

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht
zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)

Teil A

Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen
Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind

I.	unbesetzt	4
II.	unbesetzt	4
III.	Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht- kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie.....	4
IV.	Dinatriumcromoglycat (DNCG)-haltige Arzneimittel (oral) bei systemischer Mastozytose.....	6
V.	Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter	7
VI.	Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B - Non-Hodgkin- Lymphomen (B-NHL) als chronische lymphatische Leukämien (CLL)	9
VII.	Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen	12
VIII.	Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom	14
IX.	Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes.....	16
X.	Clostridium botulinum Toxin Typ A (OnabotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA) bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie).....	18
XI.	Irinotecan bei kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease.....	20
XII.	Intravenöse Immunglobuline (IVIG) bei Polymyositis im Erwachsenenalter (Add-on-Behandlung bei therapieresistentem	

Verlauf) und bei Dermatomyositis im Erwachsenenalter (Add-on-Behandlung bei therapieresistentem Verlauf).....	22
XIII. 5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin und Bestrahlung bei Analkarzinom	24
XIV. Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie.....	26
XV. Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV	28

Teil B

Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind

I. unbesetzt	30
II. Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms	30
III. Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom.....	30
IV. Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau.....	30
V. Octreotid beim hepatozellulären Karzinom	30
VI. Amantadin bei der Multiplen Sklerose zur Behandlung der Fatigue.....	30
VII. Valproinsäure für die Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen.....	30
VIII. Dapson in der Monotherapie zur Behandlung der Pneumocystis carinii	30
IX. Aldesleukin (auch als Adjuvans) bei HIV/AIDS	30
X. Intravenöse Immunglobuline (IVIG) bei HIV/AIDS im Erwachsenenalter (auch als Adjuvans).....	30

XI.	Doxorubicin bei Gliomrezidiv	30
XII.	Etoposid bei (Weichteil-)Sarkomen des Erwachsenen in Kombination mit Carboplatin.....	30

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Teil A

Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind

- I. unbesetzt
- II. unbesetzt
- III. Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie
 1. Hinweise zur Anwendung von Carboplatin gemäß § 30 Abs. 1
 - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCL)-Kombinationstherapie
 - b) Behandlungsziel: palliativ
 - c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCL) -Kombinationstherapie zugelassen:
 - Cisplatin
 - Docetaxel
 - Erlotinib
 - Etoposid
 - Gemcitabin
 - Ifosfamid
 - Mitomycin
 - Paclitaxel
 - Pemetrexed
 - Vindesin
 - Vinorelbin
 - d) Spezielle Patientengruppe: Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz)
 - e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
 - Patienten, für die zugelassene Behandlungen in Frage kommen
 - Monotherapie
 - f) Dosierung: bis 500 mg/m² bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve)

- g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen:
Wiederholungen alle 3-4 Wochen
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Unverträglichkeit oder Progress
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
entfällt
- j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Carboplatin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

APOCARE Pharma GmbH
AWD.pharma GmbH & Co. KG
Bristol-Myers Squibb GmbH
Cancernova GmbH
cell Pharm GmbH
EBEWE Pharma
GRY-Pharma GmbH
HEXAL AG
Lapharm GmbH
Mayne Pharma GmbH
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Medicopharm AG
MPA Pharma GmbH
Neocorp AG
ratiopharm GmbH
ribosepharm GmbH
Stada Arzneimittel AG

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Carboplatin-haltigen Arzneimittel der Firma Onkoworks GmbH und Haemato-Pharm Gesellschaft für pharmazeutische Dienstleistungen u. Präparate mbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

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

- IV. Dinatriumcromoglycat (DNCG)-haltige Arzneimittel (oral) bei systemischer Mastozytose
1. Hinweise zur Anwendung von Dinatriumcromoglycat (DNCG) gemäß § 30 Abs. 1
- a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Systemische Mastozytose
 - b) Behandlungsziel:
symptomatische Behandlung
 - c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation symptomatische Behandlung der systemischen Mastozytose zugelassen:
entfällt
 - d) Spezielle Patientengruppe:
entfällt
 - e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
Patienten mit asymptomatischer systemischer Mastozytose
 - f) Dosierung:
Erwachsene: 4 x 200 mg/Tag;
Kinder über 2 Jahre: 4 x 100 mg/Tag
 - g) Behandlungsdauer:
entfällt
 - h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Unverträglichkeit
 - i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
entfällt
 - j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmen haben für ihre DNCG-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:
ac Pharma Aktiengesellschaft
Aventis Pharma Deutschland GmbH (Sanofi-Aventis)
CT-Arzneimittel GmbH
Dr. August Wolff GmbH & Co. Arzneimittel
Jukunda Naturarzneimittel Dr. Ludwig Schmitt GmbH & Co. KG
Koehler Pharma GmbH
Paedia Arzneimittel
PARI GmbH Spezialisten f. effektive Inhalation
Trommsdorff GmbH & Co. KG Arzneimittel
2. Anforderungen an eine Verlaufsdokumentation gemäß § 30 Abs. 4:
entfällt

V. Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter

1. Hinweise zur Anwendung von Valproinsäure gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL

- a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Migräneprophylaxe von Erwachsenen ab 18 Jahren, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. Die Verordnung darf nur durch Fachärzte für Nervenheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgen.
- b) Behandlungsziel:
klinisch relevante Reduzierung der Frequenz von Migräneattacken ($\geq 50\%$)
- c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:
Metoprololtartrat (Ph.Eur.)
Propranololhydrochlorid
Flunarizin
Topiramamat
Dihydroergotamin(mesilat)
- d) Spezielle Patientengruppe:
Erwachsene mit Migräne, mit oder ohne Aura, bei denen eine Migräneprophylaxe indiziert ist, wenn eine Therapie mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war, wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden musste oder wegen Kontraindikationen nicht initiiert werden konnte.
Hinweise:
Voraussetzung für die Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter ist eine sehr sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung und eine umfassende Beratung durch den behandelnden Arzt, darüber hinaus müssen die Frauen durch den behandelnden Arzt über das erhöhte Risiko von Missbildungen sowie darüber aufgeklärt werden, dass während der Behandlung mit Valproinsäure eine effektive Methode der Kontrazeption erforderlich ist.
Aufgrund des unter der Behandlung mit Antiepileptika beschriebenen Auftretens von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten erfordert insbesondere die Behandlung von Patienten mit Depressionen ein sorgfältiges Monitoring.
Auch bei Patienten mit einer Epilepsie oder bipolaren Störung, für deren Behandlung Valproinsäure zugelassen ist, kann eine Migräneprophylaxe erforderlich sein. Da aussagefähige Studien zu einer kombinierten Indikation („Doppelindikation“) nicht vorliegen, bedarf der Einsatz von Valproinsäure bei dieser Patientengruppe einer besonderen fallindividuellen Abwägung, insbesondere ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Valproinsäure im Vergleich zu vorbestehenden oder alternativen Therapieregimen auch fachärztlich zu bewerten.
- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
(Gegenanzeigen entsprechen denen der Fachinformation.)
- Schwangere Frauen sind in jedem Fall von der Behandlung auszunehmen.
- Frauen, die keine Kontrazeption vornehmen.
- Patienten mit episodischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp oder medikamenten-induzierten Kopfschmerzen.
- f) Dosierung:
Es wird eine Monotherapie mit einer anfänglichen Tagesdosis von 500 mg/Tag

empfohlen, die ggf. wirkungsabhängig bis 1500 mg/Tag gesteigert werden kann. Tagesdosen über 1500 mg sind nicht ausreichend untersucht.

- g) **Behandlungsdauer:**
Die therapeutische Wirksamkeit kann erst nach einer Behandlungsdauer von 3 Monaten, unter Berücksichtigung der individuellen Attackenfrequenz beurteilt werden. Hierzu ist ein Schmerztagebuch durch den Patienten zu führen. In der Regel wird eine Langzeittherapie erforderlich sein.
- h) **Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?**
Neben den in der Fachinformation aufgeführten Gründen sollte die Behandlung abgebrochen werden, wenn das Therapieziel einer 50%igen Reduktion der Attackenfrequenz nicht erreicht wird.
- i) **Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:**
In den geprüften Studien wurde unter Ko-Therapie mit Triptanen über keine Wechselwirkungen berichtet.
- j) **Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:**
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Valproinsäurehaltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

AWD.pharma GmbH & Co. KG

Dolorgiet GmbH & Co. KG

HEXAL AG

IIP – Institut für industrielle Pharmazie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH

TAD Pharma GmbH

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Valproinsäurehaltigen Arzneimittel der Firmen AbZ-Pharma GmbH, Aliud Pharma GmbH & Co. KG, betapharm Arzneimittel GmbH, CT-Arzneimittel GmbH, Desitin Arzneimittel GmbH, EMRA-MED Arzneimittel GmbH, esparma GmbH, ucb GmbH, EURIM-PHARM Arzneimittel GmbH, kohl Pharma GmbH, Lundbeck GmbH, Mylan dura GmbH, neuraxpharm Arzneimittel GmbH & Co. KG, Pharma Wernigerode GmbH, ratiopharm GmbH, Sandoz Pharmaceuticals GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Stadapharm GmbH und Winthrop Arzneimittel GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

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

VI. Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B - Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) als chronische lymphatische Leukämien (CLL)

1. Hinweise zur Anwendung von Fludarabin gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL

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

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)

b) Behandlungsziel:
palliative Therapie, Verlängerung der Überlebenszeit

c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation NHL (ohne supportive Therapie) zugelassen:

Vinca-Alkaloide: Vincristin, Vinblastin (2nd line)
Anthrazykline und Analoga: Adriamycin (nur zur Therapie hochmaligner NHL), Epirubicin, Mitoxantron
Podophyllotoxinderivate: Etoposid (nur intermediär und hochmaligne NHL)
Folsäure-Analoga: Methotrexat
Stickstoff-Lost-Analoga: Cyclophosphamid, Chlorambucil, Trofosfamid, Ifosfamid
Pyrimidin-Analoga: Cytarabin
Nitrosoharnstoff: Bendamustin
Cytotoxische Antibiotika: Bleomycin (nur intermediär und hochmaligne NHL)
Glucocorticoide: Prednisolon, Prednison
Amidohydrolase: Asparaginase (nur bei pädiatrischen NHL)
Anti-CD20-Antikörper: Rituximab, Ibritumomab-Tiuxetan
Interferon: Interferon-alfa (nur follikuläres NHL)

d) Spezielle Patientengruppe:

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

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Patienten mit multiplem Myelom oder Haarzelleukämie sollten nicht behandelt werden.
Es sind die in den Fachinformationen genannten Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten. In der Literatur konnten keine Angaben gefunden werden, dass darüber hinaus bei Patienten mit niedrig oder intermediär malignen NHL zusätzliche Einschränkungen bestehen.

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

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

Fludarabin 25 mg/m² Körperoberfläche i.v., Tag 1-3
Cyclophosphamid 200 mg/m² Körperoberfläche i.v., Tag 1-3
Mitoxantron 8 mg/m² Körperoberfläche i.v., Tag 1*
Rituximab 375 mg/m² Körperoberfläche i.v. Tag 0*

Zykluswiederbeginn Tag 29

* Bei Kombination von Rituximab und zytostatischer Chemotherapie wurde bei CLL-Patienten während des ersten Zyklus häufig ein - teilweise auch klinisch kritisches - Tumorlysesyndrom beobachtet. Deshalb wird auch bei Patienten mit anderen Formen des niedrig malignen NHL, insbesondere wenn Patienten eine hohe Tumormasse aufweisen, empfohlen, beim ersten Zyklus Rituximab am Tag 0 mindestens 24 Stunden vor Beginn der zytostatischen Chemotherapie zu verabreichen, um ein kritisches Tumorlysesyndrom rechtzeitig zu erkennen und nicht durch sofort anschließende Gabe zytostatischer Chemotherapie zu verstärken. Erst wenn beim vorherigen Zyklus keine Zeichen einer klinisch relevanten Tumorlyse erkennbar waren, kann das Intervall zwischen Rituximab und zytostatischer Chemotherapie verkürzt werden und Rituximab an Tag 1 verabreicht werden. Beim R-FCM-Regime wird bei Patienten mit hoher Tumormasse empfohlen, beim ersten Zyklus kein Mitoxantron zu verabreichen, sondern Mitoxantron erst zu verabreichen, wenn beim vorherigen Zyklus keine Zeichen einer klinisch relevanten Tumorlyse erkennbar waren.

Bei Anwendung von Fludarabin und den anderen genannten Medikamenten sind die in der jeweiligen Fachinformation enthaltenen Angaben zur Art der Applikation, Verdünnung, Dauer der Infusion, notwendigen Begleitmedikation, Sicherheitsmaßnahmen, Kontraindikationen usw. zu beachten.

- g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen:

Bei FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron) wurden in einer Phase 3-Studie 4 Zyklen in 4-wöchentlichen Abständen als Rezidivtherapie verabreicht (Forstpointner R. et al., 2004). Bei gutem Ansprechen und längerer Remissionsdauer muss bei erneutem Lymphomprogress die Wiederholung der Behandlung mit Nutzen und Risiken der therapeutischen Alternativen abgewogen werden. In der Mehrzahl der Studien wurden nicht mehr als 6, in wenigen Studien auch 8 Zyklen Fludarabin-haltiger Chemotherapie ununterbrochen in 4-wöchentlichen Abständen gegeben. Aufgrund der starken immunsuppressiven Wirkung von Fludarabin, die durch Kombination mit anderen immunsuppressiv wirksamen Substanzen wie Cyclophosphamid oder Rituximab und durch den krankheitsimmanenten Immundefekt von Patienten mit NHL noch verstärkt wird, kann bei längerer ununterbrochener Gabe ein erhöhtes Risiko für vital bedrohliche Infektionen nicht ausgeschlossen werden.

- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

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

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

Bei Kombination von Fludarabin mit anderen immunsuppressiven und/oder hämatotoxischen Substanzen, wie Cyclophosphamid, Mitoxantron oder Rituximab ist mit einer Zunahme der Hämatotoxizität und der Immunsuppression zu rechnen.

j) Weitere Besonderheiten:

Fludarabin-haltige Therapieschemata sollten ausschließlich von Ärzten / Ärztinnen für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie angewandt werden.

Aufgrund der starken immunsuppressiven Wirkung von Fludarabin muss die frühzeitige Diagnose und Therapie von Infektionen gewährleistet werden. Zur Pneumocystisprophylaxe bei Therapie mit Purinanaloga wird die Gabe von Cotrimoxazol empfohlen, auch wenn dies in Studien nicht als Standard angegeben bzw. sogar ausdrücklich nicht vorgesehen war. Die Entwicklung einer Hämolyse muss rechtzeitig erkannt und Fludarabin ggf. abgesetzt werden.

Bei Lymphomprogress unter Therapie mit Fludarabin wird der Wechsel zu einem anderen Fludarabin- oder Purinanaloga-haltigem Therapieschema nicht empfohlen. So weit angegeben, wurden in den relevanten klinischen Studien zur Erprobung von Fludarabin Patienten, die bereits Fludarabin oder andere Purinanaloga erhalten hatten, ausgeschlossen. Wirksamkeit und Sicherheit eines weiteren Fludarabin- oder Purinanaloga-haltigen Therapieschemas nach Resistenz auf Fludarabin können deshalb nicht bewertet werden.

k) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

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

Actavis Nordic A/S und Actavis Group PTC ehf
Genzyme Europe B.V.
HEXAL AG
Neocorp AG
TEVA GmbH

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Fludarabin-haltigen Arzneimittel der Firmen Bendalis GmbH, CC-Pharma GmbH, EMRA-MED Arzneimittel GmbH, ESP Pharma Limited, Hospira Deutschland GmbH, Mylan S.A.S, Pharmachemie BV und S.C. Sidan-Pharma S.R.L., da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

In Bezug auf die Kombination von Fludarabin mit Rituximab hat die Firma Roche Registration Ltd. eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Rituximab-haltigen Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Rituximab-haltigen Arzneimittel der Firmen AASTON HEALTHCARE GmbH, CC-Pharma GmbH, EMRA-MED Arzneimittel GmbH, EURIM-PHARM Arzneimittel GmbH, kohlpharma GmbH, Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH und Pharma Westen GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

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

VII. Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen

1. Hinweise zur Anwendung von Etoposid bei Ewing-Tumoren gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL
 - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Ewing-Tumoren
- Ewing-Sarkome des Knochens
- extraossäre Ewing-Sarkome
- maligne periphere/primitive neuroektodermale Tumoren (PNET).
 - b) Behandlungsziel:
Langzeitremission bzw. Heilung bei Erstlinientherapie von Patienten mit Ewing-Tumoren.
 - c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:
Doxorubicinhydrochlorid
Cyclophosphamid
Vincristinsulfat
Ifosfamid
Dactinomycin.
 - d) Spezielle Patientengruppe:
unvorbehandelt, lokalisiertes Stadium
 - e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
- Patienten mit Kontraindikationen gegen zytostatische Chemotherapie wie schwerwiegende Organinsuffizienzen oder Begleiterkrankungen bzw. massiv reduzierter Allgemeinzustand
- Patienten mit metastasiertem Ewing-Tumor
- Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Ewing-Tumor
 - f) Dosierung:
empfohlenes Behandlungsprotokoll
Erstlinientherapie bei Patienten mit lokalisiertem Ewing-Tumor:
VAC(A) – IE
Auf der Basis der Daten der INT-0091-Studie (Grier et al., 2003):
Alternierende Therapiezyklen mit
VAC(A)
Vincristin 2 mg/m² Körperoberfläche (Maximaldosis/Zyklus 2 mg) Tag 1
Doxorubicin (Adriamycin) 75 mg/m² Körperoberfläche Tag 1
Cyclophosphamid 1200 mg/m² Körperoberfläche Tag 1 (+ Mesna)
(Actinomycin D 1,25 mg/m² Körperoberfläche Tag 1 ersetzt Doxorubicin nach Erreichen einer kumulativen Doxorubicin-Dosis von 375 mg/m² Körperoberfläche) und
IE
Ifosfamid 1800 mg/m² Körperoberfläche Tag 1-5 (+ Mesna)
Etoposid 100 mg/m² Körperoberfläche i.v. Tag 1-5
abwechselnd alle 3 Wochen.
 - g) Behandlungsdauer:
- Primär-/Induktionstherapie:
siehe Protokolle INT-0091, EICESS-92, Euro-EWING-99, AEWS0031:
Die Gesamtdauer der Therapie erstreckt sich in der Regel über 8-12 Monate. Eine Induktionstherapie beinhaltet meist 3-6 Therapiezyklen und wird im Fall lokalisierter Tumoren gefolgt von Operation und/oder Strahlentherapie.

- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn vital bedrohliche Nebenwirkungen auftreten, die auch bei optimaler supportiver Therapie, Intervallverlängerung und/oder Dosisreduktion nicht beherrschbar erscheinen. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn der Tumor unter Chemotherapie progredient ist oder nach 2 bis 3 Zyklen kein Ansprechen erkennbar ist.
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
Bei der Behandlung von Ewing-Tumoren mit Kombinationschemotherapien unter Einschluss u.a. von Etoposid können Zweittumoren auftreten. Das Risiko für sekundäre hämatologische Neoplasien (t-MDS, akute Leukämien, Lymphome) beträgt ca. 1% innerhalb von 5 Jahren. Das Risiko sekundärer Neoplasien unter Einschluss von Etoposid war in den publizierten Studien nicht signifikant gegenüber Therapieprotokollen ohne Etoposid erhöht, sofern konventionelle Dosierungen ohne Hochdosischemotherapie angewendet wurden.
- j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Etoposid-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

BERAGENA Arzneimittel GmbH
cell Pharm GmbH
HEXAL AG
HIKMA Farmaceutica (Portugal), S.A.
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Neocorp AG
Pharmachemie BV
TEVA GmbH.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Etoposid-haltigen Arzneimittel der Firmen A.C.A Müller ADAG Pharma AG, Baxter Oncology GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Cancernova GmbH onkologische Arzneimittel, CC-Pharma GmbH, EMRA-MED Arzneimittel GmbH, EURIM-PHARM Arzneimittel GmbH, Hospira Deutschland GmbH, kohlpharma GmbH, MPA Pharma GmbH, Oncotrade GmbH & Co. KG, Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH, Pharma Westen GmbH und Sandoz Phamaceuticals GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

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

VIII. Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom

1. Hinweise zur Anwendung von Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL

- a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
palliative Therapie des disseminierten oder lokoregionär fortgeschrittenen/
inoperablen Merkelzellkarzinoms
- b) Behandlungsziel:
Erreichen einer Remission, Verlängerung der Remissionsdauer im Falle eines
Ansprechens auf die Therapie
- c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:
keine
- d) Spezielle Patientengruppe:
Für Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Tumor kommen nur Patienten in
Betracht, bei denen die lokalen Behandlungsmöglichkeiten mit Operation
und/oder Radiatio ausgeschöpft oder nicht möglich sind. Chemotherapie kann
unter dieser Voraussetzung bei lokalisierter Erkrankung oder bei metastasierter
Erkrankung sowohl in der Erstlinie als auch in einer späteren Therapielinie
eingesetzt werden. Keine Altersbegrenzung.
- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
Patienten mit Kontraindikationen für anthrazyklinhaltige Chemotherapie,
insbesondere echokardiographisch mittel- oder hochgradig eingeschränkte
Myokardfunktion, sollten kein Doxorubicin erhalten (siehe Fachinformation zu
Doxorubicin). Der Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie ist nicht belegt,
weder nach Operation noch nach Bestrahlung, sodass diese Patienten nicht mit
Doxorubicin behandelt werden sollten. Auch eine Kombination von Doxorubicin
mit Radiatio im Sinne einer Radiochemotherapie wird außerhalb klinischer
Studien nicht empfohlen, da Nutzen und Risiken nicht bewertet werden können.
- f) Dosierung:
Empfohlen wird die Kombination von Doxorubicin mit Cyclophosphamid und
Vincristin (CAV-Schema):
Cyclophosphamid 1000 mg/m² Körperoberfläche Tag 1
Doxorubicin (Adriamycin) 45 - 50 mg/m² Körperoberfläche Tag 1
Vincristin 1,4 mg/m² Körperoberfläche (maximale Dosis 2 mg) Tag 1
Wiederholung Tag 22.
- g) Behandlungsdauer:
Zur Anzahl der Therapiezyklen bzw. Dauer der Behandlung bei Patienten mit
Merkelzellkarzinom existieren keine publizierten Daten. In Analogie zur
Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms wird empfohlen bei Patienten,
die auf die Behandlung ansprechen, 6 Zyklen CAV zu verabreichen.
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
- Bei fehlendem Ansprechen nach 2 Kursen CAV oder bei Progression des
Tumors unter Chemotherapie.
- Bei trotz optimaler supportiver Therapie, Verlängerung der
Applikationsintervalle und/oder Dosisreduktion nicht ausreichend
beherrschbaren, klinisch kritischen Nebenwirkungen.

- Bei Erreichen einer Doxorubicin-Gesamtdosis von 550 mg/m² Körperoberfläche und/oder echokardiographisch dokumentierter, klinisch relevanter Verschlechterung der linksventrikulären Funktion (siehe oben).

- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
Nein.
- j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Doxorubicin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

Actavis Group PTC ehf
cell Pharm GmbH
EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG
HEXAL AG
HIKMA Farmaceutica (Portugal), S.A.
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Medicopharm AG
Neocorp AG
Pharmachemie BV
TEVA GmbH

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Doxorubicin-haltigen Arzneimittel der Firmen AASTON HEALTHCARE GmbH, axios Pharma GmbH, A.C.A. Müller ADAG Pharma AG, CC-Pharma GmbH, Cephalon GmbH, EMRA-MED Arzneimittel GmbH, ESP Pharma Limited, EURIM-PHARM Arzneimittel GmbH, HAEMATO PHARM AG, INOPHA GmbH, kohlpharma GmbH, KOHNE PHARMA GmbH, Macarthys Laboratories Ltd t/a Martindale Pharmaceuticals Limited, Maxi Pharma GmbH, MTK-PHARMA-Vertriebs-GmbH, MZG-PHARMA Vertriebs-GmbH, Oncotrade GmbH & Co. KG, Pharmacia GmbH, PharmaCept GmbH, Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH, Pharma Westen GmbH, SANDOZ Pharmaceuticals GmbH und Schering-Plough Europe, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

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

IX. Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes

1. Hinweise zur Anwendung von Verapamil zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL

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

Prophylaxe des episodischen und chronischen Clusterkopfschmerzes von Erwachsenen ab 18 Jahren

b) Behandlungsziel:

klinisch relevante Reduzierung (d. h. wenigstens 50%) der Frequenz von Attacken des Clusterkopfschmerzes

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

Lithiumacetat und Lithiumcarbonat

d) Spezielle Patientengruppe:

Erwachsene mit Clusterkopfschmerz unabhängig von der Verlaufsform. Frauen im gebärfähigen Alter müssen durch den behandelnden Arzt über das erhöhte Risiko von Missbildungen sowie darüber aufgeklärt werden, dass während der Behandlung mit Verapamil eine effektive Methode der Kontrazeption durchgeführt werden sollte. Es wird verwiesen auf Punkt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit der Fachinformation: „Wegen der Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen beim Säugling sollte Verapamil während der Stillzeit nur dann verwendet werden, wenn dies für das Wohlergehen der Mutter unbedingt notwendig ist“.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Gegenanzeigen und Wechselwirkungen entsprechen denen der Fachinformation. Dazu gehören Reizleitungsstörungen, Vorhofflimmern/-flattern, manifeste Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt sowie Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, Patienten mit chronisch paroxysmaler Hemikranie und Patienten mit Medikamentenfehlgebrauch.

f) Dosierung:

Es wird eine orale Monotherapie mit einer anfänglichen Tagesdosis von 120 mg empfohlen, die bis 360 mg gesteigert werden kann. Tagesdosen über 480 mg sind nicht ausreichend untersucht.

Die Dosis von Verapamil, die für eine vollständige Unterdrückung der Attacken des Clusterkopfschmerzes notwendig ist, ist interindividuell sehr unterschiedlich und kann auch intraindividuell schwanken.

g) Behandlungsdauer:

Die therapeutische Wirksamkeit kann frühestens nach einer Behandlungsdauer von einer Woche beurteilt werden. In der Regel wird die Dauer der Therapie beim episodischen Clusterkopfschmerz ca. 6 Wochen betragen, beim chronischen Clusterkopfschmerz ist eine Dauertherapie erforderlich. Hierzu ist ein Schmerztagebuch durch den Patienten zu führen.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Neben den in der Fachinformation aufgeführten Gründen sollte die Behandlung abgebrochen werden, wenn das Therapieziel einer 50 %igen Reduktion der Attackenfrequenz nicht erreicht wird.

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

Es wird darauf hingewiesen, dass sich aufgrund der zumeist eingesetzten höheren Dosierungen häufiger als bei anderen Patientengruppen EKG-Veränderungen und Herzrhythmusstörungen zeigen, weshalb regelmäßige EKG-Kontrollen während der Prophylaxe mit Verapamil indiziert sind. In den bewerteten Studien wurde über keine Nebenwirkungen bzw. Wechselwirkungen, die über die Fachinformation hinausgehen, berichtet.

j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

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

1 A Pharma GmbH, Abbot GmbH & Co. KG, Aliud Pharma GmbH & Co. KG, Basics GmbH, EMRA-MED Arzneimittel GmbH, Heumann Pharma GmbH & Co. Generika KG, Hexal AG, Sandoz Pharmaceuticals GmbH, STADApHarm GmbH, Wörwag Pharma GmbH & Co. KG.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Verapamil-haltigen Arzneimittel der Firmen AbZ-Pharma GmbH, acis Arzneimittel GmbH, Actavis Deutschland GmbH & Co. KG, AWD pharma GmbH & Co. KG, betapharm Arzneimittel GmbH, CT Arzneimittel GmbH, Dexcel Pharma GmbH, DOCPHARM Arzneimittelvertrieb GmbH & Co. KGaA, Henning Arzneimittel GmbH & Co. KG, Mylan dura GmbH, QUISISANA PHARMA Deutschland GmbH, ratiopharm GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, TAD Pharma GmbH, Verla-Pharm Arzneimittel GmbH & Co. KG, Winthrop Arzneimittel GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdocumentation gemäß § 30 Abs. 4 AM-RL:
Während der Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes mit Verapamil sind regelmäßige EKG-Kontrollen durchzuführen und zu dokumentieren.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft!

- X. Clostridium botulinum Toxin Typ A (OnabotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA) bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie)
1. Hinweise zur Anwendung von Clostridium botulinum Toxin Typ A bei Spasmodischer Dysphonie (Laryngealer Dystonie) gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL
- a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Spasmodische Dysphonie vom Adduktortyp
- b) Behandlungsziel:
Verbesserung der Kommunikationsfähigkeit durch lokale Schwächung der dystonen Muskulatur des Larynx
Linderung der klinischen Beschwerdesymptomatik (Dysphonie, Dyspnoe)
- c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:
keine
- d) Spezielle Patientengruppe:
Geeignet für die Behandlung mit Clostridium botulinum Toxin Typ A sind Patienten mit spasmodischen Dysphonien, bei denen keine Unverträglichkeit gegen Botulinumtoxin A vorliegt. Die Wirksamkeit ist für die spasmodische Dysphonie vom Adduktortyp belegt.
Vor einer Therapie ist eine interdisziplinäre Abklärung der Diagnose unter Beteiligung von Hals-Nasen-Ohren-Ärzten, Neurologen, Psychiatern und Internisten erforderlich.
Chirurgische Vorbehandlungen stellen hierbei kein Ausschlusskriterium dar.
- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
Als Einschränkungen wären zentrale neurodegenerative Erkrankungen sowie neuromuskuläre Grunderkrankungen zu nennen, die als Ursache der Dysphonie oder zusätzlich zur Dysphonie bestehen sowie Dysphagien mit Aspirationsneigung, weil sich diese durch die Toxinbehandlung verschlimmern könnten.
Wenn Infektionen am Injektionsort vorliegen oder die Patienten an einem Engwinkelglaukom leiden, sollten keine Injektionen erfolgen.
Eine gleichzeitige antibiotische Therapie mit Aminoglykosiden und auch die Einnahme anticholinergischer Medikamente (Muskelrelaxantien, Atropin) ist aufgrund möglicher Wirkverstärkungen des Clostridium botulinum Toxin Typ A zu vermeiden. Des Weiteren sollten bei den Patienten keine verstärkten Blutungsneigungen bestehen, z. B. auch aufgrund der Einnahme gerinnungshemmender Medikamente (Acetylsalicylsäure, Phenprocoumon, Valproinsäure).
Die Patienten müssen aufgrund ihres Allgemeinzustandes entweder zur Kooperation bei der Behandlung in Oberflächenanästhesie fähig oder für eine Therapie in Narkose geeignet sein.
Schwangere und Stillende sollten aufgrund der unzureichenden Kenntnislage von einer Therapie ausgeschlossen werden. Dies begründet sich aus der möglichen Toxinwirkung auf das Ungeborene bzw. Neugeborene sowie auf muskuläre Organe der Behandelten, die während der Geburt aktiv sind. Hierzu gehört auch der Larynx bei der Erhöhung des intraabdominellen Druckes. Aufgrund der Altersstrukturen dieser beiden Gruppen (Schwangere bzw.

Stillende und Patientinnen mit spasmodischer Dysphonie) sind Überschneidungen selten.

f) Dosierung:

2,5 ME OnabotulinumtoxinA (Botox®) pro injizierten Kehlkopfmuskel bis zu einer Höchstdosis von 10 ME mit Wiederholungsbehandlungen alle 3 bis 6 Monate als Monotherapie [Dressler 2010]. Die wirksame Dosis für AbobotulinumtoxinA (Dysport®) wird mit 3 – 3,75 ME angegeben [Whurr 1993]. Die umfangreichste Erfahrung liegt mit den Techniken zur endoskopischen Injektion vor, eine transcutane Injektion ist ebenfalls wirksam.

g) Behandlungsdauer:

Nicht begrenzt. Auch nach langjährigen, fortlaufenden Behandlungen wurden weder Wirkungsverluste beschrieben, die zu stetig steigenden Toxindosierungen führten, noch Zunahmen oder Neuauftreten von Nebenwirkungen, die durch die Dauerbehandlung entstanden und einen Behandlungsabbruch erforderten [Novakovic 2011, Blitzer 2010, Boutsen 2002].

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Bei fehlendem Erfolg, bei Nebenwirkungen wie Dysphagien mit Aspirationsneigung. In beiden Fällen kann zunächst mit einer reduzierten angepassten Dosis reagiert werden.

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

Eine vorübergehende initiale Heiserkeit kommt vor, ist aber Teil des beabsichtigten Wirkungsprofils.

j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

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

Allergan Pharmaceuticals Ireland, EMRAmed Arzneimittel GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, IPSEN PHARMA GmbH und VERON PHARMA Vertriebs GmbH.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die OnabotulinumtoxinA- und AbobotulinumtoxinA-haltigen Arzneimittel der Firmen AASTON HEALTHCARE GmbH, AxiCorp Pharma GmbH, A.C.A. Müller ADAG Pharma AG, BERAGENA Arzneimittel GmbH, CC Pharma GmbH, HAEMATO PHARMA AG, Kohlpharma GmbH, Medicopharm AG und Pharma Westen GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

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

XI. Irinotecan bei kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease

1. Hinweise zur Anwendung von Irinotecan bei kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL
 - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Irinotecan in Kombination mit einem Platinpräparat bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC), extensive disease
 - b) Behandlungsziel:

palliative Therapie zur Verlängerung der Überlebenszeit
 - c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

Epirubicin, Doxorubicin, Etoposid, Carboplatin, Cisplatin, Vincristin, Ifosfamid, Lomustin, Cyclophosphamid, Topotecan
 - d) Spezielle Patientengruppe:

Die Kombination von Irinotecan mit einem Platinpräparat kann eingesetzt werden bei Patienten, die in der Erstlinientherapie ein Platinpräparat und Etoposid erhalten haben und bei denen so schwerwiegende, etoposidbedingte Nebenwirkungen beobachtet wurden, dass die weitere Gabe von Etoposid mit inakzeptablen Risiken verbunden wäre.
 - e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Patienten, die in der Fachinformation von Irinotecan genannte Kontraindikationen aufweisen.
 - f) Dosierung:

Irinotecan sollte bei dreiwöchigem Zyklusintervall in einer Dosierung von 65 mg/m² Körperoberfläche an Tag 1 und 8 in der Regel in Kombination mit Cisplatin 60 - 80 mg/m² Körperoberfläche an Tag 1 appliziert werden.
 - g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen:

Es sollten maximal 6 Behandlungszyklen verabreicht werden.
 - h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Die Behandlung sollte bei Tumorprogress oder vital bedrohlicher Toxizität abgebrochen werden. Die am häufigsten beschriebene, vital bedrohliche Toxizität von Irinotecan ist Diarrhoe mit Exsikkose (siehe Fachinformation).
 - i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:

Die Kombination von Strahlentherapie mit Irinotecan wurde in klinischen Studien bei Patienten mit Rektum- und Bronchialkarzinom erprobt. In einigen Studien wurde eine Zunahme der Toxizität, insbesondere der Hämatoxizität und der gastrointestinalen Toxizität bei Kombination von Irinotecan-haltigen Protokollen und Strahlentherapie beschrieben.
 - j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

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

academicpharm GmbH, Accord Healthcare GmbH, Actavis Deutschland GmbH & Co. KG, APOCARE PHARMA GmbH, axios Pharma GmbH, cell pharm GmbH, EBEWE Pharma Ges. m.b.H. Nfg. KG, EMRAmed Arzneimittel GmbH, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Hexal AG, HIKMA Pharma GmbH, Lapharm GmbH, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, NeoCorp GmbH, onkovis GmbH, Sandoz Pharmaceuticals GmbH und Teva GmbH.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Irinotecan-haltigen Arzneimittel der Firmen AWD.pharma GmbH & Co. KG, Bendalis GmbH, Cancernova GmbH onkologische Arzneimittel, CC Pharma GmbH, Dispersus Ltd., EVEpacks B.V., Fresenius Kabi Oncology Plc, HAEMATO PHARM AG, hameln pharma plus gmbh, hameln rds GmbH, Hospira Deutschland GmbH, IBIGEN S.r.l., kohlpharma GmbH, Medicopharm AG, Mylan dura GmbH, Oncotrade GmbH & Co. KG, Pfizer Pharma GmbH, Pharma-Data Ltd., ratiopharm GmbH, STD Chemicals Limited, VIANEX S.A., Vipharm GmbH, Vipharm S. A. und ZYO Pharma Trade GmbH & Co., da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

- XII. Intravenöse Immunglobuline (IVIg) bei Polymyositis im Erwachsenenalter (Add-on-Behandlung bei therapieresistentem Verlauf) und bei Dermatomyositis im Erwachsenenalter (Add-on-Behandlung bei therapieresistentem Verlauf)
1. Hinweise zur Anwendung von Intravenösen Immunglobulinen (IVIg) bei Polymyositis im Erwachsenenalter (Add-on-Behandlung bei therapieresistentem Verlauf) und bei Dermatomyositis im Erwachsenenalter (Add-on-Behandlung bei therapieresistentem Verlauf) gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL
- a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
- Polymyositis: Add-on-Behandlung bei therapieresistentem Verlauf (siehe Spezielle Patientengruppe)
 - Dermatomyositis: Add-on-Behandlung bei therapieresistentem Verlauf (siehe Spezielle Patientengruppe)
- b) Behandlungsziel:
- Verbesserung der myogenen Paresen der quergestreiften Muskeln (Muskelkraft, gemessen z. B. mit der „Medical Research Council“ Skala), zusätzlich bei Dermatomyositis Verbesserung der Hautveränderungen (Fotodokumentation)
- c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:
- Polymyositis: Prednisolon und Prednison, Azathioprin
 - Dermatomyositis: Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison, Dexamethason, Azathioprin, Triamcinolon
- d) Spezielle Patientengruppe:
- Erwachsene Patienten mit gesicherter Diagnose einer Polymyositis oder Dermatomyositis (Leitlinien der DGN 2008), die unter der zugelassenen Therapie eine Therapieresistenz zeigen.
- Therapieresistenz liegt in der Initialphase vor, wenn Kortikoide in Monotherapie z. B. bei einem foudroyanten Verlauf, nicht wirksam sind, d. h. in Aktivitäten des alltäglichen Lebens, in der Langzeittherapie in der Kombination mit Azathioprin eine Absenkung der Kortikoiddosis unter die Cushing-Schwelle nicht gelingt oder wenn 6 Monate nach Eindosierung von Azathioprin zu einer laufenden Steroidtherapie eine klinische Besserung ausbleibt.
- Bei erwachsenen Patienten mit lebensbedrohlicher Dermatomyositis, z. B. Atemlähmung oder schwerwiegende Schluckstörung, kann IVIg als Kombinationspartner erwogen werden.
- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
- Gegenanzeigen entsprechen denen der Fachinformation.
- f) Dosierung:
- IVIg 1 g/kg Körpergewicht zweimal pro Monat (0,4 g/kg Körpergewicht pro Tag für 5 Tage)
- g) Behandlungsdauer:
- bei Respondern mindestens 6 Monate (siehe DALAKAS et al. 1993, CHERIN et al. 2002), nach Wirkung auch länger
 - bei Nonrespondern nach 3 Monaten Abbruch, Kriterien für Therapieresponse bei Polymyositis und Dermatomyositis: klinisch relevante Besserung der

Muskelkraft, Abnahme der Creatin-Kinase-Werte im Verlauf, bei Dermatomyositis zusätzlich dazu Verbesserung der Hautveränderungen

- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
- siehe Fachinformation
 - bei Nonrespondern nach 3 Zyklen (3 Monaten).
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
- keine
- j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

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

Baxter Deutschland GmbH, Biotest Pharma GmbH, CSL Behring GmbH, EMRAMed Arzneimittel GmbH, Kedrion S.p.A., MPA Pharma GmbH und Octapharm GmbH.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die IVIG-haltigen Arzneimittel der Firmen A.S. Unicare Pharma-Vertriebs GmbH, CC-Pharma GmbH, EURIM-Pharm Arzneimittel GmbH, Grifols Deutschland GmbH und Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

- XIII. 5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin und Bestrahlung bei Analkarzinom
1. Hinweise zur Anwendung von 5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin und Bestrahlung bei Analkarzinom gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL
 - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Die Behandlung mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Mitomycin parallel zur Strahlentherapie ist angezeigt für nicht vorbehandelte Patienten mit Analkarzinom, bei denen die potenziell kurative operative Behandlung zum Verlust des natürlichen Darmausgangs führen würde.

Die Behandlung mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Mitomycin parallel zur Strahlentherapie ist angezeigt für Patienten mit Rezidiv eines Analkarzinoms nach operativer Behandlung.
 - b) Behandlungsziel:

Vermeidung der abdominoperinealen Rektumresektion und der dadurch notwendigen Anlage eines Kolostomas; damit Verbesserung der Lebensqualität durch Erhalt des natürlichen Darmausgangs. Im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie: Verbesserung der lokalen Kontrollrate und Verlängerung des krankheitsspezifischen Überlebens.
 - c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

Keine.
 - d) Spezielle Patientengruppe:

Erstlinien-Therapie von Patienten mit Analkarzinom, bei denen die Indikation zur Radiotherapie gestellt wurde. Für Patienten mit einem Allgemeinzustand ECOG > 1 oder der Histologie eines Adenokarzinoms fehlen Daten klinischer Studien zur Bewertung der Radiochemotherapie.
 - e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Patienten mit Kontraindikationen, wie in den Fachinformationen der beiden Medikamente angegeben.
 - f) Dosierung:

Nach dem RTOG/ECOG-Protokoll (Flam et al., 1996):

5-Fluorouracil 1000 mg/m² als Infusion über 24 Stunden Tage 1 bis 4 und Tage 29 bis 32, maximale Tagesdosis absolut 2 000 mg.

Mitomycin 10 mg/m² Tage 1 und 29 als Bolus i.v., maximale Dosis absolut 20 mg.

Die Chemotherapie wird an den Tagen 1 bis 4 und an den Tagen 29 bis 32 (1. und 5. Woche) der Strahlentherapie verabreicht.

Gesamtdosis der Bestrahlung 45 Gy, 1,8 Gy täglich über 5 Wochen, Boost 5,4-9 Gy abhängig von Tumorgröße, Nodalstatus und Remission (Details siehe Originalpublikation von Flam, 1996).
 - g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen:

Siehe oben.
 - h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Bei einzelnen Patienten kann es zu einer schweren chemotherapie-induzierten Mukositis kommen. Wenn diese sich in seltenen Fällen schon während der ersten 4-

tägigen Chemotherapiephase mit Schmerzen in der Mundschleimhaut manifestiert, kann erwogen werden, bei Fortführung der Bestrahlung auf die Gabe des zweiten Zyklus Chemotherapie zu verzichten oder die 5-FU-Dosis zu reduzieren.

Bei lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (insbesondere schweren Infektionen, pulmonale Toxizität, Nephrotoxizität etc.) sollte auf den 2. Zyklus Chemotherapie verzichtet werden. Wenn möglich sollte die Strahlenbehandlung fortgeführt werden.

Abbruch der Chemotherapie mit 5-FU bei pektanginösen Beschwerden oder anderen ischämisch-vaskulären Ereignissen (z. B. Apoplex).

Mitomycin-Dosisreduktion im Zyklus 2 nach Grad-3/4-Hämatotoxizität nach Zyklus 1, bei höhergradiger Hämatotoxizität ggf. auch Unterbrechung der Radiochemotherapie für 1 Woche.

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

Besonders zu beachten sind synergistische Toxizitäten durch parallele Anwendung von Strahlentherapie und zytostatischer Chemotherapie, insbesondere Schleimhaut-Toxizität im Bestrahlungsfeld.

Bei Patienten mit Analkarzinom auf der Basis einer Immunsuppression oder einer Immundefizienz muss die Indikationsstellung zur Chemotherapie besonders kritisch gestellt werden und die Überwachung unter laufender Therapie besonders sorgfältig sein, z. B. frühzeitige Diagnose von Infektionen.

- j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre 5-Fluorouracil- und/oder Mitomycin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

APOGEPHA Arzneimittel GmbH, axios Pharma GmbH, BHARDWAJ PHARMA GmbH, biosyn Arzneimittel GmbH, cell pharm GmbH, EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, EMRAmed Arzneimittel GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, Hexal AG, Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A., Lapharm GmbH, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, MPA Pharma GmbH, Neocorp A und Teva GmbH.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die 5-Fluorouracil- und Mitomycin -haltigen Arzneimittel der Firmen Bendalis GmbH, BERAGENA Arzneimittel GmbH, CC-Pharma GmbH, Hospira Deutschland GmbH, KOHNE PHARMA GmbH, Onkopharm Arzneimittel GmbH, OTP Oncotrade Parenteralia GmbH, PGD Profusio Leipzig Gesundheits GmbH und Speciality European Pharma Limited, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

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

XIV. Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie

1. Hinweise zur Anwendung von Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL

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

Patienten/innen mit einer chronischen myelomonozytären Leukämie (CMML), definiert nach der FAB-Klassifikation mit einer Monozytose $> 1.000/\mu\text{l}$ im Blut und einem Blastenanteil im Knochenmark $< 30\%$, bei denen eine Indikation für eine zytostatische Therapie besteht (siehe „Spezielle Patientengruppe“) oder bei Patienten mit CMML nach Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML, Blastenanteil im Knochenmark $\geq 30\%$), die eine Kontraindikation für eine aggressive Induktionschemotherapie mit einem konventionellen AML-Protokoll aufweisen.

b) Behandlungsziel:

Palliative Therapie zur Überlebenszeitverlängerung

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:

Für eine Untergruppe der CMML-Patienten/innen ist 5-Azacitidine zugelassen: Patienten, die nicht für eine Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation geeignet sind und eine CMML mit $10 - 29\%$ Knochenmarkblasten ohne myeloproliferative Störung aufweisen.

d) Spezielle Patientengruppe:

CMML-Patienten/innen, bei denen eine Indikation zur zytostatischen Chemotherapie besteht.

Eine Indikation zur zytostatischen Chemotherapie besteht in der Regel, wenn zwei der folgenden Merkmale vorliegen:

- Leukozyten $> 16.000/\mu\text{l}$, Hämoglobin $< 10\text{ g/dl}$, Thrombozyten $< 100.000/\mu\text{l}$, Blasten im Knochenmark $> 5\%$, Splenomegalie $> 5\text{ cm}$ unterhalb Rippenbogen

und / oder wenn eines der folgenden Merkmale vorliegt:

- zytologisch oder histologisch nachgewiesene Beteiligung anderer Organe als Milz, Leber und Lymphknoten, histologisch gesicherte Hautbeteiligung, zytologisch gesicherter Befall bei Pleura- / Perikarderguss oder Aszites.

Diese Merkmale sichern, dass keine Niedrigrisikopatienten therapiert werden. Nach heutigem Kenntnisstand sind zudem erhöhter Laktatdehydrogenase-Wert und ungünstiger Karyotyp als weitere Risikomerkmale zu nennen.

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Patienten mit Leukozyten $< 5.000/\mu\text{l}$, sofern keine zytologisch oder histologisch nachgewiesene therapiebedürftige Organbeteiligung vorliegt (siehe „Spezielle Patientengruppe“).

f) Dosierung:

Initiale Dosis: $2 \times 500\text{ mg}$ Hydroxycarbamid per os täglich.

Bei viszeraler Beteiligung, drohendem oder bereits erfolgten AML-Übergang: initiale Dosis $2 \times 1.000\text{ mg}$ Hydroxycarbamid per os täglich.

Die weitere Dosierung soll dem Leukozytenverlauf angepasst werden. Es sollen Leukozytenwerte zwischen $5.000/\mu\text{l}$ und $10.000/\mu\text{l}$ angestrebt werden. In den

Dosierungsempfehlungen der Phase 3-Studie von Wattel et al. (1996) wurde als maximale Tagesdosis 2 x 2 g angegeben.

Bei ausgeprägter Granulo- und/oder Thrombozytopenie sind engmaschige Blutbildkontrollen erforderlich und rechtzeitig eine Dosisreduktion von Hydroxycarbamid bzw. supportive Maßnahmen wie Antibiotikaprophylaxe und/oder Thrombozytentransfusionen in Erwägung zu ziehen.

g) Behandlungsdauer:

Es handelt sich um eine orale Dauertherapie, die so lange fortgeführt wird, wie die CMML ausreichend kontrolliert werden kann.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Die Hydroxycarbamidtherapie soll abgebrochen werden, wenn auch bei der maximal tolerablen Dosis eine ausreichende Kontrolle der Leukozytose oder der Organinfiltration nicht (mehr) erreicht werden kann.

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

Insbesondere bei ausgeprägter Leukozytose muss mit der Entwicklung eines Tumorlysesyndroms gerechnet werden. Deshalb sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, eine ausreichende Diurese ist zu gewährleisten und ggf. die Gabe von Allopurinol in Betracht zu ziehen.

Häufige Nebenwirkungen sind Granulozytopenie, Anämie, Thrombozytopenie und Hautreaktionen.

Die Fachinformation ist unbedingt zu beachten.

j) Weitere Besonderheiten

Die Behandlung soll von einem Facharzt/ einer Fachärztin für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie durchgeführt werden.

k) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

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

1 A Pharma GmbH, axicorp Pharma GmbH, EMRAmed Arzneimittel GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, Hexal AG und medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Hydroxycarbamid-haltigen Arzneimittel der Firmen A.C.A. Müller ADAG Pharma AG, Addmedica, ADL Pharma GmbH, BERAGENA Arzneimittel GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH, CC-Pharma GmbH, kohlpharma GmbH, Medicopharm AG und Pharma Westen GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

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

entfällt

- XV. Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV
1. Hinweise zur Anwendung von Imiquimod zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL
- a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Imiquimod zur Behandlung hochgradiger analer intraepithelialer Dysplasien (AIN) als Präkanzerosen bei HIV-infizierten Personen unter antiretroviraler Therapie.
- b) Behandlungsziel:
Rückbildung oder „Downgrading“ der AIN
- c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen:
Es sind im Geltungsbereich des AMG keine Arzneimittel zur Behandlung analer Dysplasien als Präkanzerosen bei HIV zugelassen.
- d) Spezielle Patientengruppe:
Nachweis einer HIV-Infektion bei den Patienten, unabhängig vom Virusload und der aktuellen CD4-Zellzahl. Keine Einschränkungen hinsichtlich der beteiligten HPV-8 Typen oder opportunistischer Infektionen.
- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Imiquimod.
- f) Dosierung:
½ Sachet Imiquimod-Creme 5% topisch 3x pro Woche; bei starken lokalen Reizungen Aussetzen für mehrere Tage bis zum Abklingen der Reizung.
- g) Behandlungsdauer:
Behandlungsdauer mind. 16 Wochen, bei Nicht-Ansprechen Fortführung für weitere 16 Wochen.
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Die Behandlung ist nach 32 Wochen Therapie zu beenden, wenn kein Therapieerfolg beobachtet wird.
- i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:
Sind nicht bekannt.
- j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Imiquimod-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:
axicorp Pharma GmbH, EMRAmed Arzneimittel GmbH, EurimPharm Arzneimittel GmbH, MEDA Pharma GmbH & Co. KG und Pharma Gerke GmbH.
- Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Imiquimod-haltigen Arzneimittel der Firmen BERAGENA Arzneimittel GmbH, CC-Pharma GmbH, kohlpharma GmbH, Laboratoires 3M, Medicopharm AG und Pharma Westen GmbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

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

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

Teil B

Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind

- I. unbesetzt
- II. Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms
- III. Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom
- IV. Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau
- V. Octreotid beim hepatozellulären Karzinom
- VI. Amantadin bei der Multiplen Sklerose zur Behandlung der Fatigue
- VII. Valproinsäure für die Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen
- VIII. Dapson in der Monotherapie zur Behandlung der Pneumocystis carinii
- IX. Aldesleukin (auch als Adjuvans) bei HIV/AIDS
- X. Intravenöse Immunglobuline (IVIG) bei HIV/AIDS im Erwachsenenalter (auch als Adjuvans)
- XI. Doxorubicin bei Gliomrezidiv
- XII. Etoposid bei (Weichteil-)Sarkomen des Erwachsenen in Kombination mit Carboplatin

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.