

Bekanntmachungen

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Leflunomid

[1163 A]

Vom 16. August 2007

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. August 2007 beschlossen, die Anlage 4 der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am 16. August 2007 (BAnz. S. 7842), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage 4 nach Nummer 14 der Arzneimittel-Richtlinie wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

Wirkstoff: Leflunomid (Arava®)

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Rheumatoide Arthritis

Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) sollten möglichst frühzeitig mit Basistherapeutika (Basistherapeutikum = Disease Modifying Antirheumatic Drug = DMARD) behandelt werden, um die Entwicklung von Funktionseinschränkungen zu vermeiden.

Ein engmaschiges Monitoring der Krankheitsaktivität unter Therapie mit DMARDs ist wichtig für die Prognose der Erkrankung. Ein unzureichendes Ansprechen sollte umgehend zu Therapie-Modifikationen führen.

Bei früher RA sind Methotrexat (MTX) und Sulfasalazin (SSZ) sowohl hinsichtlich ihres Effektivitäts- und Toxizitätsprofils als auch unter wirtschaftlichem Aspekt DMARDs der ersten Wahl. Chloroquin, Auranofin und Hydroxychloroquin werden bei früher RA als schwächer wirksam eingeschätzt als MTX, SSZ, parenterales Gold, Ciclosporin und Penicillamin.

Leflunomid ist dagegen bisher nicht untersucht bei Patienten im frühen Stadium der RA.

In fortgeschritteneren Krankheitsstadien hat sich Leflunomid als ähnlich wirksam erwiesen wie MTX oder SSZ (s. u. Abschnitt Wirksamkeit). Unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten bietet es sich als Mittel der zweiten oder dritten Wahl an.

Bei therapierefraktären Verläufen kann sein Einsatz erwogen werden bevor auf einen TNF Alpha Blocker umgestellt wird.

Die Überlegenheit einer Kombination von Leflunomid mit einem Tumornekrosefaktor (TNF) Alpha Blocker gegenüber einer TNF Alpha Blocker Monotherapie ist durch randomisierte kontrollierte Studien nicht belegt. Vergleichende Studien zur Kombination von TNF Alpha Blockern mit MTX gibt es nicht. Es ist bisher kein TNF Alpha Blocker explizit für eine Kombinationstherapie mit Leflunomid zugelassen.

Bei ungesichertem Nutzen und erhöhtem Risiko für toxische Nebenwirkungen ist eine Kombinationstherapie von Leflunomid mit TNF Alpha Blockern in der Regel unwirtschaftlich. Für den Fall einer Unverträglichkeit von MTX auch in niedrigeren Dosierungen bzw. Vorliegen von Kontraindikationen, die den Einsatz von MTX ausschließen, sind die TNF Alpha Inhibitoren Adalimumab und Etanercept auch als Monotherapie zugelassen. Bei Versagen einer Therapie mit TNF Alpha Blockern stehen für diese Situation zugelassene Biologicals wie Abatacept oder Rituximab zur Verfügung.

Psoriasis-Arthritis

Die Wirkung aller bisher untersuchten DMARDs bei der Psoriasis-Arthritis wird generell als gering bis mittelmäßig eingeschätzt. Im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis konnte für kein DMARD in dieser Indikation eine Verzögerung der Progression von Gelenkdestruktionen belegt werden. Es existieren bisher keine vergleichenden Studien von Leflunomid mit anderen Basistherapeutika zur Wirksamkeit bei Psoriasis-Arthritis.

Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die gleichzeitig systemisch behandlungsbedürftige Hautläsionen aufweisen, sollten primär mit MTX oder Ciclosporin behandelt werden, da bei diesen Substanzen eine gute Wirksamkeit nicht nur bezüglich der dermatologischen Symptome, sondern auch bezüglich der arthritischen Symptome belegt ist.

Bei der kleinen Gruppe von Patienten mit Psoriasis-Arthritis ohne wesentliche dermatologische Symptomatik kommt, sofern eine Therapie mit NSAR nicht ausreichend ist, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der Einsatz von Leflunomid oder MTX in Betracht.

Kosten

Vergleich der Jahrestherapiekosten verschiedener DMARDs und TNF Alpha Blocker:

Wirkstoff	übliche Dosierungen	Jahrestherapiekosten	Anmerkung
Leflunomid	10 mg/d 20 mg/d	948 € 1 333 €	
MTX oral*)	10 mg/Woche 15 mg/Woche	96 € 150 €	zusätzl. Folsäure 5 mg/Woche (rd. 10 €)
Sulfasalazin*)	2 g/d	382 €	
parenterales Gold	2 x 50 mg/Monat	558 €	
Ciclosporin*)	2 x 100 mg	4 226 €	2,5 bis max. 5 mg/kg KG
Infliximab	3 mg/kg KG 3 mg/kg KG 7,5 mg/kg KG	20 061 € 35 107 € 41 415 €	Kombination mit MTX obligat, Kosten müssen dazugerechnet werden Dosisescalation, ab 12. W. alle 4 Wochen Dosisescalation, ab 12. W. alle 8 Wochen
Etanercept	50 mg/Woche	22 845 €	

Wirkstoff	übliche Dosierungen	Jahres-therapie-kosten	Anmerkung
Adalimumab	40 mg/2 Wochen	22 845 €	Kombination mit MTX bei dieser Dosis obligat, Kosten müssen dazugerechnet werden Monotherapie
	40 mg/Woche	45 690 €	

Preisstand 1. Juli 2007, berücksichtigt wurde die jeweils größte verfügbare Packungsgröße.

*) Berechnung erfolgte auf Basis von Festbeträgen, Generika unterhalb Festbetrag verfügbar.
Weitere Informationen finden Sie in den Therapiehinweisen zu TNF Alpha Inhibitoren.

Indikation

Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum. Es ist zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit aktiver rheumatoider Arthritis und aktiver Psoriasis-Arthritis.

Eine Zulassung für die Indikation der juvenilen rheumatoiden Arthritis wurde von der EMEA im November 2005 abgelehnt.

Die Behandlung mit Leflunomid wird mit einer Dosierung von 100 mg täglich über drei Tage begonnen. Die empfohlene Erhaltungsdosis bei rheumatoider Arthritis beträgt 10 bis 20 mg Leflunomid täglich. Die Dosis von 20 mg hat Vorteile hinsichtlich der Wirksamkeit, während die 10-mg-Dosierung ein günstigeres Sicherheitsprofil aufweist.

Bei Psoriasis-Arthritis beträgt die Erhaltungsdosis 20 mg täglich.

Die Therapie sollte nur von Fachärzten, die über ausreichende Erfahrung in der Behandlung von rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis verfügen, eingeleitet und überwacht werden (in der Regel von internistischen Rheumatologen).

Wirkungen

Leflunomid wirkt antiproliferativ und hat immunsuppressive und antiphlogistische Eigenschaften. Als wesentlicher Wirkmechanismus gilt die Hemmung des Enzyms Dihydroorotat-Dehydrogenase. Hierdurch wird die Synthese von Pyrimidin bzw. Nukleinsäuren beeinträchtigt. Die Proliferation aktivierter Lymphozyten wird gehemmt.

Wirksamkeit

Rheumatoide Arthritis

Die Wirksamkeit und Effektivität von Leflunomid bei RA wurde in 3 großen randomisierten kontrollierten doppel-blinden multizentrischen Studien über 6 und 12 Monate untersucht (US 301, MN 301, MN 302). Diese Studien wurden anschließend bei erhaltener Verblindung mit verbliebenen Patienten bis zu zwei Jahren fortgeführt (US 301, MN 303/MN 305, MN 304). Primäre Effektivitätsparameter waren in allen Studien die Verbesserungen nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR: Reduzierung der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke zzgl. 3 von 5 weiteren Kriterien).

Zwei Studien hatten in der Anfangsphase einen Placebo-Arm. Direkte Vergleiche mit anderen Basistherapeutika erfolgten in diesen Studien mit MTX und SSZ.

Gegenüber Placebo erwies sich Leflunomid als effektives Basistherapeutikum mit signifikanter Verbesserung der ACR Response, des Funktionsstatus sowie einer Verminderung der radiologisch erfassbaren Progression (MN 301, US 301).

In der hauptsächlich in Europa durchgeführten Studie MN 302/MN 304 und der nordamerikanischen Studie US 301 wurden Leflunomid vs. MTX bzw. Leflunomid vs. MTX vs. Placebo untersucht.

In MN 302/MN 304 (1-Jahreskohorte = 999; 2-Jahreskohorte = 612) waren die ACR 20 Responder-Raten der 1-Jahreskohorte unter MTX signifikant höher. Dieser Unterschied blieb im zweiten Jahr numerisch bestehen, war aber nicht mehr signifikant.

Bezogen auf den Funktionsstatus gemessen am Health Assessment Questionnaire (HAQ) war MTX dem Leflunomid in der 1-Jahreskohorte ebenfalls überlegen. Der Unterschied war in der 2-Jahreskohorte nicht mehr signifikant.

Die Auswertung radiologischer Befunde von 64 % der Patienten nach dem Larsen-Score ergab in beiden Behandlungsgruppen im ersten Jahr eine geringe Progression der radiologischen Veränderungen. Im zweiten Jahr wurde unter MTX eine Verminderung, unter Leflunomid keine weitere Progression der radiologisch erkennbaren Gelenkschäden beobachtet. Der Unterschied zugunsten MTX war statistisch signifikant.

Im Gegensatz zur europäischen Studie waren in der nordamerikanischen Studie US 301 (1-Jahreskohorte = 482; 2-Jahreskohorte = 235) die ACR Responder-Raten in der ITT-Analyse unter MTX und Leflunomid statistisch nicht unterschiedlich.

Der Funktionsstatus — gemessen am HAQ — war dagegen sowohl in der 1- als auch in der 2-Jahreskohorte signifikant gebessert bei den mit Leflunomid gegenüber MTX behandelten Patienten.

Die Auswertung radiologischer Befunde von 73 % der Patienten nach dem Sharp-Score ergab eine Verlangsamung der Progression unter Leflunomid und MTX gegenüber Placebo. Dieser Effekt war unter Leflunomid und MTX ähnlich stark ausgeprägt (Veränderung des Sharp-Scores in der 1-Jahreskohorte 0,53 Leflunomid vs. 0,88 MTX vs. 2,16 PL, Leflunomid vs. MTX p=0,05, Veränderung des Sharp-Scores in der 2-Jahreskohorte 1,6 Leflunomid vs. 1,2 MTX p=0,65).

Während also in MN 302/304 Leflunomid weniger effektiv war als MTX, zeigte sich in US 301 eine vergleichbare Wirksamkeit. Als mögliche Erklärungen für die unterschiedlichen Studienergebnisse wurden sowohl Unterschiede der Häufigkeit einer Folsäure-Supplementation (90 % in US 301, 10 % in MN 302/304), des Studiendesigns (nur in US 301 bestand die Möglichkeit des Therapiewechsels nach 4 Monaten bei ungenügendem Ansprechen) und der Studienpopulation (durchschnittlich längere Krankheitsdauer in US 301) diskutiert.

In der europäischen Studie MN 301/MN 303/MN 305 wurde Leflunomid vs. SSZ vs. Placebo geprüft (6-Monatskohorte = 358; 1-Jahreskohorte = 168; 2-Jahreskohorte = 146). Die 6-Monats- und 1-Jahres-Daten zeigten anhand der primären Endpunkte (ACR 20 Response-Kriterien, radiologische Progression anhand des Sharp Scores) eine äquivalente Wirksamkeit von Leflunomid und SSZ. Nach zwei Jahren waren die ACR 20 Response-Raten signifikant größer unter Leflunomid. Der Funktionsstatus war nach sechs Monaten unter beiden DMARDs klinisch bedeutsam gebessert. Die Verbesserung war unter Leflunomid ausgeprägter als unter SSZ (nach sechs Monaten Leflunomid -0,50 vs. SSZ -0,29 p<0,03). Die Aussagekraft der 2-Jahres-Daten ist beeinträchtigt durch das Studiendesign und die relativ hohen Abbruchraten (nur 116 Patienten beendeten die Studie, zweimalige Verlängerung jeweils nur mit den Patienten, die einer Verlängerung zustimmten).

ACR Response-Raten in den Hauptstudien zu Leflunomid, angegeben ist die Signifikanz des Unterschiedes von Leflunomid (LEF) zum jeweils aktiven Studienarm

n	MN 6 Mo			US 1 Jahr	MN 1 Jahr						
	LEF	SSZ	PL		LEF	MTX					
	301	133	92	301	182	118					
	302	501	498	301	98	101					
	290	317									
ACR 20%	55%	56%	29%	n.s.	52%	46%	26%	n.s.	51%	65%	s.
ACR 50%	33%	30%	14%	n.s.	34%	23%	8%	n.s.	22%	34%	s.
ACR 70%	10%	8%	2%	n.s.	20%	9%	4%		15%	20%	
2 Jahre	MN 305			US 301		MN 304					
n	60	57		98	101	290	317				
ACR 20%	82%	60%	—	s.	53%	48%	—	n.s.	64%	72%	n.s.
ACR 50%	52%	25%	—	s.	34%	28%	—	n.s.	34%	38%	n.s.
ACR 70%	25%	17%	—		17%	12%	—	n.s.	15%	20%	n.s.

Eine Metaanalyse, in die hauptsächlich die oben genannten Studien eingingen, kommt zu dem Schluss, dass die klinische Effektivität von Leflunomid und MTX vergleichbar ist. Dagegen ergeben sich beim Vergleich von Leflunomid zu SSZ nach zwei Jahren Anhaltspunkte für eine Überlegenheit der klinischen Effektivität von Leflunomid. Alle drei Basistherapeutika zeigen nach radiologisch erfassbaren Kriterien einen gleichermaßen verlangsamenden Effekt.

In randomisierten klinischen Studien wurden bisher die Kombinationen von Leflunomid mit MTX und SSZ untersucht. Eine Überlegenheit dieser Kombinationstherapien gegenüber einer Monotherapie mit Leflunomid wird durch diese Studien nicht belegt. Kombinationsbehandlungen mit Biologika sind nicht ausreichend untersucht. Hierzu existieren bisher nur retrospektive und prospektive Fallserien mit überwiegend kleiner Fallzahl.

Psoriasis-Arthritis

Die Wirksamkeit von Leflunomid bei Psoriasis-Arthritis wurde in einer randomisierten kontrollierten doppel-blinden multizentrischen Studie bei 188 Patienten untersucht. Primärer Endpunkt war eine Verbesserung in mindestens 2 Komponenten des PsARC ohne Verschlechterung anderer Komponenten (PsARC = Psoriasis Arthritis Treatment Response Criteria, enthalten als Komponenten die Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke sowie die globale Einschätzung von Behandler und Patient). Nach sechs Monaten erwies sich Leflunomid gegenüber Placebo überlegen hinsichtlich der Linderung arthritischer Symptome (Verbesserung des PsARC betrug 59 % unter Leflunomid vs. 29,7 % unter Placebo).

Die Wirkung auf Hautläsionen und den Funktionsstatus war zwar statistisch signifikant, wurde aber von der EMEA klinisch nur als mäßig bedeutsam gewertet. Eine 75 %ige Besserung des PASI (Psoriasis Area and Severity Index), welche als klinisch relevanter Parameter bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikaments in der Psoriasis-Therapie gilt, erreichten nur 17 % der Studienteilnehmer.

Vergleichende Studien zu anderen zugelassenen Arzneimitteln (z. B. MTX) liegen nicht vor.

Risiken — ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Pharmakologisch zeichnet sich Leflunomid durch eine lange Halbwertszeit und eine bis zu zwei Jahre anhaltende Verweildauer des aktiven Metaboliten im Organismus aus. Dies muss bei Umstellungen auf andere potenziell toxische DMARDs beachtet werden. Bei der Anwendung der Substanz sind die Empfehlungen zur Therapiesicherheit strikt zu beachten. Gegebenenfalls muss ein Auswaschverfahren mit Cholestyramin erfolgen.

Leflunomid verursacht vermutlich schwerwiegende fetale Schädigungen und ist deshalb in der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen, die schwanger werden wollen, müssen die Therapie beenden und entweder ein Auswaschverfahren anwenden oder eine Wartezeit bis zu 2 Jahren einhalten. Erst wenn nachweislich die Plasmakonzentrationen unter 0,02 mg/l liegen, besteht kein teratogenes Risiko mehr.

Überwiegend traten Nebenwirkungen in der Anfangsphase der Therapie auf. Sie führten in Studien bei 14 % bis 22 % der Patienten zum Therapieabbruch. Nebenwirkungen, die in Studien häufiger zum Therapieabbruch führten, waren Durchfall, Übelkeit, Transaminasenerhöhung, reversible Alopezie und Hypertonie. Eine Hypertonie oder die Verschlechterung einer vorbestehenden Hypertonie, welche unter Leflunomid in 6 % bis 11 % der Fälle und damit 2- bis 3-mal häufiger als in den Vergleichsgruppen auftrat, manifestierte sich nicht selten erst im zweiten Behandlungsjahr.

Nach Fachinformation ist Leflunomid u. a. kontraindiziert bei:

- eingeschränkter Leberfunktion,
- schwerem Immundefekt,
- schweren Infektionen,
- deutlich eingeschränkter Knochenmarksfunktion oder ausgeprägter Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie, die andere Ursachen haben als die rheumatoide Arthritis,
- schwerer Hypoproteinämie,
- mittlerer bis schwerer Niereninsuffizienz sowie
- schwangeren oder stillenden Frauen und
- Frauen, die keinen ausreichenden Empfängnischutz praktizieren.

Hepatotoxizität

Die EMEA hatte 2001 auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko schwerwiegender hepatotoxischer Reaktionen unter Leflunomid hingewiesen und zunächst ein monatliches Monitoring der Leberwerte in den ersten 6 Monaten einer Behandlung mit Leflunomid empfohlen. 2003 wurde eine Erhöhung der Frequenz auf 2-wöchentliche Kontrollen empfohlen.

Nachbeobachtungen der Zulassungsstudien bis zu 5 Jahren sowie klinische Studien zu Kombinationen von Leflunomid mit MTX oder SSZ zeigen, dass Leflunomid mit einer relevanten Erhöhung der Leberenzyme (größer 3 x Norm) bei 1,5 bis 4,4 % der Patienten verbunden ist. Diese waren jedoch im Verlauf nach Dosisreduzierung oder Abbruch der Behandlung reversibel.

Eine Auswertung der Aetna-US-Datenbank (retrospektive Kohortenanalyse von ca. 40 000 RA-Patienten) ergab für hepatozelluläre Nekrosen Inzidenzen unter Leflunomid von 2,4 pro 10 000 Patientenjahre (1 Fall bei 2633 Pat.) und unter MTX von 0,6 pro 10 000 Patientenjahre (2 Fälle bei 9514 Pat.).

Weitere Auswertungen großer Datenbanken amerikanischer Krankenversicherungen und nationaler Register von Rheumapatienten durch die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) 2003 bestätig-

ten die insgesamt geringe Rate ernsthafter, stationär behandlungsbedürftiger hepatotoxischer Reaktionen von ca. 2 pro 10 000 Patientenjahre, die sich nicht signifikant von den Raten anderer DMARDs wie MTX unterscheidet.

Nach Prüfung der in spontanen Meldesystemen berichteten Einzelfällen von akutem Leberversagen kommt die FDA zu dem Schluss, dass nur vereinzelt ein Zusammenhang mit Leflunomid wahrscheinlich war. Angesichts dieses sehr geringen, jedoch lebensbedrohlichen Risikos ist eine sorgfältige Überwachung der Leberwerte entsprechend den Empfehlungen der EMEA auch weiterhin notwendig. Dies gilt besonders bei Kombination mit weiteren hepatotoxischen Substanzen, wie z. B. MTX. Bei Erhöhung der Leberenzyme auf das Zweifache der Norm sollte eine Dosisreduzierung auf 10 mg Leflunomid, bei Persistenz oder Erhöhung über das Dreifache der Norm muss ein Therapieabbruch mit Auswaschverfahren erfolgen.

II.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Siegburg, den 16. August 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

H e s s