

# Bekanntmachungen

## Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung

### Bekanntmachung [1499 A] des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien)

Vom 4. September 2003

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 4. September 2003 beschlossen, die Anlage 4 der Arzneimittel-Richtlinien in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am 11. August 2003 (BAnz. S. 19 919) und am 24. März 2003 (BAnz. S. 17 978), wie folgt zu ändern bzw. zu ergänzen:

#### Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien Pimecrolimus zur topischen Behandlung (z. B. Elidel®)

##### Indikation

Pimecrolimus ist zugelassen bei Patienten ab 2 Jahren mit leichtem bis mittelschwerem atopischen Ekzems zur

- Kurzzeitbehandlung von Anzeichen und Symptomen,
- intermittierenden Langzeitbehandlung, um das Auftreten von akuten Ekzemschüben zu verhindern.

Die Behandlung erfolgt zweimal täglich bis zur vollständigen Abheilung und sollte dann abgesetzt werden. Nach Unterbrechung beziehungsweise bei Langzeittherapie sollte die Behandlung beim ersten Wiederauftreten der Symptome erneut begonnen werden, um das Auftreten weiterer Krankheitsschübe zu verhindern.

Neben dem Wirkstoff sind folgende Hilfsstoffe enthalten: mittelkettige Triglyceride, (Z)-Octadec-9-en-1-ol, Propylenglycol, Stearylalkohol, Cetylalkohol, Glycerolmono/dispeisefettsäureester, Natriumcetylstearylsulfat, Benzylalkohol, Citronensäure, Natriumhydroxid und gereinigtes Wasser.

Pimecrolimus sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der topischen Behandlung des atopischen Ekzems haben.

##### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Der Einsatz als First-Line-Therapie ist unwirtschaftlich.

Angesichts des fehlenden Nachweises einer Überlegenheit gegenüber schwach wirksamen topischen Steroiden und fehlender hinreichend aussagekräftiger placebokontrollierter Studien bei Erwachsenen ist die Anwendung nur wirtschaftlich bei leichtem bis mittelschwerem atopischen Ekzem

- bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie
- bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben.

Insgesamt dürfte dies nur auf wenige Patienten zutreffen, dies gilt auch für den Einsatz als Second-Line-Behandlung.

Die bisherigen verblindeten, placebovergleichenden Studien gingen nicht über sechs Wochen hinaus, sodass eine abschließende Beurteilung der unterschiedlichen Behandlungsoptionen, insbesondere zu Langzeitnebenwirkungen, zurzeit nicht möglich ist.

Pimecrolimus ist mittelstark bis stark wirksamen Glukokortikoiden unterlegen. Ob es eine vergleichbare Wirksamkeit zu schwach wirksamen Kortikosteroiden hat, ist nicht belegt. Direkt vergleichende Untersuchungen zu schwach wirksamen Steroiden fehlen. Der Stellenwert der Behandlung mit Pimecrolimus, insbesondere im direkten Vergleich zum optimierten Einsatz von schwach wirksamen Glukokortikoiden, auch im Wechsel mit wirkstofffreien Mitteln in der erscheinungsarmen Zeit, ist unklar.

Ein kortisonsparender Effekt zu einem solchen Therapieregime ist nicht belegt.

Es fehlen zurzeit direkt vergleichende Studien zu anderen topischen Makrolidimmunsuppressiva. Aufgrund der jetzigen Datenlage wird angenommen, dass Pimecrolimus eher weniger wirksam als Tacrolimus ist.

Pimecrolimus ist nur zugelassen für Kinder ab 2 Jahren, bei jüngeren traten vermehrt Nebenwirkungen auf. Der Einsatz ist daher nicht vertretbar und somit unwirtschaftlich.

Kombinationsbehandlungen von Pimecrolimus

- mit systemischen oder wirkstoffhaltigen topischen Arzneimitteln sind nicht untersucht. Die Wirksamkeit ist nicht belegt und von daher ist der Einsatz unwirtschaftlich;
- mit gleichzeitigem Einsatz von Lichttherapien sind wegen eines nicht auszuschließenden photokanzerogenen Risikos nicht angezeigt.

##### Kosten

Es werden die Preise der Festbeträge von topischen Glukokortikosteroiden angegeben. Innerhalb der einzelnen Festbetragsgruppen variieren die Preise jedoch um bis zu 50%.

Preisvergleich (Preise in €)

Menge in Gramm	Pimecrolimus Creme 1%	topische Glukokortikosteriode schwach	Tacrolimus Creme	
			0,03%	0,1%
15	26,66	4,91		
30	49,32	8,25	49,32	53,93
60		13,89	91,49	102,90
100	155,02	20,39		

##### Wirkungen

Pimecrolimus ist ein lipophiles Macrolacatam-Derivat von Ascomycin mit antiinflammatorischen Eigenschaften. Es ist ein zellselektiver Inhibitor der Produktion und Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen. Pimecrolimus bindet mit hoher Affinität an Macrophilin-12 und inhibiert die kalziumabhängige Phosphatase Calcineurin. Als Folge wird die Synthese von inflammatorischen Zytokinen in T-Zellen blockiert. Es wurde eine Hemmung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Zytokinen aus Mastzellen nach Stimulation in vitro beobachtet. Pimecrolimus zeigt im Tiermodell an entzündeter Haut hohe antiinflammatorische Aktivität nach topischer und systemischer Anwendung. Es beeinflusst nicht die Langerhans-Zellen in der Haut von Mäusen.

Der Wirkmechanismus von Pimecrolimus ist nicht vollständig geklärt. Die klinische Bedeutung der beschriebenen Mechanismen für die Behandlung des atopischen Ekzems ist nicht bekannt.

#### **Wirksamkeit**

Es wurden drei placebokontrollierte Hauptstudien zum Beleg der Wirksamkeit durchgeführt, die alle über sechs Wochen eine Doppelblindphase enthielten und eine sich anschließende 20-wöchige Phase, in der offen behandelt wurde. Endpunkt aller drei Studien war die Gesamtbewertung durch den Prüfarzt (IGA = Investigator Global Assessment) nach sechs Wochen. In allen Studien wurde Pimecrolimus 1% zweimal täglich gegen die Cremegrundlage getestet. Es erfolgte jeweils eine 2:1-Randomisierung.

In zwei Studien wurden Patienten in identischen Designs im Alter von 2 bis 17 Jahren behandelt. Der primäre Endpunkt zeigte eine statistisch-signifikante Überlegenheit gegenüber Cremegrundlage an dem prädefinierten Endpunkt in einer Studie, während dies in der anderen Studie nicht erreicht wurde. Die kombinierte Auswertung, die auch publiziert wurde, zeigt eine signifikante Überlegenheit von Pimecrolimus gegenüber Placebo.

Die dritte Studie wurde in fast identischem Design bei Kindern im Alter von 3 bis 21 Monaten durchgeführt. Auch hier zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der Cremegrundlage. Allerdings näherte sich der Anteil der Kleinkinder, die in der Verumgruppe in der Doppelblindphase unter Nebenwirkungen litten, dem Niveau statistisch signifikant ( $p=0,052$ ). In der sich anschließenden offenen Phase blieb die Rate der Nebenwirkungen unter Pimecrolimus 1% weitgehend konstant (79,5%), während die Kinder, die von Cremegrundlage auf Pimecrolimus umgestellt wurden, eine deutliche Zunahme an Nebenwirkungen erlitten. Signifikant häufiger waren Fieber (31,7% versus 12,7%), Durchfall (8,1% versus 0%) und Otitis media (4,1% versus 0%). Gehäuft traten auch Infektionen des oberen Respirationstraktes auf (Differenz 9,3%), Nasopharynx-Infektionen (6,7%), Gastroenteritis (4,1%) etc. Beispielfähig kann hier die Inzidenz der Otitis media aufgeführt werden. Während der Doppelblindphase lag sie bei 0% in der Gruppe der Kinder, die mit Cremegrundlage behandelt wurden. Nach Umstellung auf Pimecrolimus in der offenen Phase stieg sie auf 7,1% an. In der Behandlungsgruppe, die durchgängig mit Pimecrolimus behandelt wurde, stieg sie von 4,1% auf 9,4%, sodass angenommen werden kann, dass das Risiko mit der Dauer der Behandlung ansteigt.

Die gepoolte Analyse aller drei Studien erreichte statistische Überlegenheit am 43. Tag ( $p<0,001$ ), als 160 Patienten (41%) der mit Pimecrolimus behandelten Patienten erfolgreich behandelt waren im Vergleich zu lediglich 40 (20,1%) der mit Placebo behandelten.

Die drei Hauptstudien wurden einer gemeinsamen Subgruppenanalyse unterzogen. Hierbei zeigte sich eine Überlegenheit von Pimecrolimus 1% in allen Subgruppen bis auf einen TBSA von >60% (total body surface area).

Eine vergleichbare placebokontrollierte Studie wurde bei Erwachsenen nicht durchgeführt.

In einer sechsarmigen Studie an Erwachsenen wurden vier Wirkstärken Pimecrolimus versus Cremegrundlage versus ein stark wirksames Kortikosteroid (0,1% Betamethasonvalerat) an 260 Patienten über drei Wochen geprüft. Betamethason war in dieser Dosisfindungsstudie wirksamer als Pimecrolimus.

In einer doppelblind randomisierten, 12-monatigen Studie an Erwachsenen wurde bei 658 Patienten Pimecrolimus im Vergleich zu einem mittelstark wirksamen Kortikosteroid (Triamcinolonacetat 0,1%) beziehungsweise für Gesicht, Nacken und intertriginöse Areale mit einem schwach wirksamen Kortikosteroid (Hydrocortisonacetat 1%) verglichen. In dieser multizentrischen Studie mit 1:1-Randomisierung war zu allen Beobachtungszeitpunkten das Kortikosteroid statistisch signifikant Pimecrolimus überlegen. Entsprechend unterbrachen Patienten unter Kortikosteroiden deutlich seltener die Therapie als unter Pimecrolimus (8,2% versus 36,3%).

Zudem sprachen die Patienten, die mit topischen Kortikosteroiden behandelt wurden, deutlich schneller auf die Therapie an.

In einer randomisierten und multizentrischen, doppelblind placebokontrollierten (Cremegrundlage) Studie mit einer Randomisierung von 2:1 wurde in beiden Therapiearmen beim Schub die Studienmedikation zusammen mit blinden Emollientien verabreicht. Bei einem Schub wurde mit Kortikosteroiden behandelt. Im Anschluss daran wurde wiederum über sieben Tage mit Pimecrolimus beziehungsweise Placebo therapiert. Primärer Endpunkt der Studie war die Schubrate nach sechs Monaten (Schub wurde definiert als IGA von 4 oder 5 sowie einer Second-Line-Kortikoid-Therapie innerhalb von drei Tagen nach klinischer Visite). Die Studie wurde über insgesamt 12 Monate fortgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren. Die Anzahl der Patienten, die keinerlei Schübe erlitten, war nach sechs Monaten fast doppelt so hoch wie in der placebokontrollierten Gruppe (61% versus 34,2%). Dies veränderte sich nicht wesentlich nach 12 Monaten (50,8% versus 28,3%). Die Anzahl der Patienten, die Schübe erlitten, unterschied sich in den zwei Armen nach sechs Monaten nicht wesentlich, einen Schub erlitten in beiden Armen 10,1% der Patienten, zwei Schübe unter Pimecrolimus 2,5% und unter Placebo 5,1% und mehr als zwei Schübe 1,9% beziehungsweise 2,5%. Die Aussagekraft der Studie wird eingeschränkt dadurch, dass schwach, mittelstark und stark wirksame Glukokortikosteroide eingesetzt wurden und häufig das Protokoll verletzt wurde, insgesamt 53,6% Protokollverletzungen in der Gruppe, die Pimecrolimus erhielten, und 58,6% der Patienten, die Placebo erhielten. Ganz wesentlicher Mangel der Studie ist der verpflichtende Gebrauch von Pimecrolimus oder Placebo über sieben Tage nach der Behandlung des Schubs mit topischen Kortikosteroiden, der dazu führt, dass die mit Pimecrolimus behandelte Gruppe insgesamt sieben Tage länger eine aktive Arzneimitteltherapie im Vergleich zu Placebo erhält. Unter diesen Aspekten ist die Studie nicht in der Lage, für sich in Anspruch zu nehmen, nachweisen zu können, dass Pimecrolimus die Anzahl der Schübe bei atopischer Dermatitis im Vergleich zur „Standardbehandlung“ zu vermindern oder insbesondere auch eine Reduktion des Gebrauchs von topischen Kortikosteroiden zu induzieren vermag. Im Studiendesign vergleichbare Studien wurden bei Kindern im Alter von 3 bis 23 Monaten und Erwachsenen durchgeführt. Auf sie trifft die gleiche Kritik zu.

#### **Risiken — ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen waren Reaktionen am Anwendungsort, die von zirka 19% der mit Elidel® behandelten Patienten und von zirka 16% der Patienten der Kontrollgruppe berichtet wurden. Diese Reaktionen traten vor allem zu Beginn der Behandlung auf, sie waren schwach bis mäßig stark und von kurzer Dauer.

In klinischen Untersuchungen kam es in 0,9% zu Lymphadenopathien. In der Mehrzahl waren sie auf Infektionen zurückzuführen, die unter einer angemessenen Antibiotikabehandlung abklangen. Patienten, die eine Lymphadenopathie entwickeln, sollten

überwacht werden, um sicherzustellen, dass die Lymphadenopathie abklingt. Die Ätiologie ist zu klären. Kann die Krankheitsursache nicht eindeutig ermittelt werden oder liegt eine akute infektiöse Mononukleose vor, so ist die Unterbrechung der Behandlung mit Pimecrolimus in Erwägung zu ziehen.

Bei Patienten mit ausgedehnter atopischer Dermatitis wird empfohlen, Impfungen während behandlungsfreier Intervalle durchzuführen. Pimecrolimus sollte nicht gleichzeitig mit topischen Kortikosteroiden oder anderen topischen antiinflammatorischen Produkten appliziert werden. Es gibt keine Erfahrungen zur gleichzeitigen Anwendung von immunosuppressiven Therapien bei atopischem Ekzem, wie Azathioprin oder Ciclosporin.

Gemäß US-amerikanischer Fachinformation zeigte sich in Photokanzerogenitätsstudien beim Tier eine Verkürzung der Zeitspanne bis zum Auftreten von Tumorformationen durch die Cremegrundlage. Da die Relevanz dieser Daten für den Menschen nicht bekannt ist, sollten während der Behandlung mit Pimecrolimus-Creme ausgedehnte Bestrahlungen der Haut mit ultravioletter Licht, wie beispielsweise in Solarien, oder die Therapie mit PUVA, UVA oder UVB vermieden werden. Der Arzt sollte die Patienten auf angemessene Sonnenschutzmaßnahmen hinweisen, wie eine Minimierung der Aufenthaltszeit in der Sonne, Benutzung von Sonnenschutzprodukten und Bedeckung der Haut mit entsprechender Kleidung.

Bei Kindern unter zwei Jahren traten, wie dargestellt, vermehrt Nebenwirkungen auf. Die Anwendung von Pimecrolimus bei Kindern unter 2 Jahren wird nicht empfohlen.

Eine Behandlung mit Pimecrolimus kann mit einem erhöhten Risiko für eine Herpes-simplex-Infektion oder Eczema herpeticum einhergehen (erkennbar an einer schnellen Ausbreitung von bläschenartigen und erosiven Läsionen). Bei Vorhandensein einer Herpes-simplex-Infektion sollte an der betroffenen Stelle die Behandlung nicht fortgesetzt werden, bis die virale Infektion abgeklungen ist. Obwohl bei Patienten, die mit Pimecrolimus behandelt wurden, bakterielle Autoinfektionen seltener waren als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, kann bei Patienten mit schwerem atopischem Ekzem das Risiko für bakterielle Hautinfektionen (Impetigo) während der Behandlung mit Elidel® erhöht sein. Pimecrolimus darf nicht auf Bereiche aufgetragen werden, die von akuten viralen Hautinfektionen betroffen sind (Herpes simplex, Windpocken).

Die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Patienten mit genetisch bedingten Schädigungen der Epidermisschranke (z. B. Netherton-Syndrom) und generalisierter Erythrodermie wird nicht empfohlen. Kontakt mit Augen und Schleimhäuten ist zu vermeiden, das Gleiche gilt für Okklusionsverbände.

Der Beschluss tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 4. September 2003

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen

Der Vorsitzende

J u n g