fludarabin, Cyclophosphamid), beide bei Resistenz der Lymphomkrankung auf Alkylanzien-haltige Therapien (mit oder ohne Rituximab) bei Patienten, die für CHOP nicht geeignet sind und

- FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron) bei Resistenz der Lymphomkrankung auf CHOP (mit oder ohne Rituximab), insbesondere bei Patienten mit folliculären 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 Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften 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, follikulär 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 follikulärem Lymphom im Stadium III – IV ,
- für die Erhaltungstherapie bei Patienten mit rezidivierendem/refraktärem follikulärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie, bestehend aus einer Chemotherapie mit oder ohne Rituximab, angesprochen haben.
- als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit follikulärem 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 follikulärem B-NHL die refraktär auf oder rezidivierend nach Rituximab sind)

Interferon

Interferon-alfa (nur follikuläres 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 kriti-*

sches 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 Lymphomkrankung, 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 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.

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, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär 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 Verbesse-

rung 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.

5.2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Es sind keine inhaltlichen Stellungnahmen eingegangen.

6. Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs nach § 84 AMG

Im Nachgang zum Stellungnahmeverfahren wurden auf Basis einer seitens der Geschäftsstelle Kommissionen des BfArM übermittelten Adressliste die pharmazeutischen Unternehmer, die eine Zulassung für ein Fludarabin- oder Rituximabhaltiges Arzneimittel besitzen, angeschrieben und um Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs ihrer Arzneimittel zur Anwendung bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL gebeten.

Die pharmazeutischen Unternehmer, die schriftlich eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs ihrer Arzneimittel nach § 84 AMG erklärt haben, werden in der Arzneimittel-Richtlinie entsprechend namentlich genannt.