

Bekanntmachungen

■ Bundesministerium für Gesundheit
und Soziale Sicherung

[1680 A] **Bekanntmachung
des Bundesausschusses
der Ärzte und Krankenkassen
über eine Änderung der Richtlinien
über die Verordnung von Arzneimitteln
in der vertragsärztlichen Versorgung
(Arzneimittel-Richtlinien)**

Vom 1. Dezember 2003

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2003 beschlossen, die Anlage 4 der Arzneimittel-Richtlinien in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz.

S. 11 155), zuletzt geändert am 4. September 2003 (BAnz. 2004 S. 68), wie folgt zu ändern bzw. zu ergänzen:

**Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittelrichtlinien
Imiglucerase (z. B. Cerezyme®) bei Morbus Gaucher Typ 1
Indikation**

Imiglucerase ist zugelassen zur langfristigen Enzymsubstitution bei Patienten mit gesicherter Diagnose und klinischer Manifestation der Typ-1-Gaucher-Krankheit, der — nach heutiger Nomenklatur — „nicht-neuronopathischen“ (= ohne neurologische Beteiligung einhergehenden) Verlaufsform. Gesichert wird die Diagnose durch Nachweis verminderter Beta-Glucocerebrosidaseaktivität in Leukozyten oder Fibroblasten und ggf. durch Nachweis des Gendefekts. Das Manifestationsspektrum des Typ 1 reicht von asymptomatischen Formen bis hin zu schwerer Beeinträchtigung und Behinderung, z. B. schwere Skelettveränderungen und seltener vitale Gefährdung, meist bei Lungenbeteiligung. Als typische Manifestationen gelten gemäß der Zulassung: Anämie nach Ausschluss anderer Ursachen, Thrombozytopenie, Knochenerkrankung nach Ausschluss anderer Ursachen, z. B. Eisenmangel, Hepatomegalie und Splenomegalie. Bei Kindern kommt die anhaltende Wachstumsverzögerung hinzu.

„Außerdem liegt eine Zulassung für Typ 3 der Gaucher-Krankheit (chronisch — neuronopathische Verlaufsform) vor. Die Anwendung von Imiglucerase bei dieser Indikation ist nicht Gegenstand dieses Hinweises.“

Die Therapie sollte von einem Arzt überwacht werden, der mit der Behandlung der Gaucher-Krankheit vertraut ist.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

In Anbetracht der außergewöhnlich hohen Kosten des Arzneimittels — bezogen auf Jahrestherapiekosten je Fall — und der in der Regel lebenslang notwendigen Enzymsubstitution ist bei der Wahl der Einstiegsdosis und Erhaltungsdosis entsprechend dem Wirtschaftlichkeitsgebot der GKV stets die niedrigste individuell wirksame Dosis einzusetzen.

Zur Frage des optimalen Therapiebeginns und zur Dosiswahl sind neben nationalen Empfehlungen auch international publizierte Kriterien und Vorschläge zur Dosierung zu berücksichtigen (z. B. aus den Niederlanden, Israel, Australien, Kanada).

Die nach der Fachinformation und in publizierten Studien untere wirksame Dosis von (10 bis) 15 I.U./kg Körpergewicht alle 2 Wochen ist sowohl in der Initial-, als auch in der Dauertherapie nur zu überschreiten, wenn dies durch die individuelle Manifestation und ggf. den Verlauf anhand des vorliegenden international publizierten Erkenntnismaterials eindeutig begründet ist. Diese Überlegungen sind fallbezogen zu dokumentieren. Eine initiale Hochdosis-therapie (60 I.U./kg Körpergewicht alle 2 Wochen) ist

nur in besonderen Fällen, z. B. bei gravierenden Knochenveränderungen erforderlich.

Eine evtl. Erhöhung der Dosis setzt eine ausreichend lange Behandlung mit der niedrigeren Dosis voraus. Sie ist ebenfalls anhand klinisch relevanter Zielkriterien zu begründen.

Die Möglichkeit einer Dosisreduzierung ist im Rahmen regelmässiger Überprüfungen (i. d. R. Überwachung alle 6 Monate durch mit dem Krankheitsbild vertraute Ärzte) anhand klinisch relevanter Zielkriterien zu überprüfen.

Wenn trotz des Einsatzes der in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ genannten hohen Dosis von 60 I.U./kg Körpergewicht alle 2 Wochen über 12 Monate keine relevante Besserung derjenigen klinischen Manifestation, die die Therapie begründet haben, zu verzeichnen ist, muss das Absetzen von Imiglucerase geprüft werden.

Eine probatorische Behandlung mit Imiglucerase bei unklarer Diagnose oder unklarem ätiologischem Zusammenhang der Symptomatik mit der Typ-1-Gaucher-Krankheit ist unwirtschaftlich.

Eine Behandlung asymptomatischer, z. B. in Familienuntersuchungen identifizierter Gendefekttäger ist nicht indiziert.

Bei Übergewicht (Erhöhung des BMI) sind ernährungsmedizinische Maßnahmen angezeigt, da eine Gewichtszunahme direkte Auswirkungen auf die zu applizierende Dosis hat.

Die Anwendung von Imiglucerase bei akuten neuronopathischen Verlaufsformen (ehemals M. Gaucher Typ 2) ist ebenfalls nicht indiziert.

Kosten

Die jährlichen Therapiekosten (ohne Diagnostik) für Imiglucerase betragen lt. Lauertaxe bei 70 kg Körpergewicht (N3, 400 I.U.):

Bei ca. 15 I.U./kg Körpergewicht alle 2 Wochen ca. 172 000 e

Bei ca. 18 I.U./kg Körpergewicht alle 2 Wochen ca. 230 000 e

Bei 60 I.U./kg Körpergewicht alle 2 Wochen ca. 630 000 e

Bei der Dosiswahl müssen die Packungsgrößen/Stückelungen beachtet werden. Z. B. würden bei Verordnung von 15 I.U./kg Körpergewicht bei 70 kg Körpergewicht alle 2 Wochen 150 I.U. Imiglucerase

(Kosten: 825 e je Infusion) verworfen werden. Kleinere

Dosisanpassungen können gelegentlich erfolgen, wenn das Verwerfen von Teilmengen vermieden werden soll. Die Dosis kann bis zur nächsten vollen Flasche gerundet werden, solange die monatliche Dosis insgesamt unverändert bleibt.

Kumuliert entstehen z. B. für einen Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg mit einer Lebenserwartung von 40 Jahren und einer mittelhohen Dosis von 30 I.U./kg Körpergewicht alle 2 Wochen prospektiv Lebenszeitkosten — bei heutigem Preisniveau — von 14 Mio. e. Eine Erhöhung oder Reduzierung der Dosis um 10 I.U./kg Körpergewicht bedeutet in der Dauertherapie durchschnittliche Mehr- oder Minderkosten von 4,5 Mio. e auf Lebenszeit berechnet.

Wirkungen

Beim Morbus Gaucher handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Speicherkrankheit mit einem Defekt der Glucocerebrosidase.

Die Substitution des defekten Enzyms durch das gentechnisch gewonnene Produkt Imiglucerase kann die Rückbildung der hämatologischen, viszeralen und ossären Veränderungen bewirken, soweit diese potenziell reversibel sind und das Allgemeinbefinden verbessern. Erfolgreich behandelbar sind zudem krankheitsbedingte Wachstumsverzögerungen bei Kindern.

Wirksamkeit

Die Zulassung des aus menschlicher Plazenta gewonnenen Vorgängerprodukts Alglucerase (Ceredase®) erfolgte zunächst in den

USA und 1994 in Deutschland aufgrund einer kleinen nicht kontrollierten

Pilotstudie mit der hohen Dosierung von 2 x 60 I.U./kg

Körpergewicht alle 2 Wochen. Eine klinische Wirksamkeit der Dauertherapie

mit Alglucerase wurde dokumentiert durch „Reduzierung

der Spleno- und Hepatomegalie“, die „Verbesserung hämatologischer

Mangelercheinungen“, eine „Verbesserung der Knochenmineralisation“

und eine „Verbesserung von Kachexie und

Verfall bei Kindern“. Das Ansprechen der Knochenveränderungen ist weniger regelhaft und zum Teil deutlich verzögert zu beobachten. Alglucerase wurde ab 1998 von dem rekombinanten Produkt Imiglucerase (Cerezyme®) abgelöst. Die Wirksamkeit der Enzymsubstitutionstherapie bei manifestem M. Gaucher Typ 1 ist unstrittig.

Die hohen Kosten von Alglucerase/Imiglucerase führten bereits früh zu weiteren kleinen, bzgl. der Einschluss- und Zielkriterien usw. heterogenen Studien/Anwendungsbeobachtungen mit zum Teil wesentlich niedrigeren Dosierungen (bis zu 1,15 I.U./kg Körpergewicht) und verkürzten Applikationsintervallen (3x/Woche).

Die Spanne der in Studien/Anwendungsbeobachtungen eingesetzten Dosierungen reicht von 14 I.U./kg Körpergewicht/4 Wochen bis zu 120 I.U./kg Körpergewicht/4 Wochen.

Die Beurteilung der Ergebnisse wird international kontrovers diskutiert.

Anders als z. B. in den Niederlanden oder in Israel wurde in deutschen Zentren zum Teil auch in der Dauertherapie die Hochdosistherapie bevorzugt. In einer „Empfehlung der deutschen Therapiezentren“ aus dem Jahr 2000 werden — abhängig von der Manifestation — mittlerweile Dosierungen in einem Spektrum von 20 — 60 I.U. pro kg Körpergewicht alle 2 Wochen vorgeschlagen. Randomisierte kontrollierte Studien zur Dosishöhe und zu den verschiedenen Intervallen liegen nicht vor. Dass derartige Studien grundsätzlich möglich sind, zeigt die einzige publizierte randomisierte Studie, die den Beleg der Gleichwertigkeit von Alglucerase und Imiglucerase als Ziel hatte.

Eine im Jahr 2000 publizierte, nicht randomisierte, vergleichende Studie (10 vers. 60 I.U./kg Körpergewicht alle 2 Wochen) des NIH ergab Hinweise auf einen unteren Schwellenwert von 10—15 I.U./kg Körpergewicht alle 2 Wochen für eine Wirksamkeit der Enzymsubstitutionstherapie bezogen auf die nichtskeletale Symptomatik. Die Hochdosistherapie, die ein rascheres klinisches Ansprechen zeigte, soll danach eher bei aggressiven Verläufen erwogen werden.

Das Vorliegen einer potenziell reversiblen, deutlichen Skelettmanifestation wird von vielen Autoren und in der Fachinformation als Begründung für eine initiale Hochdosistherapie mit ggf. nachfolgender Dosisreduzierung gesehen. Eine nationale und internationale Analyse der pathogenetisch entscheidenden Knochenmarksveränderungen mittels MRT ergab allerdings keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Dosis und Ansprechen der Knochenmarksveränderungen.

Risiken — ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Die Verträglichkeit ist insgesamt gut. 15% der mit Imiglucerase Behandelten entwickeln IgG-Antikörper. Bei diesen Patienten sind besondere Vorsichtsmaßnahmen zu beachten. Klinische Zeichen einer Überempfindlichkeit gegen Imiglucerase werden bei 3% beobachtet, die Behandlung muss dann ggf. aus- bzw. abgesetzt werden.

In der Schwangerschaft soll Imiglucerase nur eingesetzt werden, wenn dies unbedingt nötig ist.

Köln, den 1. Dezember 2003

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen

Der Vorsitzende

J u n g