

Arzneimittel-Richtlinien

Der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 10. April 2000 beschlossen, die Anlage 4 der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien/AMR) in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am 3. August 1998 (BAnz. S. 14 491), Anlage 4 zuletzt geändert am 16. Februar 2000 (BAnz. ...) wie folgt zu ändern bzw. zu ergänzen.

Hinweis gemäß Nr. 14 der Arzneimittelrichtlinien

Becaplermin

(z. B. Regranex[®])

☒ Indikation

Becaplermin ist zugelassen, in Verbindung mit einer "guten Wundbehandlung" die Granulation und dadurch Heilung von tiefen, neuropathischen, chronischen, diabetischen Ulcera bis zu maximal 5 cm² zu fördern. Es sollte immer mit "guter Wundbehandlung" mit initialem Debridement (um alle nekrotischen und/oder infizierten Gewebe zu entfernen), falls notwendig weiterem Debridement im Behandlungsverlauf und druckentlastenden Maßnahmen angewandt werden. Vor der Anwendung von Becaplermin sollten Wundinfektionen ausgeschlossen oder adäquat antibiotisch behandelt werden. Ebenso sollten radiologisch eine Osteomyelitis und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit mittels Prüfung der Fußpulse oder anderer Untersuchungen ausgeschlossen oder, wenn vorhanden, behandelt werden.

Becaplermin wird in ein nicht-steriles, konserviertes Gel mit der Tägersubstanz Carmellose-Natrium eingebettet. Ein Gramm enthält 100 µg Wirkstoff. Becaplermin wird einmal täglich in einer durchgehenden dünnen Schicht auf die ulcerierte Fläche aufgetragen und mit einer mit Kochsalzlösung getränkten Auflage abgedeckt im Sinne einer feuchten Wundbehandlung.

☒ Wirkungen

Becaplermin ist ein rekombinanter humaner, homodimerer thrombozytärer Wachstumsfaktor (rhPDGF-BB - Platelet-derived growth factor), der durch die Insertion des Gens für die B-Kette des humanen thrombozytären Wachstumsfaktors in den Hefepilz *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt wird. Der biologische Angriffspunkt entspricht der von endogenem PDGF; dazu gehört die Förderung der Zellrekutierung (Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen) und die Proliferation von Zellen, die an der Wundreparatur beteiligt sind.

☒ Wirksamkeit

Zum Programm der Wirksamkeitsprüfung von Becaplermin gehörten vier kontrollierte, randomisierte Studien mit insgesamt 922 erwachsenen Patienten mit diabetischen, neuropathischen Ulcera an

den unteren Extremitäten. 93 % der Patienten litten unter Fußulcera, 7 % der Ulcera waren im Bereich der Knöchel beziehungsweise der Beine lokalisiert. Die Ulcera bestanden wenigstens acht Wochen und erstreckten sich mindestens bis auf die Subkutis (Stadium III - IV gemäß der International Association of Enterostomal). Eine Ischämie wurde durch eine transkutane Sauerstoffmessung ($TcpO_2 > 30$ mmHg) ausgeschlossen ebenso wie Infektionen der Wunde bzw. Osteomyelitiden. Patienten mit malignen oder anderen wie diabetischen Erkrankungen wurden ebenso ausgeschlossen wie Patienten, die Strahlentherapie, Kortikosteroide, Immunsuppressiva oder Chemotherapeutika erhielten. Basis war eine "gute Wundbehandlung" mit initialem Debridement und, falls notwendig, weiteren im Behandlungsverlauf sowie eine Druckentlastung. Die maximal 20-wöchige Behandlung umfaßte die Applikation von Becaplermin einmal täglich und die feuchte Wundbehandlung zweimal täglich. Primärer Endpunkt der Studien war die komplette Abheilung.

Eine "Meta-Analyse" der europäischen Zulassungsbehörde EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) kommt zu dem Schluß, daß eine moderate dosisabhängige Überlegenheit von Becaplermin gegenüber der alleinigen Trägersubstanz besteht, die Konzentration von 100 µg/g heilt lediglich 10 % mehr Wunden nach 20 Wochen als die Trägersubstanz allein. Becaplermin erscheint wirksamer bei kleineren Wunden als bei größeren. Die Analyse zeigt, daß die Dauer des Ulcus eine negative Korrelation zur Heilung aufweist (länger bestehende Ulcera neigen zu einer geringeren Heilung).

Studie 90-22120-F, eine multizentrische, doppelblind Placebo-kontrollierte Studie mit 118 Patienten, die 30 µg Becaplermin, eine Konzentration, die nicht zugelassen ist (i.e. 100 µg), erhielten. Eine komplette Heilung erreichten 47,5 % unter Becaplermin + "guter Wundbehandlung" und 24,6 % unter Placebo + "guter Wundbehandlung".

Studie 92-22120-K, eine multizentrische, doppelblind Placebo-kontrollierte Studie mit 382 Patienten, die 1 : 1 : 1 (Becaplermin 100 µg + "gute Wundbehandlung" versus Becaplermin 30 µg + "gute Wundbehandlung" versus Placebo + "gute Wundbehandlung") randomisiert wurden. Eine komplette Heilung erreichten 49,6 % versus 36,4 % versus 34,6 %. Nur die zugelassene Dosis von Becaplermin erwies sich als signifikant wirksamer gegenüber Placebo.

Studie PDGF-DBFT-001, eine multizentrische kontrollierte Studie mit 172 Patienten, die die Sicherheit und den Einfluß der Trägersubstanz auf die Wundheilung evaluierte. Die Patienten wurden 1 : 2 : 2 (Becaplermin 100 µg + "gute Wundbehandlung" versus "gute Wundbehandlung" versus Trägersubstanz + "gute Wundbehandlung") randomisiert. Eine komplette Heilung erreichten 44,1 % unter Becaplermin versus 22,1 % versus 35,7 %. In dieser Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl der geheilten Patienten unter Becaplermin gegenüber der Behandlung mit der Trägersubstanz oder einer "guten Wundbehandlung".

Studie PDGF-DBFT-002, eine multizentrische, Untersucher-verblindete, kontrollierte Studie mit 250 Patienten. Eine komplette Heilung erreichten unter Becaplermin 100 µg + "guter Wundbehandlung" 35,9 % verglichen mit 32 % unter alleiniger "guter Wundbehandlung". Die Differenz war statistisch nicht signifikant.

Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Insgesamt war die Anzahl und Qualität der Nebenwirkungen vergleichbar mit denen in den Kontrollgruppen. Die häufigsten sind Infektionen, Hautulcerationen, Hautrötungen und Schmerzen. Okklusivverbände sollten mit Becaplermin nicht angewendet werden.

Becaplermin ist kontraindiziert bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels und bei bekannter Neoplasie an oder in der Nähe der Applikationsstelle. Ebenso ist Vorsicht geboten bei Patienten mit bekannten malignen Erkrankungen. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind

nicht belegt. Das Medikament sollte nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden.

☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Becaplermin ist nur zweckmäßig, wenn die Therapie diabetischer, neuropathischer Ulcera mit intensiver adäquater Wundbehandlung einschließlich ständiger Druckentlastung erfolglos geblieben ist. Die Therapie mit Becaplermin sollte durch einen Arzt (Facharzt oder Allgemeinmediziner) mit Erfahrung in der Behandlung diabetischer Wunden begonnen und überwacht werden. Sie ist nur in Kombination mit einer "guten Wundbehandlung" und unter Ausschluß einer Ischämie, Hautinfektion, Osteomyelitis, von bösartigen Tumoren und einer anderen als neuropathischen Genese angezeigt (nicht z.B. bei venösen oder arteriellen Ulcera, Dekubitalulcera, Strahlenulcera).

Wenn nach den ersten zehn Wochen einer ununterbrochenen Therapie mit Becaplermin kein bedeutsamer Heilungsfortschritt ersichtlich ist, sollte die Behandlung überprüft werden und bekannte, die Heilung beeinträchtigende Faktoren (wie Osteomyelitis, Ischämie, Infektion) sollten nochmals bewertet werden. Nur wenn bei den regelmäßig wiederkehrenden Kontrolluntersuchungen ein Heilungsfortschritt gesehen wird, sollte die Therapie bis zu einer Höchstdauer von 20 Wochen fortgesetzt werden. Becaplermin ist nicht für die Daueranwendung vorgesehen.

Zu empfehlen ist, daß die applizierte Menge überwacht wird [je cm² wird 0,25 cm Gel benötigt (Länge x Breite : 4), das Gewicht beträgt 0,25 g pro cm Länge].

☒ Kosten

15.0 Gramm Regranex[®] kosten 978,78 DM.

Stand: 22.03.2000

Trastuzumab (Herceptin®)

☒ Indikation

Trastuzumab ist in den USA (seit Herbst 1998) und in der Schweiz (seit Sommer 1999) unter dem Handelsnamen Herceptin® zugelassen zur Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, die eine Überexpression von HER2 im DAKO HercepTest™ aufweisen (sogenannter Grad + 2 oder + 3). Im Februar 1999 hat die Fa. Roche die Zulassung bei der EMEA beantragt.

Als First-line-Therapie ist Herceptin® für das metastasierende Mammakarzinom in der Kombination mit Paclitaxel (Taxol®) zugelassen.

Bei Patientinnen, die eine oder mehrere Chemotherapien erhalten haben, wird Herceptin® gemäß Zulassung im Sinne einer Second- oder Third-line-Therapie als Monotherapie eingesetzt.

Der DAKO HercepTest™, ein immunhistochemischer Test, der an entnommenem Tumorgewebe die Überexpression von HER2 semiquantitativ messen kann, ist integraler Bestandteil der Zulassung.

☒ Wirkungen

Trastuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper. Er richtet sich mit hoher Spezifität gegen den transmembranen Glykoprotein-Rezeptor p185-HER2 (Human-epidermal-growth-factor-receptor-2-Protein; HER2-neu) und soll in die Regulation des Zellzyklus eingreifen, wobei der genaue Wirkungsmechanismus auf die Tumorzelle noch nicht vollständig erforscht ist. In der Literatur werden sowohl zytotoxische (zellvernichtende) als auch zytostatische (das Zellwachstum hemmende) Effekte diskutiert.

Die Überexpression des HER-2-Rezeptors tritt bei 25 bis 30 % aller Patientinnen mit Mammakarzinom auf. Sie geht mit besonders aggressivem Tumorwachstum, einem z.T. schlechteren Ansprechen auf bestimmte Chemotherapieprotokolle (CMF) und mit einer schlechteren Prognose einher. Trotz dieser Erkenntnisse ist die Überexpression von HER2 zum gegenwärtigen Zeitpunkt (noch) nicht als Prognosefaktor allgemein etabliert.

☒ Wirksamkeit

Trastuzumab ist grundsätzlich nur wirksam bei Patientinnen mit einer nachgewiesener Überexpression von HER-2.

Die zwei klinischen Prüfungen der Phase III mit 469 beziehungsweise 222 Patientinnen, die auch zur Zulassung geführt haben, liegen zur Zeit als vollständige Publikation nicht vor. Von daher basieren alle Angaben auf Abstracts beziehungsweise Firmenaussagen.

Bei der First-line-Therapie (Kombination Herceptin/Paclitaxel) treten laut Fachinformation gegenüber des üblichen AC-Schemas (Anthracyclin/Cyclophosphamid) keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich Response- und Ein-Jahres-Überlebensraten auf. Geringfügige Unterschiede weisen lediglich „time to progression“ mit 6,7 versus 5,7 Monate und die Dauer des Ansprechens mit 8,3 zu 6,4 Monaten auf.

Als Second- beziehungsweise Third-line-Therapie ergaben sich Ansprechraten für Herceptin® von 14 % (2 % komplette Remissionen und 12 % partielle Remissionen). Komplette Remissionen wurden nur bei Patientinnen gesehen, deren Erkrankungen limitiert waren auf die Lymphknoten und die Haut. Die mittlere Response-Dauer betrug neun Monate, die mittlere Zeit bis zur Progression drei Monate und die mittlere Überlebenszeit 13 Monate.

Es besteht eine Korrelation zwischen HER2-Überexpression und Ansprechen auf die Therapie beziehungsweise Zeit bis zur Progression. Patientinnen mit DAKO HercepTest™-Stadien + 3 scheinen eher von der Therapie zu profitieren als Patientinnen der Stufe + 2.

☒ **Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Vorsicht ist geboten bei Patientinnen mit einer Überempfindlichkeit gegen andere monoklonale Antikörper sowie Patientinnen mit kardiovaskulären Erkrankungen beziehungsweise Herzinsuffizienz. Wegen erhöhter Kardiotoxizität ist auch Vorsicht geboten bei Patientinnen, die zuvor mit Anthracyclin-Chemotherapeutika behandelt worden sind.

Bei der Gabe von Trastuzumab und Paclitaxel wurden kardiale Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Vorbehandlung bei bis zu 12 % der Patienten gesehen. Die kardialen Nebenwirkungen können grundsätzlich behandelt werden (z. B. ACE-Hemmer, Diuretika), jedoch sind auch Todesfälle aufgetreten.

40 % aller Patientinnen entwickelten Fieber und Schüttelfrost unter der ersten Anwendung. Diese Symptome können mit entsprechender Prämedikation abgefangen werden. Darüber hinaus sind grippeähnliche Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Rückenschmerzen und Asthenie häufig. Weitere Nebenwirkungen sind Schlafstörungen, Durchfälle, Bauchschmerzen, Husten, Dyspnoe, Rhinitis, Schmerzen im Bereich des Tumors und andere mehr.

☒ **Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Voraussetzung für die Verordnung von Trastuzumab ist der Nachweis der Überexpression von HER-2 des Grades (+ 2) oder (+3) mittels DAKO Hercep-Test. Andere Testverfahren sind z. Z. nicht ausreichend gesichert.

Die Verordnung kann angezeigt sein bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom, die entsprechend vorbehandelt wurden. Am ehesten erfolgsversprechend ist die Behandlung von Haut- und Lymphknotenmetastasen.

Bei alleinigem Vorliegen von Hautmetastasen ist zu prüfen, ob eine chirurgische und/oder strahlentherapeutische Behandlung, auch unter Beachtung der Lebensqualität der Patientin, zweckmäßiger ist.

Für die Kombinationstherapie von Trastuzumab und Paclitaxel als First-line-Therapie liegt eine Indikation nur vor, wenn individuelle Gegebenheiten bei den Patientinnen gegen übliche Standardtherapien sprechen. Dies ist auch vor dem Hintergrund zu sehen, daß die bisherigen Daten zur Zeit lediglich eine marginale Überlegenheit der teuren Kombinationstherapie zeigen.

Trastuzumab ist z. Z. ausschließlich für die Indikation Mammakarzinom zugelassen. Klinische Studien für andere Tumorarten und -stadien laufen derzeit in den USA. Eine über die Zulassung hinausgehende

Verordnung ist deshalb nicht gerechtfertigt. Dies gilt auch für nicht von der Zulassung gedeckte Kombinationen mit anderen Zytostatika.

Kosten

Trastuzumab ist in Deutschland nicht zugelassen. Es kann im Einzelfall auf der Grundlage von § 73 (3) Arzneimittelgesetz über eine Apotheke importiert werden; nach § 84 AMG geht dabei die Produkthaftung auf den verordnenden Arzt über. Es wird in einer Initialdosis von 4 mg/kg Körpergewicht, an die sich wöchentliche Erhaltungsdosen von 2 mg/kg Körpergewicht anschließen, verabreicht.

Nach Auskunft des Arzneimittelimporteurs beträgt der Preis für 1 Amp. zu 440 mg (ausreichend für eine 3-wöchige Erhaltungsdosis bei einer 60 kg schweren Patientin) 4.200,- DM. Der aufgelöste Wirkstoff kann über 28 Tage im Kühlschrank aufbewahrt werden. Die Kombination mit Paclitaxel (175 mg/m² alle 21 Tage) verteuert die Therapie ca. auf das Doppelte. Üblicherweise erfolgt die Therapie bis zur Progression.

Stand: 22.03.2000

Die Änderung der Richtlinien tritt am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Köln, den 10. April 2000

Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen

Der Vorsitzende

Jung