



**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der  
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer XXVI  
Rituximab beim Mantelzell-Lymphom**

Vom 17. März 2016

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>2</b>
1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3. Bürokratiekostenermittlung.....	4
4. Verfahrensablauf.....	5
5. Beschluss .....	7
6. Anhang .....	11
6.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V .....	11
6.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	12
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>15</b>
1. Bewertungsgrundlage .....	15
2. Bewertungsentscheidung .....	18
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>20</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	22
2. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	44
3. Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich) .....	45
4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	47

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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.

Folgende Änderungen im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe haben sich unter Berücksichtigung der Stellungnahme eines pharmazeutischen Unternehmers 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. Dem Vorschlag eines Stellungnehmers die im Fazit der Expertengruppe unter „13.5 Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen“ aufgeführten „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.“ in den Abschnitt zur Angabe der speziellen Patientengruppe zu verorten wird gefolgt.

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 Studie<sup>1</sup> wie folgt ergänzt: *„Eine Lebensverlängerung durch Rituximaberhaltungstherapie wurde ausschließlich im Vergleich zu Interferon  $\alpha$  (Kluin-Nelemans HC et al., 2012) in der Erstlinie nach R-CHOP bei Erreichen einer Remission nachgewiesen.“*

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.

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 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 vorgeannten Art direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

Änderungen, die sich aus dem Stellungnahmeverfahren ergeben haben betreffen zur spezielle Patientengruppe und zu Patienten, die nicht behandelt werden sollten, sowie zur Dosierung.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

---

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

#### **4.    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.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ist eine Stellungnahme eines pharmazeutischen Unternehmers eingegangen. Die mündliche Anhörung wurde am 12. Januar 2016 durchgeführt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beschlussvorlage in der Sitzung am 9. Februar 2016 abschließend beraten konsentiert.

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
AG Off-Label-Use	11. November 2015	Auswertung der schriftlichen Stellungnahme
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2015	Auswertung der schriftlichen Stellungnahme und Terminierung mündliche Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	17. März 2016	Beschlussfassung

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



# Beschluss

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

Vom 17. März 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. März 2016 BAnz AT 18.05.2016 B2, wie folgt zu ändern:

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

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

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

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, eines der sonstigen Bestandteile oder gegen Mausproteine,
- aktive schwere Infektion,
- Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr.

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

f) Dosierung:

Erstlinientherapie

Rituximab sollte bei nicht mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten in Kombination mit dem CHOP-21-Chemotherapieprotokoll eingesetzt werden: Cyclophosphamid 750 mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, Vincristin 1,4 mg/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> alle 2 Monate bis zum Lymphomprogress erhalten.

Patienten, die nicht älter als 65 Jahre sind und bei denen eine Konsolidierung mit Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation geplant ist, sollten nur 6 Zyklen Chemotherapie erhalten, z.B. 6 x R-CHOP 21.

Zweitlinientherapie

Im Falle eines Rezidivs bzw. Progresses sollte (erneut) Rituximab mit Chemotherapie kombiniert werden. Dabei sollte ein Phase 3-geprüftes Protokoll eingesetzt werden, z. B. nach R-CHOP-Vorbehandlung als Zweitlinientherapie R-FCM: Fludarabin 25 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 bis 3 intravenös über 30 Minuten, Cyclophosphamid 200 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 bis 3 intravenös über 4 Stunden und Mitoxantron 8 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 intravenös über 30 Minuten. Zykluswiederholung Tag 29 für insgesamt 4 Zyklen. Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> 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 in Nummer 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.

g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen:

Je nach Chemotherapieprotokoll beträgt das Zyklusintervall 3 (z. B. CHOP) bzw. 4 (z. B. FCM) Wochen. Vom CHOP-Protokoll werden in der Regel 6 (bei nachfolgender Hochdosistherapie

und autologer Stammzelltransplantation), sonst maximal 8 Zyklen und vom FCM-Protokoll in der Regel 4 Zyklen verabreicht.

- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?  
Falls es unter Chemoimmuntherapie zu einem Lymphomprogress kommt, sollte die Behandlung aufgrund unzureichender Wirksamkeit vorzeitig abgebrochen werden und ggf. auf ein anderes Therapieprotokoll umgestellt werden. Die Erhaltungstherapie mit Rituximab in der Erstlinie nach R-CHOP wird bis zum Lymphomprogress fortgesetzt.
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:  
Es wird auf die Fachinformation verwiesen. Es sind die gleichen Nebenwirkungen und Wechselwirkungen zu erwarten wie bei der Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, follikulären Lymphomen oder CD20-positiven, diffusen, großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen.  
Bei Rituximaberhaltungstherapie besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko. Patienten sollten engmaschig überwacht werden und bei Fieber oder anderen Symptomen, die auf eine beginnende Infektion hinweisen, umgehend und sorgfältig untersucht werden, um eine Infektion ggf. frühzeitig sichern und behandeln zu können.  
Nach der Berufsordnung der Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use eingesetzt werden. Auch für Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.
- j) Weitere Besonderheiten:  
Keine Angaben
- k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:  
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Rituximab-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:  
AASTON HEALTHCARE GmbH, ACA Müller ADAG Pharma AG, adjupharm GmbH, axicorp Pharma B.V., Haemato PHARM GmbH, kohlpharma GmbH, Lunapharm Deutschland GmbH, MEDICOPHARM AG, Orifarm GmbH, propharmed GmbH und Roche Registration Ltd.  
Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Rituximab-haltigen Arzneimittel der Abacus Medicine A/S, Cancernova GmbH, Canoma Pharma GmbH, CC Pharma GmbH, EM-Ramed Arzneimittel GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, European Pharma B.V. und EURO RX Arzneimittel GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

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

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

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

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Anhang

### 6.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

UNGREFERAT 213  
BEARBEITET VON Adina Wiebe  
HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin  
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin  
TEL +49 (0)30 18 441-4242  
FAX +49 (0)30 18 441-3788  
E-MAIL 213@bmg.bund.de  
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 23. Mai 2016  
AZ 213 – 21432 – 01

vorab per Fax: 030/ 275838-105

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 SGB V vom 17. März 2016  
hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer XXVI  
Rituximab beim Mantelzell-Lymphom

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 17. März 2016 über eine  
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz



### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer XXVI  
Rituximab beim Mantelzell-Lymphom**

Vom 17. März 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. März 2016 (BAnz AT 18.05.2016 B2), wie folgt zu ändern:

I.

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

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

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

Mantelzell-Lymphom

b) Behandlungsziel:

Chemotherapie zur Verlängerung der Überlebenszeit

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

Temsirolimus und Ibrutinib

allgemein für Non-Hodgkin-Lymphom zugelassen z. B.: Prednison, Prednisolon, Vincristin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Vinblastin, Doxorubicin

d) Spezielle Patientengruppe:

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

Patienten/innen mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand (3 oder 4 nach ECOG) wurden in die Studie des Europäischen Mantelzelllymphomnetzwerkes zur Erstlinientherapie mit R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) 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.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Die in der Fachinformation in Nummer 4.3 genannten Gegenanzeigen beim Non-Hodgkin-Lymphom sind zu beachten:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, eines der sonstigen Bestandteile oder gegen Mausproteine,
- aktive schwere Infektion,
- Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr.

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

f) Dosierung:

Erstlinientherapie

Rituximab sollte bei nicht mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten in Kombination mit dem CHOP-21-Chemotherapieprotokoll eingesetzt werden:

Cyclophosphamid 750 mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, Vincristin 1,4 mg/m<sup>2</sup> (Maximum 2 mg); alle intravenös Tag 1 und Prednison 100 mg oral Tag 1 – 5, Zykluswiederholung Tag 22 für maximal acht Zyklen. Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i. v. (Maximum 750 mg) sollte innerhalb von 24 Stunden vor Beginn jedes CHOP-Chemotherapiezyklus verabreicht werden (R-CHOP). Zykluswiederbeginn ist Tag 22, maximal acht 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/m<sup>2</sup> alle zwei Monate bis zum Lymphomprogress erhalten.

Patienten, die nicht älter als 65 Jahre sind und bei denen eine Konsolidierung mit Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation geplant ist, sollten nur sechs Zyklen Chemotherapie erhalten, z. B. 6 x R-CHOP 21. Zweitlinientherapie

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

Fludarabin 25 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 bis 3 intravenös über 30 Minuten, Cyclophosphamid 200 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 bis 3 intravenös über 4 Stunden und Mitoxantron 8 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 intravenös über 30 Minuten. Zykluswiederholung Tag 29 für insgesamt 4 Zyklen. Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> 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 Tumormasse 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 in Nummer 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.

g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen:

Je nach Chemotherapieprotokoll beträgt das Zyklusintervall 3 (z. B. CHOP) bzw. 4 (z. B. FCM) Wochen. Vom CHOP-Protokoll werden in der Regel sechs (bei nachfolgender Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation), sonst maximal acht Zyklen und vom FCM-Protokoll in der Regel vier Zyklen verabreicht.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Falls es unter Chemoimmuntherapie zu einem Lymphomprogress kommt, sollte die Behandlung aufgrund unzureichender Wirksamkeit vorzeitig abgebrochen werden und gegebenenfalls auf ein anderes Therapieprotokoll umgestellt werden. Die Erhaltungstherapie mit Rituximab in der Erstlinie nach R-CHOP wird bis zum Lymphomprogress fortgesetzt.

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

Es wird auf die Fachinformation verwiesen. Es sind die gleichen Nebenwirkungen und Wechselwirkungen zu erwarten wie bei der Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, follikulären Lymphomen oder CD20-positiven, diffusen, großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen.

Bei Rituximaberhaltungstherapie besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko. Patienten sollten engmaschig überwacht werden und bei Fieber oder anderen Symptomen, die auf eine beginnende Infektion hinweisen, umgehend und sorgfältig untersucht werden, um eine Infektion gegebenenfalls frühzeitig sichern und behandeln zu können.

Nach der Berufsordnung der Ärzte sind Verdachtsfälle von Nebenwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die im Off-Label-Use eingesetzt werden. Auch für Patienten besteht die Möglichkeit, Nebenwirkungen direkt an die Bundesoberbehörden zu melden.

j) Weitere Besonderheiten:

Keine Angaben

k) Zustimmung der pharmazeutischen Unternehmer:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Rituximab-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

AASTON HEALTHCARE GmbH, ACA Müller ADAG Pharma AG, adjupharm GmbH, axicorp Pharma B.V., Haemato PHARM GmbH, kohlfarma GmbH, Lunapharm Deutschland GmbH, MEDICOPHARM AG, Orifarm GmbH, propharmed GmbH und Roche Registration Ltd.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Rituximab-haltigen Arzneimittel der Abacus Medicine A/S, Cancernova GmbH, Canoma Pharma GmbH, CC Pharma GmbH, EMRAmed Arzneimittel GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, European Pharma B.V. und EURO RX Arzneimittel GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.



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

II.

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

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

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

---

## B. Bewertungsverfahren

### 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 Mausproteine 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  $750 \text{ mg/m}^2$ , Doxorubicin  $50 \text{ mg/m}^2$ , Vincristin  $1,4 \text{ mg/m}^2$  (Maximum  $2 \text{ mg}$ ); alle intravenös Tag 1 und Prednison  $100 \text{ mg}$  oral Tag 1-5, Zykluswiederholung Tag 22 für maximal 8 Zyklen. Rituximab  $375 \text{ mg/m}^2$  i. v. (Maximum  $750 \text{ mg}$ ) sollte innerhalb von 24 Stunden vor Beginn jedes CHOP-Chemotherapiezyklus verabreicht werden (R-CHOP). Zykluswiederbeginn ist Tag 22, maximal 8 Zyklen.

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

Patienten, die nicht älter als 65 Jahre sind und bei denen eine Konsolidierung mit 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:  $25 \text{ mg/m}^2$  Tag 1 bis 3 intravenös über 30 Minuten, Cyclophosphamid,  $200 \text{ mg/m}^2$  Tag 1 bis 3 intravenös über 4 Stunden und Mitoxantron  $8 \text{ mg/m}^2$  Tag 1 intravenös über 30 Minuten.. Zykluswiederholung Tag 29 für insgesamt 4 Zyklen. Rituximab  $375 \text{ mg/m}^2$  i. v. (Maximum  $750 \text{ mg}$ ) sollte innerhalb von 24 Stunden vor Beginn des FCM-Chemotherapiezyklus verabreicht werden (R-FCM).

### Allgemeine Hinweise zur Anwendung von Rituximab:

Bei Patienten mit hoher Tumorzellmasse und Gefahr eines Tumorlysesyndroms sollte Rituximab immer im Abstand von 24 Stunden vor 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  $50 \text{ mg/h}$  nicht überschreiten und bei guter Verträglichkeit nur langsam (um jeweils  $50 \text{ mg/h}$ ) alle 30 Minuten bis maximal  $400 \text{ mg/h}$  gesteigert werden.

## 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 Behand-

lung 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, folliculären 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](http://www.bfarm.de), veröffentlicht.

## 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.

Dem Vorschlag eines Stellungnehmers die im Fazit der Expertengruppe unter „13.5 Nennung der Patienten, die nicht behandelt werden sollen“ aufgeführten „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.“ in den Abschnitt zur Angabe der speziellen Patientengruppe zu verorten wird gefolgt.

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 Studie<sup>2</sup> wie folgt ergänzt: *„Eine Lebensverlängerung durch Rituximaberhaltungstherapie wurde ausschließlich im Vergleich zu Interferon  $\alpha$  (Kluin-Nelemans HC et al., 2012) in der Erstlinie nach R-CHOP bei Erreichen einer Remission nachgewiesen.“*

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.

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 der Richtlinie aber Angaben zum Ab-

---

<sup>2</sup> H.C. Kluin-Nelemans, N et al.: Treatment of Older Patients with Mantle-Cell Lymphoma, Engl J Med 2012;367:520-31.

bruch 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.

### C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 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 Ärztesellschaften 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.	Reinhardtstraße 37	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Ublerstraße 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

Gemäß § 91 Abs. 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA wurde zudem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da ein allgemeiner Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen aufgenommen werden soll.

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 27.08.2015 B3).



## **Bundesministerium für Gesundheit**

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

**Vom 11. August 2015**

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 11. August 2015 beschlossen, folgendes Stimmverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI – Off-Label-Use Teil A  
Ziffer XXVI Rituximab beim Mantelzell-Lymphom

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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 25. August 2015 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), 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 diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

24. September 2015

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

E-Mail zu Anlage VI: [off-label-use@g-ba.de](mailto: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.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Berlin, den 11. August 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **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:**  
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. August 2015

**Stellungnahmeverfahren zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in  
Anlage VI, Off-Label-Use: Teil A Ziffer XXVI Rituximab beim Mantelzell-Lymphom**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. August 2015 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung einzuleiten. Anlage VI der AM-RL soll wie folgt geändert werden:

- in Teil A Ziffer XXVI Rituximab beim Mantelzell-Lymphom

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

**24. September 2015**

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 · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) 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



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Bundesärztekammer

Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
Arzneimittel

Besuchsadresse:  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:  
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. August 2015

### **Stellungnahmemöglichkeit der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V zu einer Änderung der Arzneimittel-Richtlinie**

Sehr [REDACTED],

gemäß § 91 Absatz 5 SGB V ist bei Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), deren Gegenstand die Berufsausübung der Ärzte berührt, der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA hat in seiner Sitzung am 11. August 2015 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten. Anlage VI der AM-RL soll im Teil A um:

- **Ziffer XXVI Rituximab beim Mantelzell-Lymphom**

geändert werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss soll in der 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

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 · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

**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 Verlaufsdocumentation (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.

Gemäß § 91 Abs. 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA wird der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da ein allgemeiner Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen aufgenommen werden soll.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 91 Abs. 5a SGB V erhalten Sie bis zum

**24. September 2015**

Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zum beigefügten Beschluss. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

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.

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

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

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.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte 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:	<a href="http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html</a>
<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

**Stellungnahmeverfahren zum Thema „Anlage VI – Off-Label-Use  
Teil A Ziffer XXVI Rituximab beim Mantelzell-Lymphom“**

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

# 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

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 11. August 2015 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ BAnz AT TT.MM.JJJJ V [X], beschlossen:

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

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

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

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

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

f) Dosierung:

Erstlinientherapie

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

Patienten im Alter ab 65 Jahren oder jüngere Patienten, die für eine Konsolidierung mit Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, sollten bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission nach einer Induktionstherapie mit R-CHOP in der Erstlinie eine Erhaltungstherapie mit Rituximab  $375 \text{ mg/m}^2$  alle 2 Monate bis zum Lymphomprogress erhalten. Patienten, die nicht älter als 65 Jahre sind und bei denen eine Konsolidierung mit 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 ein Phase 3-geprüftes Protokoll eingesetzt werden, z. B. nach R-CHOP-Vorbehandlung als Zweitlinientherapie R-FCM:

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

Allgemeine Hinweise zur Anwendung von Rituximab:

Bei Patienten mit hoher Tumorzellmasse und Gefahr eines Tumorlysesyndroms sollte Rituximab immer im Abstand von 24 Stunden vor 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  $50 \text{ mg/h}$  nicht überschreiten und bei guter Verträglichkeit nur langsam (um jeweils  $50 \text{ mg/h}$ ) alle 30 Minuten bis maximal  $400 \text{ mg/h}$  gesteigert werden.

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

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

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

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

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

Berlin, den 11. August 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# 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 Verlaufsdocumentation (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 Stimmnahmeverfahrens 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 Ärztesellschaften 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

Gemäß § 91 Abs. 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA wird zudem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da ein allgemeiner Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen aufgenommen werden soll.

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 Mausproteine 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 Induktionstherapie 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/m<sup>2</sup>, Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, Vincristin 1,4 mg/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> 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 Hochdosistherapie 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> Tag 1 bis 3 intravenös über 30 Minuten, Cyclophosphamid, 200 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 bis 3 intravenös über 4 Stunden und Mitoxantron 8 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 intravenös über 30 Minuten. Zykluswiederholung Tag 29 für insgesamt 4 Zyklen. Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> 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 Therapiebeginn verabreicht werden. Bei Auftreten eines bedrohlichen Tumorlysesyndroms sollte der Beginn der Chemotherapie bis zur Beherrschung des Tumorlysesyndroms ausgesetzt werden.

Bei Anwendung des Medikaments sind sämtliche in der Fachinformation unter Abschnitt 4.2 zur Dosierung, Art und Dauer der Anwendung enthaltene Hinweise für die Indikation „Non-Hodgkin-Lymphom“ zu beachten. Insbesondere sollte bei erster Gabe von Rituximab die Infusionsgeschwindigkeit in den ersten 30 Minuten 50 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 und 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](http://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 Studie<sup>1</sup> wie folgt ergänzt: *„Eine Lebensverlängerung durch Rituximaberhaltungstherapie wurde ausschließlich im Vergleich zu Interferon  $\alpha$  (Kluin-Nelemans HC et al., 2012) in der Erstlinie nach R-CHOP bei Erreichen einer Remission nachgewiesen.“*

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

---

<sup>1</sup> 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.

## 2. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	24.09.2015
Bundesärztekammer	24.09.2015

### 2.1 Übersicht der Anmeldungen zur mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
Roche Pharma AG	Herr Dr. Ulrich Dünzinger Herr Dimitar Dimitrov

#### 2.1.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG, Dimitar Dimitrov	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Roche Pharma AG, Dr. Ulrich Dünzinger	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>

### 3. Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich)

#### **Einwand 1:**

Die Firma Roche schlägt vor Punkt 1 c) Beschlusssentwurfes wie folgt zu ergänzen:

Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

Temsirolimus ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Mantelzell-Lymphom.

Ibrutinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).

allgemein für NHL zugelassen z.B.:

Prednison, Prednisolon, Vincristin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Vinblastin, Doxorubicin.

#### **Bewertung:**

Dem Vorschlag, die Anwendungsgebiete von Temsirolimus und Ibrutinib in der Aufzählung der zugelassenen Wirkstoffe zu ergänzen, wird nicht gefolgt. Mit der Umsetzung der Bewertung der Expertengruppe wird die Verordnungsfähigkeit von Rituximab im dem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet des Mantelzell-Lymphoms geregelt. Die Anwendungsgebiete von Temsirolimus und Ibrutinib finden sich den jeweiligen Fachinformationen wieder. Zusätzliche Erkenntnisse in Bezug auf die Off-Label Anwendung von Rituximab ergeben sich hieraus nicht.

#### **Einwand 2:**

Die Firma Roche schlägt vor die Punkte 1 d) zur spezielle Patientengruppe und 1 e) zu Patienten, die nicht behandelt werden sollten, wie folgt zu formulieren:

Punkt 1 d) Spezielle Patientengruppe:

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

Patienten/innen mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand (3 oder 4 nach ECOG) wurden in die Studie des Europäischen Mantelzelllymphomnetzwerkes zur Erstlinientherapie mit R-CHOP (nicht eingeschlossen, so dass bei diesen Patienten eine unzureichende Erfahrung in der Anwendung von R-CHOP besteht und eine sorgfältige Nutzen-Schaden-Abwägung und Aufklärung empfohlen wird.“

Punkt 1 e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

„Die in der Fachinformation unter Abschnitt 4.3 genannten Gegenanzeigen beim Non-Hodgkin-Lymphom sind zu beachten:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, eines der sonstigen Bestandteile oder gegen Mausproteine und
- aktive schwere Infektion
- Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr

[Eine Lebensverlängerung ... ]“

**Bewertung:**

Dem Vorschlag wird gefolgt. In Bezug auf die Abkürzung R-CHOP wird aus Gründen der Klarstellung folgende Klammerzusatz „(Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)“ ergänzt.

**Einwand 3:**

Die Firma Roche schlägt vor im Punkt 1 f) den Absatz „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.“ zu streichen. Diesbezügliche Daten wären für das Mantelzell-Lymphom nicht publiziert. Die Vermischung verschiedener Lymphomentitäten (konkret mit dem DLBC) könne zu Missverständnissen führen, weil für diese beiden Erkrankungen aufgrund ihrer Unterschiedlichkeit auch unterschiedliche Therapiekonzepte zur Anwendung kommen.

**Bewertung:**

Dem Vorschlag wird gefolgt.

Die Bundesärztekammer hat ausweislich ihrer Stellungnahme zu der vorgesehenen Änderung der Arzneimittel-Richtlinie keine Änderungshinweise.

#### 4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V zur Änderung der Anlage VI  
**der Arzneimittel-Richtlinie**

**hier: Off-Label-Use Rituximab beim Mantelzell-  
Lymphom**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 12. Januar 2016  
von 13.23 Uhr bis 13.28 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG**:

Herr Dr. Dünzinger

Herr Dimitrov

Beginn der Anhörung: 13.23 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen zur Anhörung zum Off-Label-Use Rituximab beim Mantelzell-Lymphom. Es sind jetzt doch andere Vertreter von Roche da. Ich dachte, es wären die gleichen Teilnehmer, mit denen wir heute Morgen so lange diskutiert haben. Aber jetzt sind andere durch die lange Wartezeit, wie ich es mal sagen möchte, gestraft. – Jedenfalls danke, dass Sie da sind.

Ein Beschlussentwurf ist zur Stellungnahme gestellt worden. Sie haben dazu Stellung genommen und eine ganze Reihe von Änderungen im Vergleich zum ergänzenden Fazit der Expertengruppe vorgeschlagen: Sie haben unter anderem darauf hingewiesen, dass unter Punkt 1 c) die Anwendungsgebiete in der Aufzählung der zugelassenen Wirkstoffe in Teilen ergänzt werden müssten. Sie haben darauf hingewiesen, dass unter Punkt 1 d) „Spezielle Patientengruppe“ die Formulierung verändert werden sollte. Sie haben darauf hingewiesen, dass unter Punkt 1 e) „Patienten, die nicht behandelt werden sollten“ Ergänzungen hinsichtlich der Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr erfolgen sollten. Und Sie haben dann unter Punkt 1 f) auch noch einmal Veränderungsanregungen zur Dosierung gegeben, um Missverständnisse zu vermeiden.

Das waren im Prinzip die vier wesentlichen Punkte, mit denen wir uns natürlich im Vorfeld schon beschäftigt haben, über die wir auch schon diskutiert haben. Sie entbehren in einigen Punkten für uns durchaus nicht einer gewissen Schlüssigkeit, ohne irgendetwas vorwegnehmen zu wollen. Ich sehe ein größeres Problem bei der ergänzenden Angabe der Anwendungsgebiete der zugelassenen Wirkstoffe, den Rest sehe ich technisch durchaus als diskussionswürdig an. Aber das ist jetzt meine Privatmeinung und nicht eine vorweggenommene antizipierte Meinung des Unterausschusses Arzneimittel. Dies kann aber die Diskussion vielleicht doch schon ein bisschen strukturieren.

Ich möchte Sie darauf hinweisen, dass wir Wortprotokoll führen. Deshalb bitte jeweils vor Ihren Einlassungen Ihren Namen nennen.

Es sind zwei Vertreter der Firma Roche Pharma hier. Wir begrüßen Herrn Dr. Dünzinger und Herrn Dimitrov. Wer von Ihnen möchte beginnen und kurz Ihre Einwände hier vortragen? – Sie können auch einfach Bezug nehmen auf das, was Sie schriftlich vorgetragen haben. Dann würde ich auf die Bezugnahme verweisen, fragen, ob jemand eine Frage hat – es hätte kaum jemand eine Frage –, und wir wären in drei Minuten fertig; auch das wäre okay, wäre kein Problem. – Wer möchte?

**Herr Dr. Dünzinger (Roche Pharma):** Wir haben keine weiteren Ergänzungen zu der Stellungnahme, die wir bereits schriftlich formuliert haben und deren Inhalte Sie ja hier auch schon artikuliert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. Das hilft uns sehr. Das meine ich wirklich ernst, weil wir sehr im Zeitverzug sind.

Gibt es dazu Fragen? – Keine. Dann können wir an dieser Stelle mit Dank an die Anwesenden die Anhörung beenden und würden auf Basis dessen, was Sie vorgetragen haben, zu einer Entscheidung kommen.

Danke, dass Sie da waren! Es war kurz, Sie mussten lange warten, aber Berlin ist immer eine Reise wert. Schönen Tag noch!

Schluss der Anhörung: 13.28 Uhr