

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum Beschluss 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

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf	3
4. Bewertungsverfahren.....	7
4.1 Bewertungsgrundlage.....	7
4.2 Bewertungsentscheidung.....	10

1. Rechtsgrundlage

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 Abschnittes 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 23. November 2012 ist dem G-BA durch die Geschäftsstelle Kommissionen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine aktualisierte Bewertung (Stand vom 25.01.2011, revised 26.09.2012) der Expertengruppe Off-Label im Bereich Onkologie nach § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Rituximab beim Mantelzell-Lymphom zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet worden. Die Expertengruppe kommt in ihrer Bewertung zu dem Vorschlag, dass in klinischen Studien und Metaanalysen gezeigt werden konnte, dass „die Gabe von Rituximab in Kombination mit Chemotherapie zu einer signifikanten

Prognoseverbesserung führt.“ Das vollständige Fazit findet sich im Abschnitt 12 der aktualisierten Bewertung (Seiten 28 bis 30).

Diesbezüglich sind hinsichtlich der Ergebnisdarstellung bei Forstpointner et al. 2004 mögliche Unstimmigkeiten bei der Übertragung der Studienwerte in die für die Bewertung maßgeblichen Metaanalysen von Goa et al. 2010 und Schulz et al. 2009 aufgefallen.

In der Publikation von Forstpointner et al. 2004 schienen die Zahlen und/oder Prozente im Text nicht mit der graphischen Darstellung überein zu stimmen, so dass die Expertengruppe mit Schreiben vom 14. August 2013 um Klärung gebeten wurde, ob bzw. welche Angaben im Text (Zahl der Fälle oder Prozentangaben) korrekt sind oder ob die Daten, die sich aus der Kaplan-Meier Kurve ablesen lassen, zugrunde zu legen sind.

Nur sofern die Kaplan-Meier Kurve die tatsächlichen Ergebnisse der Studie von Forstpointner et al. 2004 abbildet, wären diese auch in den Metaanalysen von Goa et al. 2010 und Schulz et al. 2009 korrekt interpretiert und übernommen worden.

Mit Schreiben vom 2. Juni 2015 hat die Expertengruppe die Rückfragen dahingehend beantwortet, dass ein Widerspruch zwischen den Angaben im Text und der dazugehörigen Abbildung bei Forstpointner et al. 2004 nicht besteht. Auf Grundlage eines Beschlusses der Expertengruppe, die Studiengruppe GLSG, die für die Publikation von Forstpointner verantwortlich war, um Übermittlung der entsprechenden Daten zu bitten, konnte folgende Berechnung durchgeführt werden:

„- Gruppe FCM, 18 Todesfälle bei 24 Patienten, Schätzung nach Kaplan-Meier (KM-Schätzer) für das Überleben nach 2 Jahren 0,345395, SE (Standardabweichung) 0,100503

- Gruppe R-FCM, 8 Todesfälle bei 24 Patienten, KM-Schätzer bei 2 Jahren 0,646154, SE 0,101885

Daraus ergibt sich eine absolute Risikodifferenz von 0,3, 95% KI (0,02; 0,58) und damit eine signifikante Überlegenheit.“

Zusammengefasst hielt die Expertengruppe ihr Fazit bzw. ihre Empfehlung an den G-BA weiterhin aufrecht.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung der Bewertung der Expertengruppe, der ergänzenden Informationen insbesondere zur Aufklärung der maßgeblichen Datengrundlagen und der Beratungen der Arbeitsgruppe Off-Label-Use zu dem Ergebnis gekommen, dass die sachgerechte Bearbeitung des erteilten Auftrages plausibel ist und die Empfehlung durch folgende Ergänzung der Anlage VI in Teil A

„XXVI. Rituximab beim Mantelzell-Lymphom“

umzusetzen.

3. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens sowie zur Auswertung der Stellungnahmen hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Mit Schreiben vom 14. August 2013 wurde die Expertengruppe Off-Label gebeten, bestehende Unklarheiten hinsichtlich der Studienbewertung aufzuklären.

Die Expertengruppe Off-Label hat mit Schreiben vom 2. Juni 2015 ergänzende Ausführungen zur Bewertung der Publikation von Forstpointner et al. 2004 gemacht und mitgeteilt, dass sie ihr Fazit bzw. ihre Empfehlung an den G-BA weiterhin aufrecht erhält.

Die Arbeitsgruppe Off-Label-Use hat in ihrer Sitzung am 07.07.2015 über letzteres Schreiben beraten und kommt zu dem Schluss, dass die sachgerechte Bearbeitung des erteilten Auftrages unter Berücksichtigung dieser ergänzenden Informationen plausibel ist.

In der Sitzung am 11. August 2015 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die Bewertung der Expertengruppe zur Anwendung von Rituximab beim Mantelzell-Lymphom als Empfehlung angenommen und deren Umsetzung in die Arzneimittel-Richtlinie abschließend beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 11. August 2015 nach Kapitel 1 § 10 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Übermittlung der aktualisierten Bewertung der Expertengruppe Off-Label mit Schreiben vom 23. November 2012		
AG Off-Label-Use	10. April 2013	Beratung der Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe zu Rituximab beim Mantelzell-Lymphom
AG Off-Label-Use	15. Juli 2013	Beschlussvorlage zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI, Briefentwurf zur Klärung von methodischen Unklarheiten an die GS Kommissionen
Schreiben an die Expertengruppe Off-Label vom 14. August 2013		
Schreiben der Expertengruppe Off-Label vom 2. Juni 2015		
AG Off-Label-Use	8. Juli 2015	Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

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 (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

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

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.

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 Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

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.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Uwierstraße 73	53173 Bonn
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 wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 11. August 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Bewertungsverfahren

4.1 Bewertungsgrundlage

Die Expertengruppe Off-Label im Bereich Onkologie kommt in ihrer Bewertung (Empfehlung an den G-BA in der Fassung vom 25.01.2011, revised 26.09.2012) zur Anwendung von Rituximab beim Mantelzell-Lymphom zu folgendem Fazit als Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss:

„13.1 Off-Label Indikationen

Mantelzell-Lymphom.

13.2 Angabe des Behandlungsziels

Palliative Chemoimmuntherapie zur Verlängerung der Überlebenszeit

13.3 Zugelassen Wirkstoffe für die Indikation Mantelzell-Lymphom

Temsirolimus,

allgemein für NHL zugelassen z.B.: Prednison, Prednisolon, Vincristin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Vinblastin, Doxorubicin

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

Alle Patienten mit histologisch gesichertem Mantelzell-Lymphom, bei denen eine anerkannte Indikation für systemische zytostatische Chemotherapie besteht, in der Regel Stadium II bis IV nach Ann Arbor. Im Stadium I wird in der Regel Strahlentherapie eingesetzt.

13.5 Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen

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 Mäuseproteine und*
- aktive schwere Infektion.*
- Patienten/innen mit deutlich reduzierter 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 in der Erstlinie nach R-CHOP bei Erreichen einer Remission nachgewiesen. Die lebensverlängernde Wirksamkeit scheint von der Art der Induktionschemotherapie und möglicherweise auch von der Therapielinie abzuhängen. Bei anderen als der unter 13.6 genannten Fallkonstellationen wird deshalb eine Rituximaberhaltungstherapie nicht empfohlen.

13.6 Dosierung

Erstlinientherapie

Rituximab sollte bei nicht mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten in Kombination mit dem CHOP-21-Chemotherapieprotokoll eingesetzt werden: Cyclophosphamid 750 mg/m², Doxorubicin 50 mg/m², Vincristin 1,4 mg/m² (Maximum 2 mg); alle intravenös Tag 1 und Prednison 100 mg oral Tag 1-5, Zykluswiederholung Tag 22 für maximal 8 Zyklen. Rituximab 375 mg/m² i. v. (Maximum 750 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 mg/m² alle 2 Monate bis zum Lymphomprogress erhalten.

Patienten, die nicht älter als 65 Jahre sind und bei denen eine Konsolidierung mit Hochdosistherapie 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, wenn möglich, ein Phase 3-geprüftes Protokoll eingesetzt werden, z. B. nach R-CHOP-Vorbehandlung als Zweitlinientherapie R-FCM:

Fludarabin: 25 mg/m² Tag 1 bis 3 intravenös über 30 Minuten, Cyclophosphamid, 200 mg/m² Tag 1 bis 3 intravenös über 4 Stunden und Mitoxantron 8 mg/m² Tag 1 intravenös über 30 Minuten.. Zykluswiederholung Tag 29 für insgesamt 4 Zyklen. Rituximab 375 mg/m² i. v. (Maximum 750 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 Chemotherapiebeginn 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 mg/h nicht überschreiten und bei guter Verträglichkeit nur langsam (um jeweils 50 mg/h) alle 30 Minuten bis maximal 400 mg/h gesteigert werden.

13.7 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.

13.8 Ende der Behandlung

Die Chemoimmuntherapie wird in der Regel nach 6 - 8 (CHOP) bzw. 4 (FCM) Zyklen abgeschlossen. 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.

13.9 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.

13.10 Weitere Besonderheiten

Keine Angaben

Gegenstand aktueller klinischer Prüfungen ist das optimale Applikationsintervall von Rituximab bei Kombination mit Chemotherapie. Aufgrund der Pharmakokinetik mit einer langen Halbwertszeit von Rituximab ist die strenge Koppelung der Rituximabgabe an das Intervall der Chemotherapiezyklen möglicherweise nicht optimal. 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. In aktuellen Studien der DSHNHL wird untersucht, ob durch entsprechende Modifikation der Rituximabapplikation die Behandlungsergebnisse der Immunchemotherapie verbessert werden können. Falls neue Erkenntnisse den überlegenen Nutzen einer veränderten Rituximabapplikation bestätigen, könnten diese auch für die Behandlung des Mantelzelllymphoms bedeutsam sein.“

Die vollständige Bewertung 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

„XXVI. Rituximab beim Mantelzell-Lymphom“.

Folgende Änderungen haben sich im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe ergeben:

Da das Behandlungsziel auf eine Verlängerung der Überlebenszeit abzielt, wird aus Gründen der Klarstellung das Wort „palliativ“ gestrichen.

Die Angabe der zugelassenen Wirkstoffe zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms wird aus Gründen des Aktualisierungsbedarfes um den Wirkstoff Ibrutinib ergänzt.

Bei der Angabe der speziellen Patientengruppe wird aus Gründen der Nachvollziehbarkeit der Empfehlung das Wort „anerkannt“ vor der für die Behandlung erforderlichen Indikationsstellung für eine systemische zytostatische Chemotherapie gestrichen. Außerdem wird der Satz: „Im Stadium I wird in der Regel Strahlentherapie eingesetzt.“ gestrichen, da Gegenstand der Empfehlung der Einsatz von Rituximab, in der Regel bei Patienten in den Stadien II bis IV ist. Die Arzneimittel-Richtlinie ist grundsätzlich nicht die maßgebliche Richtlinie für etwaige Empfehlungen zum Einsatz von Strahlentherapie.

Hinsichtlich der Angaben zu Patienten, die nicht behandelt werden sollten, findet sich im ergänzenden Fazit folgende Aussage:

„Eine Lebensverlängerung durch Rituximaberhaltungstherapie wurde ausschließlich in der Erstlinie nach R-CHOP bei Erreichen einer Remission nachgewiesen.“
Aus Gründen der Nachvollziehbarkeit werden die Angaben der dieser Aussage zugrundeliegende Studie¹ wie folgt ergänzt: *„Eine Lebensverlängerung durch Rituximaberhaltungstherapie wurde ausschließlich im Vergleich zu Interferon α (Kluin-Nelemans HC et al., 2012) in der Erstlinie nach R-CHOP bei Erreichen einer Remission nachgewiesen.“*

Bei den Angaben zur Dosierung in der „Zweitlinientherapie“ wird im ersten Satz das Wort „erneut“ in Klammern gesetzt. Hiermit soll klargestellt werden, dass Rituximab auch wenn es nicht Bestandteil der Erstlinientherapie war im Falle eines Rezidivs bzw. Progresses in Zweitlinientherapie eingesetzt werden kann. Im darauf folgenden Satz werden die Worte „wenn möglich“, da redundant, gestrichen. Die Allgemeinen Hinweise zur Anwendung von Rituximab werden um den Satz: *„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.“* ergänzt. Dieser Hinweis findet sich so auch im letzten Absatz, der dem Fazit von der Expertengruppe angefügt wurde und inhaltlich den Dosierungsempfehlungen zuzuordnen ist.

Der nach der Empfehlung der Expertengruppe vorgesehene Abschnitt 13.8 „Ende der Behandlung“ wird mit dem Satz *„Die Chemoimmuntherapie wird in der Regel nach 6 - 8 (CHOP) bzw. 4 (FCM) Zyklen abgeschlossen.“* eingeleitet. Dies entspricht auch den an anderer Stelle vorgesehenen Angaben zur Behandlungsdauer. Da sich an dieser Stelle in

¹ H.C. Kluin-Nelemans, N et al.: Treatment of Older Patients with Mantle-Cell Lymphoma, Engl J Med 2012;367:520-31.

der Richtlinie aber Angaben zum Abbruch der Behandlung wieder finden, wird der Satz aus Gründen der Klarstellung nicht übernommen.

Der Vollständigkeit halber wird hinsichtlich der Nebenwirkungen/Wechselwirkungen darauf hingewiesen, dass nach der Berufsordnung der Ärztinnen und Ärzte auch Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von den in der aktuellen Fachinformation genannten hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind, der AkdÄ bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden sind. Für Patientinnen und Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen, auch solcher der vorgenannten Art direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.