

## Arzneimittel-Richtlinien

Der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 1999 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 22. Februar 1999 (BAnz. S. 7 813) wie folgt zu ändern bzw. zu ergänzen:

### 1. **Etanercept** (z.B. Enbrel®)

#### **Indikation**

Etanercept wurde am 2. November 1998 unter dem Handelsnamen Enbrel® in den USA zugelassen zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die zuvor unzureichend auf eine oder mehrere Basistherapien angesprochen haben. Etanercept kann zur Behandlung erwachsener Patienten sowohl als Monotherapie wie auch in Kombination mit Methothrexat eingesetzt werden. Zwischenzeitlich wurde für die USA die Zulassung auf die Behandlung der therapieresistenten juvenilen rheumatoiden Arthritis erweitert.

Die Markteinführung in Deutschland wird für März 2000 erwartet.

#### **Wirkungen**

Tumornekrosefaktor (TNF) alpha und beta sowie Interleukin 1 sind Zytokine, die als wichtige proinflammatorische Faktoren in der Entzündungskaskade der rheumatoiden Arthritis wirken. Das rekombinant hergestellte Fusionsprotein Etanercept ist ein kompetitiver Inhibitor der Bindung von TNF an seine Zelloberflächen-TNF-Rezeptoren und hemmt dadurch die biologische Aktivität von TNF.

#### **Wirksamkeit**

Etanercept wurde in mehreren klinischen Phase II und Phase III Studien an erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis allein oder in Kombination mit Methothrexat erprobt. Gegenüber Plazebo zeigte sich eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der Entzündungsaktivität und der Funktionseinschränkungen.

Die Wirksamkeit der Therapie zeigte sich nach ein bis zwei Wochen und war dosisabhängig. Nach Absetzen der Therapie kam es überwiegend innerhalb von 4 Wochen zu einem Wiederaufflammen der Symptome.

Unter der Kombinationsbehandlung mit Etanercept und Methotrexat konnte eine klinische Besserung auch bei Patienten erreicht werden, die zuvor auf Methotrexat allein nicht oder unzureichend angesprochen hatten.

Es liegen bisher keine Erfahrungen zur Langzeitbehandlung über mehr als 36 Monate vor. Weiterhin ist offen, ob es sich ausschließlich um eine kurzfristige symptomatische Therapie handelt oder ob Etanercept den natürlichen Krankheitsverlauf mit Destruktion der Gelenke aufhalten kann.

Die amerikanische Zulassungsbehörde hat dem Hersteller zur Auflage gemacht, langfristig angelegte Phase IV Studien mit Etanercept in verschiedenen Dosierungen und in Kombination mit anderen Basistherapeutika sowie zur Pharmakokinetik zur einmaligen und bei chronischer Verabreichung durchzuführen, um zusätzliche Daten zur Sicherheit und Pharmakokinetik zu generieren.

#### **Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Als häufigste Nebenwirkung sind Reaktionen an der Einstichstelle beschrieben, die bei 37% der erwachsenen Patienten vorkommen. Weitere Nebenwirkungen sind u.a. Kopfschmerzen, Müdigkeit, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Obstipation und Hautrötungen.

Infektionen des oberen Respirationstraktes und Sinusitis wurden bei 29 % der erwachsenen Patienten (Placebo = 16 %) beobachtet. Auch andere Infektionen traten auf. Dies ist möglicherweise dadurch begründet, daß Etanercept in das komplizierte Zusammenwirken der Zytokine eingreift, denen eine spezifische biologische Rolle bei der Immunabwehr von Infektionen und Tumoren zukommt. Besondere Vorsicht ist daher bei Personen mit wiederkehrenden Infektionen in der Vorgeschichte oder mit erhöhtem Infektionsrisiko (z.B. Diabetes mellitus) geboten. Patienten mit aktiven Infektionen sollten deshalb Etanercept nicht erhalten. Die Anwendung muß abgebrochen werden, wenn der Patient eine schwere Infektion entwickelt oder die Gefahr einer Sepsis besteht.

Malignome wurden bei 7 von 745 der erwachsenen Patienten während der Behandlung mit Etanercept festgestellt. Dies entspricht der zu erwartenden Anzahl der Neuerkrankungen in der Normalbevölkerung. Eine Antikörperbildung gegen Etanercept wurde bei 1 % der Behandelten beobachtet. Während der Schwangerschaft wird empfohlen, möglichst auf das Präparat zu verzichten. Es ist nicht bekannt, ob Etanercept in die Muttermilch übergeht.

Etanercept kann zusammen mit Methothrexat verabreicht werden. Wechselwirkungen mit anderen immunsuppressiv wirksamen Antirheumatika sind nicht bekannt. Gezielte Studien hierzu sind bisher nicht abgeschlossen. In klinischen Studien wurden keine Wechselwirkungen mit Glucocorticoiden, Salizylaten, nicht-steroidalen Antirheumatika, Analgetika oder Methotrexat beobachtet.

**☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Voraussetzung für den Einsatz von Etanercept als Behandlungsalternative ist das Versagen aller im individuellen therapeutischen Verlauf angemessenen Basismedikationen. Die Erfahrungen mit dem Präparat sind noch begrenzt. Aufgrund der Zytokinhemmung können Langzeitwirkungen bzw. Nebenwirkungen noch nicht abgeschätzt werden. Es ist zu empfehlen, vor Verordnung von Etanercept unter Einbeziehung rheumatologischen Sachverständes eine strukturierte Zweitmeinung (z. B. Clearingstelle bei der KV) einzuholen.

**☒ Kosten**

Empfohlen wird eine Dosierung von 25 mg subkutan zwei mal pro Woche. Da Etanercept derzeit in Deutschland keine Zulassung besitzt, kann das Präparat auf der Grundlage des Arzneimittelgesetzes (§ 73) im Einzelfall importiert werden. Die Packung mit 4 Ampullen a 25 mg kostet nach Auskunft verschiedener Importeure zwischen 1.567,20 DM und 1.784,71 DM. Damit liegen die Jahrestherapiekosten (24 Packungen) zwischen ca. 37.600,00 DM und 43.000,00 DM pro Patient (ohne Zuzahlung und Apothekenrabatt).

**Bearbeitungsstand: 26.11.99**

Beschluss wurde aufgegeben

## 2. Repaglinid (z.B. Novonorm®)

### ☒ Indikation

Repaglinid ist ein Antidiabetikum aus der Gruppe der Meglitinide, das in Deutschland seit Oktober 1998 unter dem Handelsnamen Novonorm® im Handel ist. Es ist zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ II, wenn sich mit Diät, körperlicher Aktivität und Gewichtsreduktion keine therapeutisch ausreichenden Blutzuckerwerte einstellen lassen. Es kann auch mit Metformin kombiniert werden, sofern die alleinige Gabe von Metformin keine zufriedenstellende Blutzuckereinstellung bewirkt. Die Dosierung von Metformin wird dabei unverändert fortgeführt und Repaglinid gleichzeitig verabreicht. Vollständig publizierte Daten zur Kombinationstherapie mit anderen Insulin-Sekretagoga und Acarbose wie auch zur Kombinationstherapie mit Insulin oder Thiazolidendionen liegen z. Zt. nicht vor.

### ☒ Wirkungen

Bei Repaglinid handelt sich um ein Derivat der Benzoesäure. Wie bei Glibenclamid kommt es durch die Blockierung der ATP-abhängigen Kaliumkanäle der Betazellen zu einer Depolarisation der Betazellmembran. Es folgt eine Öffnung der Calciumkanäle, die die Insulinsekretion zur Folge hat. Der Einsatz von Repaglinid setzt funktionierende Betazellen in der Bauchspeicheldrüse voraus. Die Stimulierung der Insulinausschüttung scheint vom Glukosespiegel abhängig zu sein. Repaglinid soll vor den Mahlzeiten eingenommen werden und entfaltet innerhalb von 30 Minuten eine blutzuckersenkende Wirkung.

### ☒ Wirksamkeit

Das beste Ansprechen zeigte sich von der Umstellung von alleiniger diätetischer Behandlung auf Repaglinid, während das Umsetzen von anderen oralen Antidiabetika zu einer Erhöhung des HbA1c führte. Auf Grund der momentanen Studienlage sind eindeutig belegbare therapeutische Vorteile gegenüber schon länger eingeführten vergleichbaren Stoffen (z. B. Glibenclamid) nicht erkennbar.

### ☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Unerwünschte Wirkungen:

In klinischen Studien wurden gastrointestinale Beschwerden, wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe und Obstipation beobachtet. In einzelnen Fällen kam es während der Behandlung mit Repaglinid zu einem Anstieg der Leberenzymwerte. Die meisten Fälle waren leicht und vorübergehend. Bei sehr wenigen Patienten musste die Therapie auf Grund des Leberenzymanstieges abgesetzt werden. Die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse war unter der Therapie gegenüber Glibenclamid erhöht. Dies wird von den nationalen Zulassungsbehörden unterschiedlich

interpretiert. Ein niedrigeres Risiko der Hypoglykämie durch Repaglinid ist bisher klinisch nicht belegt, dagegen führt die Kombinationsbehandlung mit Metformin zu einem erhöhten Hypoglykämierisiko. Es gibt bisher keine ausreichenden Erfahrungen bei Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz. Klinische Studien mit Kindern < 18 Jahre oder mit Patienten > 75 Jahre wurden nicht durchgeführt.

Kontraindiziert ist Repaglinid bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Repaglinid
- insulinabhängigem Diabetes Typ 1
- diabetischer Ketoazidose
- Schwangerschaft und Stillzeit
- schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
- Kindern unter 12 Jahren
- gleichzeitiger Einnahme von Substanzen, die CYP3A4 hemmen oder induzieren, wie Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Fluconazol, Mibefradil, Rifampicin, Phenytoin.

Darüber hinaus kann die hypoglykämische Wirkung verstärkt werden durch Monoaminoxidase-Hemmer, nicht-selektive Betarezeptorenblocker, ACE-Hemmer, Salicylate, NSAIDS, Octreotide, Alkohol und Anabolika, während die hypoglykämische Wirkung vermindert wird durch orale Kontrazeptiva, Thiazide, Kortikoide, Danazol, Schilddrüsenhormone und Sympathomimetika.

#### ☒ **Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Im Vergleich zu Glibenclamid, das seit langem patentfrei ist und von zahlreichen Herstellern angeboten wird, verursacht Repaglinid im direkten Vergleich die 5 bis 10-fachen Therapiekosten. Vor diesem Hintergrund ist in jedem Fall eine individuelle Kosten-Nutzen-Analyse angezeigt. (7mg Glibenclamid - 3 mg Repaglinid).

#### ☒ **Kosten**

	<b>0,5 mg</b>		<b>1 mg</b>		<b>2 mg</b>
30 St.	24,28 DM	30 St.	27,41 DM	30 St.	34,25 DM
120 St.	82,21 DM	120 St.	94,54 DM	120 St.	117,28 DM

**Bearbeitungsstand: 26.11.99**

### 3. Leflunomid (z. B. Arava®)

#### ☒ Indikation

Leflunomid (Arava®) ist in Deutschland zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (Alter der Patienten > 18 Jahre) seit November 1999 im Handel. Es wurde in 3 Wirkstärken (10 mg/20 mg/100 mg) eingeführt.

#### ☒ Wirkungen

Leflunomid ist eine zu den Isoxazolen gehörende "immunmodulierende" Substanz. Es hemmt die Proliferation und Funktion von aktivierten ("Autoimmun"-) Lymphozyten durch Beeinträchtigung der de-novo-Synthese von Pyrimidin resp. Nukleinsäuren. Der Engpass bei der Nukleinsäuresynthese lässt aktivierte Lymphozyten im Ruhestand der G1-Phase des Zellzyklus verharren. Leflunomid hemmt auch zelluläre Rezeptoren mit Tyrosinkinase-Funktion und damit die intrazelluläre Signalübermittlung. Hierauf ist vermutlich die Hemmung der Leukozytenadhäsion an das Gefäßendothel zurückzuführen.

#### ☒ Wirksamkeit

Die Wirksamkeit gegenüber Placebo konnte in mehreren randomisierten, doppelblinden Multizenter-Studien der Phase III bestätigt werden. Der Vergleich mit Sulfasalazin erbrachte bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbare Ergebnisse. Bei der gleichzeitigen Gabe von Methotrexat mit Folsäure fand sich eine vergleichbare Wirksamkeit, während Methotrexat alleine sich als weniger effektiv erwies. Die therapeutische Wirkung ist normalerweise nach 4-6 Wochen zu erwarten. Wirksamkeit und Nebenwirkungen sind dosisabhängig.

#### ☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Unerwünschte Wirkungen:

In klinischen Studien wurden gastrointestinale Beschwerden, wie Durchfall, Übelkeit und Erbrechen beobachtet. Weiter kam es u. a. zu reversiblen Haarausfall, Exanthembildung, Juckreiz, Magen- bzw. Bauchschmerzen und Dyspepsie. Der Anstieg der Leberenzymwerte bildete sich nach Dosisreduzierung oder Absetzen der Behandlung zurück. Die Kombinationstherapie von Leflunomid mit anderen Basistherapeutika wird mangels ausreichender Erfahrung und Studienergebnissen nicht empfohlen. Darüber hinaus kann die Wirkung von Leflunomid verstärkt werden durch Rifampicin und Cimetidin.

Kontraindiziert ist Leflunomid u. a. bei:

- schweren unkontrollierbaren Infekten
- Leberfunktionsstörungen
- mittelschwere bis schwere Niereninsuffizienz

- Patienten mit schweren Immundefekten oder schweren Knochenmarkfunktionsstörungen
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Patienten unter 18 Jahren
- bekannter Überempfindlichkeit gegen Leflunomid

### ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Es hat sich keine eindeutige Überlegenheit gegenüber den bisher auf dem Markt befindlichen Basistherapeutika gezeigt. Voraussetzung für den Einsatz von Leflunomid ist daher das Versagen der bisherigen Therapien, zumal noch keine Langzeiterfahrungen mit dem Wirkstoff vorliegen und die Risiken nicht unerheblich sind. Vor diesem Hintergrund ist eine individuelle Kosten-Nutzen-Analyse angezeigt.

### ☒ Kosten

Jahreskosten für Arava®

10 mg/d	Arava®	1890,- DM
20 mg/d	Arava®	2680,- DM

Dem stehen folgende Jahreskosten für z. Zt. in Deutschland im Handel befindliche verordnungsstarke Basistherapeutika gegenüber.

Beispiele für Methotrexat (MTX) mit und ohne Folsäure

Dosierung MTX/ Woche	Arzneimittelname	Kosten für Methotrexat ca.	Dosierung Folsäure/ Woche	Arzneimittelname	Gesamtkosten Methotrexat und Folsäure ca.
7,5 mg	Lantarel®	DM 185,-	5mg	Folsan®	DM 225,-
				Rubiefol®	DM 207,-
	Metex®	DM 170,-		Folsan®	DM 210,-
				Rubiefol®	DM 192,-
15 mg	Lantarel®	DM 370,-	10mg	Folsan®	DM 423,-
				Rubiefol®	DM 401,50
	Metex®	DM 340,-		Folsan®	DM 393,-
				Rubiefol®	DM 371,50

Beispiele für Sulfasalazin

2,0 g/Tag	Sulfasalazin-Heyl®	ca. DM 855,-
	Pleon RA®	ca. DM 950,-
	Azulfidine RA®	ca. DM 1075,-

**Bearbeitungsstand: 26.11.1999**

#### 4. Glatirameracetat (Synonyme: Copolymer 1, COP-1) (z. B. Copaxone®)

##### ☒ Indikation

Im Dezember 1996 wurde Copolymer 1 in den USA durch die Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung von Patienten mit schubförmiger remittierender Multiple Sklerose zugelassen. Mit einer Zulassung im dezentralen EU-Verfahren wird im Laufe des Jahres 2000 gerechnet.

Das Präparat wird derzeit umfangreich nach § 73 (3) AMG nach Deutschland importiert (600 Patienten, zzgl. 450 Patienten zu Lasten des Sponsors in Studien).

##### ☒ Wirkung

Glatirameracetat (früher: Copolymer 1) ist ein Polypeptid, das Ende der 60er Jahre entwickelt wurde, um die antigenen Eigenschaften von Myelin-basischem Protein (MBP) zu simulieren. Die Substanz wird synthetisiert durch die Polymerisation der vier wichtigsten Aminosäuren des MBP (Myelin, L-Alanin, L-Glutaminsäure, L-Lysin und L-Tyrosin). Der Name Glatirameracetat leitet sich aus den Anfangsbuchstaben der Aminosäuren ab.

Der Wirkmechanismus von Glatirameracetat ist bislang noch nicht eindeutig geklärt. Diskutiert werden:

- Unterdrückung der MBP-spezifischen T-Zellaktivierung
- Induktion regulatorisch wirkender T-Suppressorzellen, die die MBP-vermittelte T-Zell-Aktivierung unterdrücken
- Wiederherstellung einer gestörten Th1 / Th2-Zytokin-Balance.  
Der Substanz werden somit verschiedene immunmodulierende Eigenschaften zugeschrieben.

##### ☒ Wirksamkeit

Ab 1977 wurden einige wenige offene Studien mit Copolymer 1 durchgeführt. Aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen erhielt man Hinweise zur Dosis, Verträglichkeit und zur Wirkung. Die in den folgenden Jahren durchgeführten randomisierten und multizentrischen Studien wurden von Arbeitsgruppen um Bornstein bzw. Johnson koordiniert und publiziert.

In einer 1987 im New England Journal of Medicine publizierten Untersuchung waren 50 Patienten mit einer schubförmigen verlaufenden Multiplen Sklerose in doppelblinder, randomisierter Anordnung entweder mit 20 mg/Tag Copolymer 1 subkutan oder mit Plazebo behandelt worden. Nach zwei Jahren hatte die Verum-Gruppe im Durchschnitt jährlich 0,32 Schübe, die Plazebogruppe 1,35. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant. In einer weiteren Plazebo-kontrollierten Untersuchung an 106 Patienten mit chronisch progressiver Multipler Sklerose fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Progressionsrate zwischen der mit Verum und der mit Plazebo behandelten Patientengruppe (Neurology 1991).



In einer auf zwei Jahre angelegten multizentrischen, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Phase-III-Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Copolymer an 251 Patienten untersucht, die sich täglich subcutan entweder 20 mg der Substanz (n = 125) oder Plazebo (n = 126) injizierten. Der primäre Endpunkt war die Schubfrequenz im Behandlungszeitraum. In der Verum-Gruppe betrug die mittlere jährliche Schubrate 0,59, in der Plazebogruppe 0,84, die Unterschiede waren statistisch signifikant. Die Behandlung selbst hatte keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Gehfähigkeit oder die dauerhafte Progression der Erkrankung. Dies wurde darauf zurückgeführt, daß die Einschlusskriterien auf Patienten in einem relativ frühen Krankheitsstadium beschränkt waren. Die Ergebnisse wurden 1995 in Neurology publiziert. In einem weiteren Schritt wurde die Studie um 1 bis 11 Monate verlängert (im Mittel 5.2 Monate in der Verum- und 5.9 Monate in der Plazebo-Gruppe). Die Studienbedingungen der 24-monatigen Primärstudie blieben während dieser Zeit unverändert. Die Schubfrequenz über dem gesamten Verlauf der Doppelblind-Studie lag bei 1.34 für die mit Copolymer 1 behandelten Patienten und bei 1.98 für diejenigen, die Plazebo erhalten hatten. An kleinen Patientengruppen wurden MRT-Verlaufskontrollen durchgeführt. Zusammenfassend zeigte sich eine Tendenz von weniger aktiven Läsionen im Gehirn (nachgewiesen mit Gadolinium) bei den mit Copolymer 1 behandelten Patienten.

Kontrollierte Untersuchungen, in denen Copolymer 1 mit Interferon (-1b oder -1a) bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungen verglichen wurden, wurden bisher nicht nachvollziehbar publiziert. Die bislang publizierten Studienergebnisse belegen nicht, daß die Behandlung mit Copolymer 1 auf Dauer die Progression der Multiplen Sklerose und/oder den endgültigen Behinderungsgrad positiv beeinflusst. Es fehlen weiterhin überzeugende kernspintomographische Untersuchungen zur Reduktion von aktiven Läsionen im Gehirn. Ungeklärt sind auch die augenfälligen Unterschiede in der Reduktion der Schübe pro Jahr in den Studien von Bornstein und von Johnson.

#### **☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

*Unerwünschte Wirkungen:* Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle mit Indurationen, Schmerz, Juckreiz und Ausbildung von Erythemen. Ca. 16% der Patienten berichteten über eine vorübergehende, selbstlimitierte, systemische Reaktion mit Vasodilatation und Spannungsgefühl im Brustraum mit Herzklopfen, Angstgefühl und/oder Dyspnoe. Diese Nebenwirkung begann innerhalb von Minuten nach der Injektion und dauerte bis zu 30 Minuten. Hämatologische Veränderungen oder Zeichen einer Lebertoxizität wurden nicht beobachtet.

*Kontraindiziert* ist Glatirameracetat bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Glatirameracetat oder Mannitol. Ob Glatirameracetat auch in der Schwangerschaft unbedenklich eingenommen werden kann und ob es mit der Brustmilch ausgeschieden wird, ist nicht bekannt.

Depressionen und grippeähnliche Symptome, die unter der Behandlung mit  $\beta$ -Interferonen auftreten können, wurden unter der Behandlung mit Glatirameracetat nicht häufiger beobachtet als unter Plazebo. Eine Antikörperbildung dürfte für die Behandlung ohne Bedeutung sein.

### ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Therapie der Wahl bei behandlungsbedürftigen Schüben sind Kortikosteroide. Zur Langzeitbehandlung mit dem Ziel der Rezidiv-Prophylaxe und Verlangsamung der Progression der Erkrankung können bei gefährigten Patienten mit mindestens zwei Schüben pro Jahr die in Deutschland zugelassenen  $\beta$ -Interferone (Avonex<sup>®</sup> oder Rebif<sup>®</sup> als Interferon  $\beta$ -1a oder Betaferon<sup>®</sup> als Interferon  $\beta$ -1b) in der vertragsärztlichen Versorgung verordnet werden. Azathioprin wird im Rahmen von Heilversuchen ebenfalls zur Langzeit-Schubprophylaxe eingesetzt. Ein entsprechender Antrag auf Erweiterung der Zulassung wurde von einem Hersteller angekündigt.

Ausgehend von der klinischen Wirksamkeit sowie von der guten Verträglichkeit stellt Glatirameracetat beim derzeitigen Zulassungsstatus eine Behandlungsalternative der schubförmigen Multiplen Sklerose dar bei

1. Versagen der Therapie mit für die Indikation zugelassenen Arzneimitteln,
2. starken Nebenwirkungen unter der Behandlung mit  $\beta$ -Interferonen,
3. Kontraindikationen gegen eine Behandlung mit  $\beta$ -Interferonen.

Die Patienten sollten eine schubförmig verlaufende MS aufweisen, gefährigt und älter als 18 Jahre sein. Da bislang keine Erfahrungen über einen Behandlungszeitraum von mehr als 2 1/2 Jahren vorliegen, sollte die Behandlung von einem Neurologen durchgeführt und nach 2 Jahren überprüft werden. Die Indikation zur Weiterbehandlung sollte dabei von objektivierbaren klinischen Kriterien abhängig gemacht werden.

### ☒ Kosten

Glatirameracetat wird täglich in der Dosis 20 mg subkutan injiziert.

Der Apothekeneinkaufspreis beträgt in Deutschland in der Regel DM 1550,00. Hieraus resultiert ein Abgabepreis von ca. DM 2.214,82 DM für die Monatspackung entsprechend einem Abgabepreis von 26.577,84 DM /Jahr (jeweils ohne variable Beschaffungskosten für den Import!). Für Deutschland ist der Preis nach Markteinführung noch offen.

Zum Vergleich:

Interferon $\beta$ -1a - Avonex <sup>®</sup>	6	Mio. I.E. 1x pro Woche	28.955,81 DM/Jahr
		i.m.	
Interferon $\beta$ -1a - Rebif <sup>®</sup>	6	Mio. I.E. 3x pro Woche	31.698,55 DM/Jahr
		s.c.	
Interferon $\beta$ -1b - Betaferon <sup>®</sup>	9,6	Mio. I.E. jeden 2.Tag	28.933,31 DM/Jahr
		s.c.	

☒ Bearbeitungsstand: 26.11.99

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

Bonn, den 10. Dezember 1999

**Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen**

**Der Vorsitzende**

**Jung**

Beschluss wurde aufgehoben