

**Tragende Gründe  
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie  
in Anlage 4:  
Therapiehinweis zu Leflunomid**

vom 16. August 2007

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlagen</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Verfahrensablauf</b>	<b>4</b>
<b>4.</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen</b>	<b>5</b>
<b>5.</b>	<b>Literatur des Therapiehinweises</b>	<b>23</b>
<b>6.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b>	<b>26</b>

## **1. Rechtsgrundlagen**

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat sich in seinen Beratungen einen Überblick über die zugelassenen Indikationen im Markt befindlicher Präparate verschafft und die vorliegende Literatur insbesondere zum Einsatz von Leflunomid bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) und Psoriasis-Arthritis bewertet sowie die eingereichten Stellungnahmen incl. Literatur ausgewertet.

Im Ergebnis gibt der G-BA folgende 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 DMARD 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 fortgeschrittenen 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 DMARD 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 behandlungs-

bedürftige Hautläsionen aufweisen, sollten primär mit MTX oder Ciclosporin behandelt werden, da bei diesen Substanzen eine gute Wirksamkeit nicht nur bezüg-

lich 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.

### 3.           **Verfahrensablauf**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. April 2007 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155) wie in der Anlage 6.2 aufgeführt beschlossen.

Mit Schreiben vom 26. April 2007 wurde den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a (Anhang 6.1) SGB V bis zum 31. Mai 2007 Gelegenheit zur Stellungnahme zur Richtlinienänderung gegeben (Anhang 6.2).

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Datum des Posteingangs
Gesellschaft f. Phytotherapie (keine inhaltliche Stellungnahme)	14.05.2007
BPI	31.05.2007
VFA	31.05.2007

Nach Auswertung der Stellungnahmen wurde der Entwurf des Therapiehinweises zu Leflunomid im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 12 Juli 2007 abschließend beraten.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
30. Sitzung UA „Arzneimittel“	6. September 2006	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs
36. Sitzung UA „Arzneimittel“	8. März 2007	Konsentierung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
32. Sitzung des G-BA in der Besetzung nach § 91 Abs.5 SGB V	19. April 2007	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
40. Sitzung UA „Arzneimittel“	12. Juli 2007	Beratung und Konsentierung des Therapiehinweises

## 4. Würdigung der Stellungnahmen

### 4.1 Auswertung der Stellungnahme des VFA vom 31.5.07 zum Therapiehinweis zu Arava

Die vom VFA der Stellungnahme beigefügte Literatur wird in einer separaten Tabelle im Einzelnen bewertet. Die nachfolgend angegebenen Nummern in Klammern beziehen sich auf diese Tabelle.

#### • Einwand (1):

Kritisiert wird die Aussage, dass die Kombination von Leflunomid mit TNF-Inhibitoren unwirtschaftlich sei.

Vorgeschlagen wird folgende Änderung des Therapiehinweises:

*„Bei Patienten, die denen zur Erreichung einer Remission eine Kombination eines TNF-Inhibitors mit einem DMARD erforderlich ist und Methotrexat auf Grund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit nicht infrage kommt, kann eine Kombination mit Leflunomid trotz der eingeschränkten Studienlage dem wissenschaftlichen Stand entsprechend notwendig, ausreichend und wirtschaftlich sein.“*

Statt folgender Formulierung im Stellungnahmeentwurf des Therapiehinweises:

*„Randomisierte kontrollierte Studien, die eine Überlegenheit der Kombination von Leflunomid mit einem TNF Alpha Blocker gegenüber einer TNF Alpha Blocker Monotherapie belegen oder vergleichende Studien zu zugelassenen Kombinationen mit MTX gibt es nicht. Es ist bisher kein TNF Alpha Blocker für eine Kombinationstherapie mit Leflunomid zugelassen. Bei ungesichertem Nutzen und erhöhtem Risiko für toxische Nebenwirkungen ist eine Kombinationstherapie von Leflunomid mit TNF Alpha Blockern unwirtschaftlich.“*

#### Stellungnahme:

Die vorgelegten Daten belegen nicht, dass Leflunomid in Kombination mit TNF Alpha Blockern ein zu Methotrexat (MTX) vergleichbares Sicherheitsprofil und eine vergleichbare Wirksamkeit hat. Vergleichende randomisierte Studien fehlen, wie der VFA in der Stellungnahme selbst zum Ausdruck bringt, indem er in

seinem alternativen Formulierungsvorschlag auf die eingeschränkte Studienlage verweist.

Im Folgenden wird für die einzelnen TNF Alphablocker detailliert auf die vorgelegte Literatur eingegangen und der jeweilige Zulassungsstatus anhand der Fachinformationen dargelegt.

### Infliximab

Die vorgelegte Literatur beschäftigt sich überwiegend mit der Kombination von Infliximab und Leflunomid. Es handelt sich dabei um prospektive oder retrospektive offene, nicht kontrollierte Kohortenstudien mit kleiner Fallzahl, deren Ziel es war, Aussagen zur Sicherheit dieser Kombination zu machen (2, 9, 10, 24, 28, 29, 34, 41, 42). Sie können nicht belegen, dass für diese Kombination ein der Kombination mit MTX vergleichbares Sicherheitsprofil und eine vergleichbare Wirksamkeit besteht. Hierfür wäre eine vergleichende randomisierte und idealerweise verblindete Studie erforderlich. Die einzige vergleichende Studie von Cobo et al. (9, 10) ist weder randomisiert, noch verblindet, und hat eine Fallzahl von 50 Patienten. In dieser Studie brechen sehr viel mehr Patienten die Kombination mit LEF wegen schwerer Nebenwirkungen ab (10 versus 1).

Da Infliximab explizit nur in Kombination mit MTX zugelassen ist, werden Daten zu dieser Kombination für den Therapiehinweis nicht berücksichtigt.

In Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, heißt es zur Indikation Rheumatoide Arthritis: *„Remicade muss zusammen mit Methotrexat verabreicht werden.“*

### Etanercept

Nach Fachinformation ist Etanercept in Kombination mit MTX und bei MTX Unverträglichkeit auch als Monotherapie zugelassen. Die Kombination mit anderen antirheumatischen Basistherapeutika (Basistherapeutika = Disease Modifying Antirheumatic Drugs = DMARD) wird nicht explizit ausgeschlossen. Hierzu heißt es in Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: *„Es gibt keine gesicherten Erkenntnisse über die Langzeitsicher-*

*heit von Etanercept bei gleichzeitiger Gabe mit anderen antirheumatischen Basistherapeutika.“*

Der Stellungnehmer legt hierzu zwei kleine, prospektive nicht kontrollierte Beobachtungsstudien mit 24 und 30 Patienten vor, die nur als Abstract veröffentlicht sind (3, 21). Sie können nicht als Beleg dafür gelten, dass diese Kombination ein der Kombination mit MTX vergleichbares Sicherheitsprofil oder eine vergleichbare Wirksamkeit hat.

Weiterhin wird die Auswertung eines britischen RA Register vorgelegt mit 2711 Patienten, unter denen 103 die Kombination Etanercept und Leflunomid erhalten (30). In der Auswertung wird unterschieden in Kombination von Etanercept mit MTX (n= 250) und Kombination mit Nicht MTX Basistherapeutika (n=245). Gesonderte Angaben zur Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination mit Leflunomid werden nicht gemacht.

### Adalimumab

Nach Fachinformation ist Adalimumab in Kombination mit MTX und bei MTX Unverträglichkeit auch als Monotherapie zugelassen. Die Kombination mit anderen DMARD wird nicht explizit ausgeschlossen. Hierzu heißt es in Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: *„Humira kann zusammen mit Methotrexat oder bestimmten krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen), Steroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht-steroidaler entzündungs-hemmender Antirheumatika, verwendet werden.“*

Vorgelegt werden zwei Studien zu Adalimumab.

Die Studie von Furst et al. (27) entspricht der Zulassungsstudie DE031. Dies war eine placebokontrollierte Studie zum Einsatz von Adalimumab, kombiniert mit verschiedenen antirheumatischen Therapien, darunter 42 Patienten mit LEF. Die nachfolgende Tabelle ist der scientific discussion der EMEA entnommen.

Table 7: Study DE031 : Concomitant Medication at Week 24 for ACR20

Concomitant medication	ACR 20			
	Adalimumab		Placebo	
	Total N	% Response	Total N	% Response
Methotrexate	178	57	199	35
Antimalarial	75	51	82	33
Leflunomide	42	33	46	37
Sulfasalazine	29	59	33	24
Other DMARDs	25	52	25	44
No DMARD	54	50	45	33
One DMARD	184	55	172	38
Two DMARDs	66	50	84	30
Three DMARDs or more	11	46	14	36

Antimalarial (e.g., HCG, chloroquine)

Im Text dazu heißt es: „Der gemeinsame Gebrauch von Adalimumab mit anderen DMARD als MTX wurde nur in Studie DE031 untersucht, welche primär keine Wirksamkeitsstudie war. Daten zu solchen Kombinationen sind begrenzt. Das offenbar schlechte Ergebnis für LEF plus Adalimumab ist wahrscheinlich durch die hohe Rate an Abbrechern in dieser Gruppe bedingt.“

Die Studie von Burmester et al. (6) war eine offene, nicht randomisierte Beobachtungsstudie zur Sicherheit von Adalimumab über 12 Wochen mit einer Extensionsphase bis zu 5 Jahren. 6610 Patienten erhielten zusätzlich zu ihrer bisherigen antirheumatischen Standardtherapie Adalimumab. Hierunter waren auch 842 Patienten, die Adalimumab zusätzlich zu Leflunomid erhielten. Die Auswertungen erfolgten in Ereignissen je 100 Patientenjahren für die Gruppen mit irgendeinem oder mehreren DMARD und ohne DMARD. Für die Gruppe mit einem DMARD wurden außerdem für die verschiedenen DMARD differenzierte Raten für schwerwiegende Nebenwirkungen (SAE) angegeben:

	ADA Mono (n=1731)	ADA plus 1 DMARD (n=4004)	
SAE	7,3%	4,6%	MTX (n=2794)
		4,1%	AM (n=148)
		8,2%	LEF (n=842)
		9,0%	SSZ (n=133)
schwere Infektionen	1,70%	1,1%	MTX (n=2794)
		2,0%	AM (n=148)
		1,9%	LEF (n=842)
		2,3%	SSZ (n=133)
Schwere NW Haut	0,10%	0,1%	MTX (n=2794)
		0,0%	AM (n=148)
		0,8%	LEF (n=842)



---

ADA = Adalimumab, AM = Antimalariamittel, SSZ = Sulfasalazin

In dem vom VFA in Auftrag gegebenem Gutachten von Professor Gromnica-Ihle wird zu Recht auf die etwas höhere Rate von SAEs (8,2%) unter Leflunomid als Cotherapeutikum verwiesen im Vergleich zur Kombination Adalimumab und MTX (4,6%). Die Rate lokaler Reaktionen bei s.c. Anwendung von Adalimumab war in der LEF-Gruppe höher als in der MTX-Gruppe (17,3% vs. 0,1%). Auch die Ansprechraten in dieser Studie zeigten, dass LEF in Kombination mit Adalimumab weniger effektiv als MTX aber auch als Antimalariamittel (AM) und Sulfasalazin (SSZ) war.

Zusammengefasst sprechen alle diese Ergebnisse dafür, dass Patienten - wann immer möglich - MTX als Kotherapeutikum zu einem TNF Inhibitor erhalten sollten.

Der Formulierungsvorschlag des VFA wird der Datenlage zur Kombinationstherapie mit Leflunomid und dem Zulassungsstatus der TNF Alpha Blocker nicht gerecht. Zum einen ist eine Kombination von Leflunomid nur bei Adalimumab und Enbrel mit dem Zulassungsstatus vereinbar. Zum anderen soll die Formulierung gewährleisten, dass den Patienten die nach Datenlage nachweislich sicherste und effektivste sowie kostengünstige Kombination mit MTX nicht vorenthalten wird. Dies könnte dann eintreten, wenn Patienten auf eine Therapie mit Leflunomid nicht ausreichend ansprechen, die Indikation für einen TNF Inhibitor gesehen wird und bei Beginn der TNF Inhibitor Therapie Leflunomid nicht auf MTX umgestellt wird, obwohl keine Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten für MTX bekannt sind.

Schließlich belegen die vorgelegten Daten nicht, dass bei Unverträglichkeit von MTX, und Versagen einer Monotherapie mit Etanercept oder Adalimumab die Zugabe von Leflunomid eine effektive Therapie ist. In dieser Situation stehen zugelassene Biologicals wie Abatacept zur Verfügung.

Die vom VFA genannten Substanzen Abatacept (Orencia) und Anakinra (Kineret) sind keine TNF Alpha Blocker und werden von der strittigen Aussage im Therapiehinweis nicht berührt. Abatacept wurde im März 2007 für die Rheumatoide Arthritis in Kombination mit MTX nach Versagen eines TNF-Inhibitors. zugelassen. Für die Anwendung in Kombination mit Sulfasalazin, Hydroxychloroquin oder Leflunomid gab es keine größeren Sicherheitsbedenken.

Anakinra ist ein humaner Interleukin-1 Rezeptorantagonist. Es ist wie Infliximab nur in Kombination mit MTX zugelassen und käme bei MTX Unverträglichkeit als Alternative aufgrund des Zulassungsstatus nicht infrage.

## Beschluss

Die Fallgestaltung, dass MTX nicht vertragen oder kontraindiziert ist, wurde bisher im Therapiehinweis nicht berücksichtigt. Es wird deshalb vorgeschlagen, den Abschnitt zur Kombination von Leflunomid mit TNF Alpha Blockern zu präzisieren:

*„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.“*

### • Einwand (2):

Kritisiert wird

- a) der Hinweis, dass bei systemisch behandlungsbedürftigen Hautläsionen vorrangig Ciclosporin und MTX eingesetzt werden sollten, sowie
- b) die Aussage, dass Leflunomid unter wirtschaftlichen Aspekten bei der Therapie der Psoriasis Arthritis ein Mittel zweiter Wahl ist

Vorgeschlagen wird folgende Änderung des Therapiehinweises:

*„Eine Therapie mit Leflunomid reduziert bei Psoriasis Arthritis signifikant die Symptome an Haut und Gelenken. Aufgrund der aktuellen Studienlage und des*

*Zulassungsstatus ist Leflunomid bei Patienten mit Psoriasis Arthritis mit peripherer Gelenkbeteiligung Therapie der ersten Wahl.“*

Statt folgender Formulierung im Stellungnahmeentwurf des Therapiehinweises:

*„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 arthritischen Symptome, sondern auch bezüglich der dermatologischen Symptome belegt ist. Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis ohne wesentliche dermatologische Symptomatik ist Leflunomid unter wirtschaftlichen Aspekten ein Mittel zweiter Wahl.“*

#### Stellungnahme:

Vorgelegt werden die im Therapiehinweis bereits berücksichtigte einzige Studie von Kaltwasser et al. (TOPAS Studie, bei EMEA Studie 3L01) sowie zwei systematische Reviews zur Therapie der Psoriasis Arthritis (33, 50). Besonders hervorgehoben wird der relativ aktuelle systematische Review von Kavanaugh et al. für die britische Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) aus dem Jahre 2006.

a) Die Stellungnehmer stellen in der alternativ vorgeschlagenen Formulierung zunächst fest, *„dass Leflunomid bei Psoriasis Arthritis signifikant die Symptome an Haut und Gelenken reduziert“*.

Die einzige randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie war die Studie von Kaltwasser et al. (32), deren primärer Endpunkt die Effektivität hinsichtlich arthritischer Symptome gemessen an den Psoriatic Arthritis Treatment Response Criteria (PsARC) nach 24 Wochen war. Sekundärer Endpunkt war u .a. der Effekt auf die Hautveränderungen, gemessen am Psoriasis Area and Severity Index (PASI), der in vielen Studien als Instrument zur Beurteilung des Therapieerfolges der Haut-Psoriasis verwendet wird und die Symptome nach Schweregrad und Ausdehnung auf vier verschiedene Körperregionen bewertet.

Nach den PsARC-Kriterien haben in der Leflunomid-Gruppe bezüglich der Arthritis Symptome signifikant mehr Patienten angesprochen als in der Placebo-Gruppe (59 % versus 29,7 %). Dies wird im Therapiehinweis auch so dargestellt.

Hinsichtlich der dermatologischen Symptome zeigen die Ergebnisse ebenfalls eine signifikante Verbesserung. Nach dem PASI erleben 30% der Patienten eine 50% PASI-Reduktion und 17% eine 75%ige PAS-Reduktion. Dieser zwar signifikante Effekt ist jedoch klinisch als gering einzuschätzen. Dies wird auch in dem zitierten Review von Kavanaugh et al. (33) so bewertet. Dort heißt es: *“Sulfasalazine and leflunomide have level 1b, grade A evidence substantiating their use in monotherapy in plaque psoriasis, but both were minimally effective.”*

Laut scientific discussion des EPAR hat die Gutachterkommission der EMEA aus diesem Grund in die Fachinformation aufnehmen lassen *„Die Wirkung von Leflunomid auf (...) die Reduzierung von Hautläsionen war mäßig.“*

In Studien wird eine mindestens 75%ige Besserung des PASI (PASI 75) als klinisch relevanter Parameter bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikaments angesehen. Zum Vergleich werden Ergebnisse anderer Studien nach dem PASI gegenübergestellt:

	PASI 50%	PASI 75%	PASI 90%
Leflunomid Placebo	30% 19%	17% 8%	
MTX Ciclosporin		60% 71%	40% 33%
Calcipotriol plus PUVA			69%
Placebo	27%	9%	

•Heydendael et al, Methotrexate versus Cyclosporine in Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis, N Engl J Med 2003;349:658-65

•Torras et al. (A combination therapy of calcipotriol cream and PUVA reduces the UVA dose and improves the response of psoriasis vulgaris, J Dermatolog Treat. 2004 Apr;15(2):98-103

•Ellis et al. (Placebo response in two long-term randomized psoriasis studies that were negative for rosiglitazone, Am J Clin Dermatol. 2007;8(2):93-102

Die in der Stellungnahme angegebene 90%ige Besserung des PASI unter LEF versus Placebo (PASI 90: 9,8 % vs. 2,2 %; p=0,03) findet sich in der Publikation von Kaltwasser et al. nicht.

In der 2006 erschienen ausführlichen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie zur Therapie der Psoriasis findet Leflunomid keine Erwähnung

(Nast et al., S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, <http://www.blackwell-synergy.com/doi/pdf/10.1111/j.1610-0387.2006.06172.x>).

Die Formulierung des VFA erwähnt nicht, dass die in der TOPAS Studie statistisch signifikante Wirkung von Leflunomid bezüglich psoriatischer Hautläsionen klinisch nicht bedeutsam ist.

Nach Literaturangaben erleben nur 6% aller Patienten mit Psoriasis Arthritis zu keinem Zeitpunkt eine Hautmanifestation ihrer Psoriasis. Das gemeinsame Vorliegen von systemisch behandlungsbedürftigen Hautläsionen und einer Psoriasis Arthritis ist demnach eine klinisch relevante Konstellation. Die Botschaft des Therapiehinweises in dieser Situation Substanzen bei der Auswahl der medikamentösen Therapie zu bevorzugen, welche eine gute Wirksamkeit nicht nur bezüglich der arthritischen sondern auch bezüglich der dermatologischen Symptome aufweisen, sollte erhalten bleiben. Für diese Konstellation werden im Therapiehinweis als Alternative MTX und Ciclosporin genannt.

Der Stellungnehmer verweist zu Recht darauf, dass Ciclosporin nur eine Zulassung für die Therapie der Psoriasis im Allgemeinen und nicht explizit für die Psoriasis Arthritis hat. Da Ciclosporin alternativ nur bei systemisch behandlungsbedürftigen Hautläsionen empfohlen wird, handelt es sich in dieser Fallgestaltung jedoch nicht um eine OFF-LABEL-USE Empfehlung.

## Beschluss

Im Abschnitt Wirksamkeit wird die Beschreibung der Ergebnisse der TOPAS Studie präzisiert:

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

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

Wie der Stellungnehmer richtig schreibt, gibt es zum Einsatz von DMARD bei Psoriasis Arthritis nur wenige Studien. Insbesondere zu dem in der Praxis häufig eingesetzten MTX existieren nur zwei randomisierte, placebokontrollierte Studien aus den Jahren 1964 (n=21) und 1984 (n=16) mit kleiner Fallzahl.

Ein Cochrane-Review zur Behandlung der Psoriasis Arthritis aus dem Jahre 2000 schlussfolgert, dass zum damaligen Zeitpunkt nur für parenterales hochdosiertes MTX, Sulfasalazin und eingeschränkt auch für Azathioprin und Etretinat statistisch signifikante Effekte gegenüber Placebo nachgewiesen wurden. Die Größe des Effektes, der unter Therapie mit oralem niedrig dosiertem MTX gesehen wurde, lässt annehmen, dass auch diese Therapie effektiv sein könnte (Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for treating psoriatic arthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004: Oxford Update Software).

Seither wird in allen nachfolgenden Reviews der Evidenzlevel für Sulfasalazin mit 1a und für MTX mit 1b angegeben. Eine weitere randomisierte verblindete Studie verglich MTX mit Ciclosporin und fand eine vergleichbare Effektivität beider Substanzen (Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, Sensi F, Taccari E, Zoppini A. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. Clin Exp Rheumatol 1995;13:589-93). Aufgrund dieser Datenlage und der TOPAS Studie zu LEF werden DMARD bei Psoriasis Arthritis in den beiden zitierten Reviews folgendermaßen bewertet:

- Sulfasalazin mit Evidenzlevel 1a, Empfehlungsgrad A,
- Ciclosporin mit Evidenzlevel 1b, Empfehlungsgrad B,
- MTX mit Evidenzlevel 1b, Empfehlungsgrad B und
- Leflunomid mit Evidenzlevel 1b, Empfehlungsgrad A

Global wird in Anbetracht der beobachteten Effekte und der Qualität der vorhandenen Daten die Aussage gemacht, dass DMARD *„may have a small to medium effect on improvement of clinical signs and symptoms of PsA. The evidence either refutes or does not strongly support any effect of DMARD on joint damage.“*

Für Sulfasalazin wurde bisher kein Zulassungsantrag in dieser Indikation gestellt. Die Aussage des Stellungnehmers, dass ein Zulassungsantrag abgelehnt worden sei, findet in der AMIS Datenbank des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte keine Bestätigung (Zitat VFA: „Sulfasalazin wurde in einigen Studien zwar untersucht (Evidenzlevel 1a, Grad A) erhielt aber auf Grund der ermittelten Ergebnisse keine Zulassung“). Für Ciclosporin liegt eine Zulassung - wie oben bereits aufgeführt - nur für die Psoriasis im Allgemeinen vor.

Insofern ist dem Stellungnehmer zuzustimmen, dass bei Beschränkung auf explizit für die Therapie der Psoriasis Arthritis zugelassene DMARD nur Studien für MTX und Leflunomid mit Evidenzgrad 1b bewertet sind. Der niedrigere Empfehlungsgrad für MTX erklärt sich aus der hohen Toxizität bei guter Effektivität in der Studie zu hochdosiertem, parenteralen MTX und der fehlenden statistischen Signifikanz bei Effektivität in der Studie zu niedrigdosiertem, oralen MTX.

Die Aussage in der vorgeschlagenen Formulierung des VFA „Auf Grund der aktuellen Studienlage und des Zulassungsstatus ist Leflunomid bei Patienten mit Psoriasis Arthritis mit peripherer Gelenkbeteiligung Therapie der ersten Wahl“ bildet die therapeutischen Optionen nicht sachgerecht ab, auch vor dem Hintergrund, dass DMARD insgesamt als wenig bis mittelmäßig wirksam eingestuft werden.

## Beschluss

Die Wirkung aller bisher untersuchten DMARD 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 ~~ist Leflunomid unter wirtschaftlichen Aspekten ein Mittel zweiter Wahl.~~

Außerdem wird vorgeschlagen, nachfolgende - in dieser Stellungnahme zitierte oder vom Stellungnehmer vorgelegte - Literatur in den Literaturanhang des Therapiehinweises zusätzlich aufzunehmen:

Kavanaugh AF; Ritchlin CT, Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines, J Rheumatol (Canada); 2006, 33(7) p1417-21

Soriano ER; McHugh NJ, Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review, J Rheumatol (Canada); 2006; 33 (7); p1422-30

Burmester Gerd R, et al., Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial, An Ann Rheum Dis; 2007; 66; p732 – 739

Furst DE et al., Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis), J Rheumatol (Canada), 2003, 30 (12) p2563-71

Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for treating psoriatic arthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004: Oxford Update Software

#### **4.2 Bewertung der vom VFA in der Stellungnahme beigefügten Literatur**

1. Alperi Lopez MM; et al.;Leflunomide treatment in patients with early rheumatoid arthritis and non prior DMARD therapy; Ann Rheum Dis 2005; 64 (Suppl 3); Abs: SAT0185  
Poster, offene prospektive Kohortenstudie zur Therapie der frühen RA mit LEF, keine RCT, keine Vollpublikation, thematisch nicht relevant
2. Antoni CE; et al.;Combination treatment with infliximab and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Safety and efficacy in an open-label clinical trial;Ann Rheum Dis 2004; 63 (Suppl 1); Abs: FRI0093  
Poster, prospektive, nicht kontrollierte Therapiestudie von 70 Pat mit unzureichendem Ansprechen auf LEF, welche zusätzlich Infliximab erhalten.Geht nicht in Bewertung ein, da Infliximab nur zugelassen ist für Kombination mit MTX, keine RCT



3. Banuelos Ramirez DD; et al.;Leflunomide + etanercept for rheumatoid arthritis with previous flaw to etanercept+metotrexate. An open study;Ann Rheum Dis 2006; 65 (7 Suppl 2); Abs: AB0169  
prospektive, nicht kontrollierte Beobachtungsstudie von 30 Pat, welche auf MTX und Etanercept nicht ausreichend angesprochen haben. Abstract, keine Vollpublikation.
4. Bartelds G M; et al.;Clinical response to adalimumab: The relationship with anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis;Ann Rheum Dis; 2007; doi:10.1136/ard.2006.065615  
thematisch nicht relevant, Beobachtungsstudie, untersucht Häufigkeit und Höhe von Antikörpern gegen Adalimumab unter Therapie mit Adalimumab
5. Breedveld FC; et al.;The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment;Arthritis Rheum (United States); 2006;54 (1); p26-37  
thematisch nicht relevant, RCT untersucht Kombination TNF Inhibitoren mit MTX, nicht LEF
6. Burmester Gerd R, et al.;Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial;Ann Rheum Dis; 2007; 66; p732 - 739  
offene, prospektive Beobachtungsstudie von 6610 Pat mit Adalimumab in Kombination mit verschiedenen DMARD, darunter 842 Pat mit LEF, wurde für STN bewertet
7. Cannon GW; et al.;Adverse events with disease modifying antirheumatic drugs (DMARD): A cohort study of leflunomide compared with other DMARD;J Rheumatol 2004; 31 (10); p1906-1911  
Große Kohortenstudie, wurde im TH berücksichtigt für die Kombination LEF und MTX, gibt aber keine Nebenwirkungsraten zur Kombination zu LEF und TNF Inhibitoren an
8. Choy EH, Smith C, Dore CJ, et al.;A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal.; Rheumatology (Oxford) (England), Nov 2005, 44(11) p1414-21  
thematisch nicht relevant, Metaanalyse beinhaltet nur eine Studie mit LEF, in der LEF versus LEF plus MTX untersucht wird, keine Kombination mit TNF Inhibitor
9. Cobo Ibáñez T; et al.;Safety and efficacy of leflunomide and infliximab versus methotrexate and infliximab combination therapy in rheumatoid arthritis;Rheumatology 2005; 44; p1467-1468  
Nicht randomisierte, vergleichende Therapiestudie von 50 Pat, Infliximab plus MTX versus Infliximab plus LEF, geht nicht in Bewertung ein, da Infliximab nur zugelassen ist für Kombination mit MTX, keine RCT
10. Cobo Ibáñez T; et al.; Safety and efficacy of the association of leflunomide-infliximab versus methotrexate-infliximab in patients with rheumatoid arthritis. ;Ann Rheum Dis 2005; 64 (Suppl 3); Abs: SAT0189  
Gleiche Studie wie oben
11. Cohen S ; et al.; Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group;Arthritis Rheum (United States); 2001; 44(9); p1984-92  
Zulassungsstudie US 301, wurde für TH berücksichtigt, keine Aussagen zur Kombination mit TNF Inhibitoren
12. Combe B; Higher efficacy of leflunomide in methotrexate-naive patients; Rheumatol, Lisbon; 2003  
thematisch nicht relevant

13. Combe B; Should patients with recent-onset polyarthritis receive aggressive treatment?; Joint Bone Spine (France), Nov 2004, 71(6) p475-80  
kein RCT, thematisch nicht relevant
14. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al.; EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT).; Ann Rheum Dis (England), Jan 2007, 66(1) p34-45  
Expertenempfehlung auf Basis einer Literatur Recherche, erwähnt zu LEF und TNF Inhibitor Therapie: (but leflunomide and TNF-blockers were not evaluated)
15. Combe B; Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management.; Best Pract Res Clin Rheumatol 2007; 21(1): 27-42;  
Review, erwähnt, dass der Einsatz von LEF mit TNF Inhibitoren nicht untersucht ist (but leflunomide and TNF-blockers were not evaluated)
16. Combe B; Leflunomide combined with conventional disease-modifying antirheumatic drugs or biotherapy in patients with rheumatoid arthritis; Joint Bone Spine 2006; 73(6); p587-590  
Review, keine RCT; kommt zu dem Schluss: obwohl RCT fehlen zum Einsatz von LEF und TNF Inhibitoren gibt es "converging arguments" dafür, dass seine Kombination mit Infliximab, Adalimumab, Abatacept und Anakinra "safe and helpful" sei.
17. Combe B; et al.; Safety and patient-reported outcomes associated with abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis patients receiving background disease modifying anti-Rheumatic drugs (DMARDs): The ASSURE Trial; Arth Rheum; 2005; 52(9) (Suppl); p709; Abstract1918  
Thematisch nicht relevant, Abatacept wird in TH nicht erwähnt, im übrigen werden keine speziellen Aussagen zu LEF gemacht
18. Combe B; et al.; Abatacept improves patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients receiving background DMARDs: 1-year results of the assure trial ; Ann Rheum Dis; 2005; 64 (Suppl iii); 579; Poster AB0366  
Thematisch nicht relevant, Abatacept wird in TH nicht erwähnt, es werden keine speziellen Aussagen zu LEF gemacht
19. Combe B.; Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management; Best Practice & Clin. Res. Rheum. 2007; 21 (1): 27-42  
Review entspricht Nr. 15, erwähnt, dass der Einsatz von LEF mit TNF Inhibitoren nicht untersucht ist (but leflunomide and TNF-blockers were not evaluated)
20. Fautrel B et al.; Recommendations of the French society for Rheumatology. TNFalpha antagonist therapy in rheumatoid arthritis; Joint Bone Spine 2006; 73: 433-41 (Epub 2006 Jun 5)  
Experten Empfehlungen, es werden keine Aussagen zu LEF gemacht
21. Fiocco U; et al.; Safety and efficacy of the combination of leflunomide and etanercept in rheumatoid arthritis; Ann Rheum Dis; 2006; 65 (7 Suppl 2); Abs: THU0242.  
prospektive, nicht kontrollierte Beobachtungsstudie von 24 Pat, welche auf MTX und Etanercept nicht ausreichend angesprochen haben und auf LEF plus Etanercept umgestellt werden, Abstract, keine Vollpublikation
22. Fleischmann RM; et al; Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial; Arthritis Rheum (United States); 2003; 48 (4); p927-34  
thematisch nicht relevant, placebokontrollierte Studie zu Wirksamkeit und Sicherheit von Anakinra, Substanz wird im TH nicht erwähnt, unter den Placebo Patienten befinden sich 9,9% Patienten mit LEF, zu diesen keine speziellen Angaben

23. Fleischmann RM; et al.; Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis; *Ann Rheum Dis (England)*; 2006; 65 (8); p1006-12  
thematisch nicht relevant, offene Extensionsstudie zu Nr. 22, Anakinra wird im TH nicht erwähnt, keine gesonderten Angaben zu LEF
24. Flendrie M; et al.; The influence of previous and concomitant leflunomide on the efficacy and safety of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis; a longitudinal observational study; *Rheumatology (Oxford) (England)*; 2005; 44 (4); p472-8  
Prospektive vergleichende nicht randomisierte Therapiestudie, LEF (darunter 7 Pat mit gleichzeitig MTX) versus andere DMARD in Kombination mit Infliximab, geht nicht in Bewertung ein, da Infliximab nur zugelassen ist für Kombination mit MTX, keine RCT
25. Furst D E; eta I.; Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases; *Ann Rheum Dis*; 2006; 65; iii2 - iii15  
Leitlinie zum Einsatz von TNF Inhibitoren, macht die Aussage, dass TNF Inhibitoren auch mit anderen DMARD als MTX kombiniert werden können, die zitierte Literatur zu dieser Aussage bezieht sich auf Adalimumab
26. Fautrel B.; Recommendations of the French Society for Rheumatology. TNFalpha antagonist therapy in rheumatoid arthritis; *Joint Bone Spine (France)*, Jul 2006, 73(4) p433-41  
Experten Empfehlungen, es werden keine Aussagen zu LEF gemacht, entspricht Nr. 20
27. Furst DE; et al.; Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis); *J Rheumatol (Canada)*, 2003, 30 (12) p2563-71  
lag EMEA und FDA zur Zulassung von Adalimumab vor, entspricht Study DE 031, geht in Bewertung ein
28. Godinho F; et al.; Safety of leflunomide plus infliximab combination therapy in rheumatoid arthritis; *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (3); 328-330  
retrospektive, nicht kontrollierte Beobachtungsstudie von 17 Pat. mit LEF und Infliximab, geht nicht in Bewertung ein, da Infliximab nur zugelassen ist für Kombination mit MTX, keine RCT
29. Hansen KE; et al.; The safety and efficacy of leflunomide in combination with infliximab in rheumatoid arthritis; *Arthritis Rheum* 2004; 15;51(2):228-32  
retrospektive, offene Beobachtungsstudie von 88 Patienten mit LEF plus Infliximab, geht nicht in Bewertung ein, da Infliximab nur zugelassen ist für Kombination mit MTX, keine RCT
30. Hyrich KL; et al.; Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register; *Arthritis Rheum (United States)* 2006; 54 (6); p1786-94  
Retrospektive Auswertung eines Britischen RA-Registers, Responderraten von Infliximab oder Etanercept als Monotherapie oder kombiniert mit MTX oder verschiedenen anderen DMARD, geht nicht in Bewertung ein, da Infliximab nur zugelassen ist für Kombination mit MTX, weiterhin keine gesonderten Angaben von Responderraten oder Nebenwirkungen für LEF Kombinationen, kein RCT
31. Kalden JR; et al.; Use of combination of leflunomide with biological agents in treatment of rheumatoid arthritis; *J Rheumatol* 2005; 32 (8); 1620-1631  
Expertentreffen mit Bewertung von Literatur und Expertenkonsens, keine RCT
32. Kaltwasser JP; et al.; Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial; *Arthritis Rheum (United States)*; 2004; 50 (6); p1939-50

Zulassungsstudie, lag EMEA und FDA zur Zulassung vor, wurde im TH berücksichtigt, entspricht Studie 3L01, TOPAS Studie

33. Kavanaugh AF; Ritchlin CT; Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines; J Rheumatol (Canada); 2006, 33(7) p1417-21

Systematischer Review, kommt teils zu den gleichen Schlüssen wie TH: bei überwiegen arthritischer Symptome werden die DMARD Sulfasalzin (Evidenzgrad 1a), MTX (Evidenzgrad 1b), Cyclosporin (Evidenzgrad 1b), LEF (Evidenzgrad 1b) und Azathioprin (Evidenzgrad 2b) aufgeführt. Der Stellungnehmer bezieht sich auf den Grad der Empfehlung, der nur für LEF Grad A - sonst Grad B lautet. Insgesamt wird die Effektivität von DMARD als gering eingeschätzt. Bei primärer Hautkrankheit werden MTX und Cyclosporin mit Evidenzgrad 1b als effektiv eingeschätzt, Leflunomid und SSZ als minimally effektiv Evidenzgrad 1b; wird in TH Berücksichtigung finden

34. Kiely PDW; Johnson DM; Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis. An open-label study; Rheumatology (Oxford); 2002; 41(6); 631-637

offene, prospektive, nicht kontrollierte Beobachtungsstudie von 20 Pat mit Infliximab in Kombination mit LEF, geht nicht in Bewertung ein, da Infliximab nur zugelassen ist für Kombination mit MTX, keine RCT

35. Klareskog L; et al.; Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial; Lancet (England); 28 2004, 363 (9410) p675-81  
thematisch nicht relevant, untersucht Kombination TNF Inhibitoren mit MTX, nicht LEF

36. Kremer JM; et al.; Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial; Ann Intern Med; 2002 5; 137 (9); 726-733

wurde für TH bereits bewertet und extrahiert, untersucht Kombination von LEF und MTX, nicht mit TNF Inhibitoren

37. Landewe RB; et al.; COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention; Arthritis Rheum (United States); 2002, 46 (2); p347-56

thematisch nicht relevant, keine Studie zu LEF

38. Ledingham J.; Deighton C. for the British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group (SGAWG); Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF $\alpha$  blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001); Rheumatology 2005;44:157-163

Expertenempfehlung zum Einsatz von TNF Inhibitoren. Zur Frage, ob auch andere Kombinationen als die mit MTX verwendet werden können heißt es: There are some published papers and abstracts highlighting that infliximab may be combined with leflunomide. The combination is efficacious; however, widespread use may be limited by adverse events which were common, and in some cases severe. Es wird also keine explizite Empfehlung für die Kombination von Infliximab mit LEF ausgesprochen.

39. Nash P, Thaci D; et al.; Leflunomide improves psoriasis in patients with psoriatic arthritis: an in-depth analysis of data from the TOPAS study; Dermatology (Switzerland); 2006; 212 (3); p238-49

Sekundärauswertung von Daten der Zulassungsstudie LEF bei Psoriasis Arthritis, entspricht Studie 3L01, TOPAS Studie, von EMEA bewertet; vermutlich versehentlich ist elektronisch ein anderer Review Artikel von Nash et al. beigefügt (Nash P, Clegg DO, Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs, Ann Rheum Dis, 2005;64;74-77)

40. Nordstroem DC; et al. ; Classic disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) in combination with infliximab. The Finnish experience; Rheumatol Int 2006; 26 (8); 741-748

Retrospektive Auswertung eines Finnischen RA-Registers, Responderraten und Abbrüche von Infliximab kombiniert mit MTX und / oder verschiedenen anderen DMARD, geht nicht in Bewertung ein, da Infliximab nur zugelassen ist für Kombination mit MTX, weiterhin keine Angabe von Responderraten oder Nebenwirkungen gesondert für LEF, kein RCT

41. Ortiz Garcia AM; et al.; Effectiveness and safety of infliximab combined with leflunomide in chronic polyarthritis; Clin Exp Rheumatol (Italy); 2004; 22 (6) p790  
retrospektive, nicht kontrollierte Beobachtungsstudie von 45 Pat. mit LEF und Infliximab, geht nicht in Bewertung ein, da Infliximab nur zugelassen ist für Kombination mit MTX, keine RCT

42. Patel S; et al.; Efficacy and safety of remicade (infliximab) plus arava (leflunomide) in rheumatoid arthritis (RA); Annu Eur Congr Rheumatol; Prague; (2001)  
Beschreibung einer Kohorte von 31 Pat in verschiedenen Einrichtungen, die Infliximab und LEF erhalten, und weiter beobachtet werden sollen, keine Angaben zur bisher erfolgten Beobachtungsdauer, Abstract, keine Vollpublikation, geht nicht in Bewertung ein, da Infliximab nur zugelassen ist für Kombination mit MTX

43. Perdriger A; et al. ; A French multicenter retrospective study on the efficacy and safety of infliximab in association with DMARDs other than methotrexate; Ann Rheum Dis 2004; 63 (Suppl 1); Abs: SAT0356.  
Umfrage unter französischen Rheumatologen zum Einsatz von Infliximab mit anderen DMARD als MTX, Abstract, geht nicht in Bewertung ein, da Infliximab nur zugelassen ist für Kombination mit MTX

44. Perdriger A; et al.; Safety of infliximab used in combination with leflunomide or azathioprine in daily clinical practice; J Rheumatol 2006; 33 (5); 865-869  
Vollpublikation der Umfrage Ergebnisse s. Nr 43

45. Puolakka K; et al.; Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis: a five-year randomized followup trial; Arthritis Rheum (United States); 2004; 50 (1) p55-62  
thematisch nicht relevant, es werden keine Aussagen zu LEF gemacht

46. Rau R; Herborn G; Benefit and risk of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis; Clin Exp Rheumatol (Italy); 2004, 22 (5 Suppl 35); pS83-94  
Review zu MTX, keine Aussagen zu LEF

47. Sharp JT; et al.; Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group; Arthritis Rheum (United States); 2000; 43 (3); p495-505  
wurde für TH berücksichtigt, Sekundärpublikation: gepoolte Analyse von 6 und 12 Monatsdaten der Studien US 301, MN 301 und MN 302, keine Aussagen zur Kombination von LEF mit TNF Inhibitor

48. Smolen JS; et al.; The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis: towards the goals of disease modifying antirheumatic drug therapy; J Rheumatol Suppl (Canada); 2004; 71 p13-20  
Review der Zulassungsstudien incl. Nachbeobachtung, Subgruppenanalyse der Patienten, die eine Krankheitsdauer von weniger als 2 Jahren hatten

49. E Suresh and C M Lambert; Combination treatment strategies in early rheumatoid arthritis; Soriano ER; McHugh NJ  
thematisch nicht relevant, keine Aussagen zu LEF und TNF Inhibitor Kombination, bestätigt Aussage des TH zu früher RA "the role of leflunomide in early RA need to be defined"

50. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review; J Rheumatol (Canada); 2006; 33 (7); p1422-30

systematischer Review, wird in TH Berücksichtigung finden, der systematische Review Nr 33 von Kavanaugh bezieht sich auch auf die Aussagen dieses Reviews

51. Tlacuilo-Parra JA; et al.; Leflunomide in the treatment of psoriasis: results of a phase II open trial; Br J Dermatol (England); 2004; 150 (5); p970-6

offene Phase II Studie mit 8 Patienten, Indikation Psoriasis, keine Angaben zur Psoriasis Arthritis, für die Indikation Psoriasis ist LEF nicht zugelassen, kein RCT

52. van Riel PL; et al.; Leflunomide: a manageable safety profile; J Rheumatol Suppl (Canada); 2004; 71 p21-4

Expertenkonsens zur Sicherheit von LEF, keine Aussagen zur Kombination mit TNF Inhibitoren

53. Weinblatt M; et al.; Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study; Arthritis & Rheumatism; (54); Issue 9, 2006, p2807-2816

Placebokontrollierte RCT zu Abatacept bei RA, Substanz war nicht Thema des TH, Zitat "In a subpopulation of patients receiving background leflunomide (106 patients in the abatacept group and 59 patients in the placebo group), total SAEs occurred more frequently in those receiving abatacept than in those receiving placebo (23.6% versus 15.3%)." Kombination mit LEF nicht zugelassen.

54. Wollenhaupt, J. et al.; Aktuelle Therapiestrategien bei Rheumatoider Arthritis; MMW Fortschr Med. 2006: 148 (42) 38-42

Therapieempfehlungen, keine Aussage zu Kombination von LEF mit TNF Inhibitor

#### **4.3      Stellungnahme des BPI vom 31.5.07 zum Therapiehinweis zu Arava**

##### Abschnitt Kosten

##### • Einwand (1):

Beim Vergleich von DMARD und TNF Alpha Blocker mit MTX parenteral

keine Differenzierung zwischen Kosten von Durchstechflaschen und Fertigspritzen. Gesamtkosten bei der Verwendung von Durchstechflaschen liegen weit über den Kosten für Fertigspritzen. Der VFA fordert, den Preisvergleich auf die gängigen Fertigspritzen bei MTX parenteral zu beschränken

##### Stellungnahme

Im Therapiehinweis ist jeweils der höchste Preis für Produkte mit gleicher Dosierung unabhängig von der Darreichungsform angegeben. Parenterale MTX Fertigspritzen sind im Gebrauch einfacher zu handhaben. Parenterale MTX Dosierflaschen dürfen von medizinischem Praxispersonal als Zytostatikum nur unter entsprechendem Schutz verwendet werden, sind aber im Gegensatz zu den Fertigspritzen auch als Generikum und somit deutlich preisgünstiger erhältlich.

Da grundsätzlich der Vorteil parenteraler MTX Anwendung gegenüber oraler MTX Anwendung in der Indikation der rheumatoiden Arthritis nicht belegt ist, wird in Analogie zum Therapiehinweis Adalimumab vorgeschlagen die parenteralen MTX Arzneimittel aus dem Preisvergleich zu streichen.

## Beschluss

Streichen der parenteralen MTX Arzneimittel aus dem Preisvergleich

### 5. Literatur des Therapiehinweises

1. Arava: European Public Assessment Report:scientific discussion, updated until 01July 2004, [www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/arava/arava.htm](http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/arava/arava.htm), download 4.9.06
2. Arava: European Public Assessment Report: Procedural steps taken and scientific discussion after authorisation; Changes made after 01/07/2004, [www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/arava/arava.htm](http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/arava/arava.htm), download 4.9.06
3. Arava: European Public Assessment Report: Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, [www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/arava/arava.htm](http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/arava/arava.htm), download 4.9.06
4. Burmester Gerd R, et al., Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial, *An Ann Rheum Dis*; 2007; 66; p732 – 739
5. Cannon GW, Holden L, Juhaeri J, Dai W, Scarazzini L: Adverse events with disease modifying antirheumatic drugs (DMARD): A cohort study of leflunomide compared with other DMARD, *J Rheumatol* 2004(31)10 S:1906-1911
6. Cohen S, Cannon GW, Schiff M, Weaver A, Fox R, Olsen N : Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate, *Arthritis Rheum* 2001(44)9 S:1984-1992
7. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V., interdisziplinäre Leitlinie, Management der frühen rheumatoiden Arthritis, 2006, [www.leitlinien.rheumanet.org](http://www.leitlinien.rheumanet.org), download 13.11.06
8. Dougados M, Emery P, Lemmel EM, Zerbini CAF, Brin S, van Riel P: When a DMARD fails, should patients switch to sulfasalazine or add sulfasalazine to continuing leflunomide? *Ann Rheum Dis* (64)1 2005 S:44-51
9. EMEA public statement on leflunomide (Arava), severe and serious hepatic reactions, 12.3.2001, [www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/561101en.pdf](http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/561101en.pdf), download 4.9.06

10. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser J P, Dawes PT, G6m6r B: A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis, *Rheumatology* 2000(39) S:655-665
  
11. Furst DE et al., Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis), *J Rheumatol (Canada)*, 2003, 30 (12) p2563-71
  
12. Goldkind L, Hepatotoxicity: Leflunomide, [www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/03/slides/3930S2\\_05\\_FDA-Goldkind.ppt](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/03/slides/3930S2_05_FDA-Goldkind.ppt), download 2.2.07
  
13. Goldkind L, Safety Analysis of Leflunomide NDA 20-905, FDA, Food and Drug Administration, Arthritis Advisory Committee, Arava™ (leflunomide), Briefing Information, March 5, 2003, [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B2\\_02\\_E-Sec1-Tab4.doc](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B2_02_E-Sec1-Tab4.doc), download 2.2.07
  
14. Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for treating psoriatic arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004: Oxford Update Software
  
15. Kaltwasser JP, Nash P, Gladmann D, Rosen Ch F, Behrens F, Jones P: Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis, a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial; *Arthritis Rheum* 2004(50)6 S:1939-1950
  
16. Kavanaugh AF; Ritchlin CT, Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines, *J Rheumatol (Canada)*; 2006, 33(7) p1417-21
  
17. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ: Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate, *Ann Intern Med* 2002(137) S:726-733
  
18. Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt K-B, Boehncke W-H, Follmann M, Friedrich M, Huber M, Kahl C, Klaus J, Koza J, S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, <http://www.blackwell-synergy.com/doi/pdf/10.1111/j.1610-0387.2006.06172.x>, download 28.12.06
  
19. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, Wells G. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews* 2002, issue 3 Art. No.: CD 002047.DOI: 10.002/14651858. CD002047
  
20. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Management of early rheumatoid Arthritis. 2000, updated 2004, [www.sign.ac.uk/pdf/sign48.pdf](http://www.sign.ac.uk/pdf/sign48.pdf), download 13.11.06
  
21. Soriano ER; McHugh NJ, Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review, *J Rheumatol (Canada)*; 2006; 33 (7); p1422-30



22. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien T K Larsen A, Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial, Lancet 1999(353) S:259-266
23. Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, van de Putte LBA, Larsen A, Kvien TK: Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine, Ann Rheum Dis (60) 2001, S:913-923
24. Strand V, Scott DL , Emery P, Kalden J R, Smolen JS, Cannon GW: Physical function and health related quality of live: analysis of 2-year data from randomized, controlled studies of leflunomide, sulfasalazine or methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis, J Rheumatol (32)4 2005 S:590-601
25. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G: Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate, Arch Intern Med 1999(159)22 S:2542-2550

Siegburg, den 16. August 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Der Vorsitzende

Hess

## 6. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

### 6.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Firma	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Robert-Koch-Platz 4	10115 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Postfach 10 03 36	70003 Stuttgart
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 – 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Uwierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V. Haus der Verbände	Littenstraße 10	10179 Berlin
Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV)	Carl-Mannich- Straße 26	65760 Eschborn/Ts
Gesellschaft für Phytotherapie e.V. Geschäftsstelle	Siebengebirgsallee 24	50939 Köln
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 21	10117 Berlin

## 6.2 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



### Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 Abs. 5 SGB V  
Unterausschuss „Arzneimittel“

**Besuchsadresse:**  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg

**Ihr Ansprechpartner:**  
Katrin Althoff

**Telefon:**  
02241-9388-27

**Telefax:**  
02241-9388-36

**E-Mail:**  
katrin.althoff@g-ba.de

**Internet:**  
www.g-ba.de

**Unser Zeichen:**  
al/uh

**Datum:**  
26. April 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
gemäß § 92 Abs. 3a SGB V

### Stellungnahmeverfahren zur Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AMR) hier: Therapiehinweise nach Nr. 14 AMR zu "Leflunomid"

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. April 2007 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren zu den Therapiehinweisen nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie für den Wirkstoff

"Leflunomid"

einzuleiten.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

**31. Mai 2007**

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Sollten Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur ergänzen, ist diese im Volltext Ihrer Stellungnahme beizufügen und die Stellungnahme obligat durch standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse zu ergänzen.

Wir möchten darauf hinweisen, dass nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, bei der Auswertung Ihrer Stellungnahme berücksichtigt werden kann.



Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur richten Sie bitte in elektronischer Form (per E-Mail oder per CD-Rom) als Word-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss „Arzneimittel“  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg  
[therapiehinweise@g-ba.de](mailto:therapiehinweise@g-ba.de)**

Mit der Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen wiedergegeben werden kann. Diese werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Mit freundlichen Grüßen

i.A.

Katrin Althoff  
Referentin

**Anlagen**

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigelegte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.  
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag. Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

### Literaturliste [*Institution/Firma*]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	<a href="http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html</a>
<i>HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der**  
**Arzneimittel-Richtlinie (AMR) in Anlage 4:**  
**Therapiehinweis zu Leflunomid**

vom 19. April 2007

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. April 2007 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung 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 [ ] (BAnz. [ ] [ ]), beschlossen:

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

## Beschlüsse zu den Arzneimittel-Richtlinien / Anlage 4

### Therapiehinweise nach Nr. 14 AMR

Wirkstoff: Leflunomid (Arava®)

**Beschluss vom:** tt.mm.jjjj

**In Kraft getreten am:** tt.mm.jjjj

**BAnz. jjjj, Nr. xxx vom tt.mm.jjjj, S. xx xxx**

#### 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 DMARD 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 DMARD der ersten Wahl. Chloroquin, Auranofin und Hydroxychloroquin werden bei früher RA als schwächer wirksam eingeschätzt als MTX, SSZ, parenterales Gold, Ciclosporin und Penicillamin.

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

In fortgeschrittenen Krankheitsstadien hat sich LEF 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 LEF 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. Auch ist bisher kein TNF Alpha Blocker für eine Kombinationstherapie mit LEF zugelassen.

Bei ungesichertem Nutzen und erhöhtem Risiko für toxische Nebenwirkungen ist eine Kombinationstherapie von LEF mit TNF Alpha Blockern unwirtschaftlich.

##### **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 arthritischen Symptome, sondern auch bezüglich der dermatologischen Symptome belegt ist. Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis ohne wesentliche dermatologische Symptomatik ist Leflunomid unter wirtschaftlichen Aspekten ein Mittel zweiter Wahl.

## ☒ Kosten

Vergleich der Jahrestherapiekosten verschiedener DMARD und TNF Alpha Blocker:

Wirkstoff	übliche Dosierungen	Jahrestherapiekosten	Anmerkung
<b>Leflunomid</b>	10 mg / d	<b>948 €</b>	
	20 mg / d	<b>1.333 €</b>	Reimport zugelassen
<b>MTX oral*</b>	10 mg / Woche	<b>96 €</b>	
	15 mg / Woche	<b>138 €</b>	
<b>MTX parenteral</b>	10 mg / Woche	<b>330 €</b> — 1.037 €	relevante Einsparung durch Einsatz von Generika möglich
	15 mg / Woche	<b>480 €</b> — 1.176 €	
	20 mg / Woche	<b>1.361 €</b> — 1.401 €	
	25 mg / Woche	<b>537 €</b> — 1.943 €	
<b>Sulfasalazin*</b>	2 g / d	<b>382 €</b>	
<b>parenterales Gold</b>	2 x 50 mg / Monat	<b>1.308 €</b>	Aufdosierung nach Fachinformation
<b>Ciclosporin*</b>	2,5 bis max. 5 mg / kg KG	<b>3.758 €</b>	
<b>Infliximab</b>	3mg / kg KG	<b>20.061 €</b>	Kombination mit MTX obligat, Kosten müssen dazu gerechnet werden
	3mg / kg KG	<b>35.107 €</b>	Dosiseskalation, ab 12.W alle 4 Wochen
	7,5 mg / kg KG	<b>37.615 €</b>	Dosiseskalation, ab 12.W alle 8 Wochen
<b>Etanercept</b>	50 mg / Woche	<b>22.845 €</b>	Reimport zugelassen, Monotherapie
<b>Adalimumab</b>	40 mg / 2 Wochen	<b>22.845 €</b>	Reimport zugelassen, Kombination mit MTX bei dieser Dosis obligat, Kosten müssen dazu gerechnet werden
	40 mg / Woche	<b>45.690 €</b>	Monotherapie
<b>Rituximab</b>	2000 mg / Behandlungszyklus	<b>7.473 €</b>	entspricht Kosten eines Behandlungszyklus, der frühestens nach 16 Wochen wiederholt werden kann, keine Dauertherapie
<b>Folsäure</b>	5 mg / Woche	<b>10 €</b>	Kosten müssen zur MTX Therapie dazu gerechnet werden

Preisstand 01.04.2007, berücksichtigt wurde die jeweils größte verfügbare Packungsgröße, bei gewichtsadaptierter Dosierung wurde ein Körpergewicht von 70Kg angenommen

\* Berechnung erfolgte auf Basis von Festbeträgen, Generika unterhalb Festbetrag verfügbar

## ☒ 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 – 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

LEF 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 LEF bei RA wurde in 3 großen randomisierten kontrollierten doppel-blinden multizentrischen Studien über 6 und 12 Monate untersucht (US 301, MN301, 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 LEF als effektives Basistherapeutikum mit signifikanter Verbesserung des 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 LEF vs MTX bzw. LEF 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 LEF 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 LEF 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 LEF 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 LEF behandelten Patienten.

Die Auswertung radiologischer Befunde von 73 % der Patienten nach dem Sharp-Score ergab eine Verlangsamung der Progression unter LEF und MTX gegenüber Placebo. Dieser Effekt war unter LEF und MTX ähnlich stark ausgeprägt (Veränderung des Sharp-Score in der 1. Jahreskohorte 0,53 LEF vs 0,88 MTX vs 2,16 PL, LEF vs MTX  $p=0,05$ , Veränderung des Sharp-Score in der 2-Jahreskohorte 1,6 LEF vs 1,2 MTX  $p=0,65$ ). Während also in MN 302 / 304 LEF 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 LEF 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 Score) eine äquivalente Wirksamkeit von LEF und SSZ. Nach zwei Jahren waren die ACR 20 Response Raten signifikant größer unter LEF. Der Funktionsstatus war nach sechs Monaten unter beiden DMARD klinisch bedeutsam gebessert. Die Verbesserung war unter LEF ausgeprägter als unter SSZ (nach sechs Monaten LEF-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 Responderaten in den Hauptstudien zu Leflunomid, angegeben ist die Signifikanz des Unterschiedes von LEF zum jeweils aktiven Studienarm

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

PL = Placebo

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

In randomisierten klinischen Studien wurden bisher die Kombinationen von LEF mit MTX und SSZ untersucht. Eine Überlegenheit dieser Kombinationstherapien gegenüber einer Monotherapie mit LEF 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 LEF 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 LEF gegenüber Placebo überlegen hinsichtlich der Linderung arthritischer Symptome (Verbesserung des PsARC betrug 59 % unter LEF vs 29,7 % unter Placebo). Die Wirkung auf Hautläsionen und den Funktionsstatus war nach Auffassung der EMEA nur mäßig. Vergleichende Studien zu anderen zugelassenen Arzneimitteln (z.B. MTX, Ciclosporin) liegen nicht vor.

## ☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Pharmakologisch zeichnet sich LEF durch eine lange Halbwertszeit und eine bis zu zwei Jahre anhaltende Verweildauer des aktiven Metaboliten im Organismus aus. Dies muss bei Umstellungen auf andere potentiell toxische DMARD 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 % - 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 LEF in 6 % – 11 % der Fälle und damit 2 - 3x häufiger als in den Vergleichsgruppen auftrat, manifestierte sich nicht selten erst im zweiten Behandlungsjahr.

Nach Fachinformation ist LEF 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
- bei schwangeren oder stillenden Frauen und
- Frauen, die keinen ausreichenden Empfängnisschutz praktizieren.

## Hepatoxizität

Die EMEA hatte 2001 auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko schwerwiegender hepatotoxischer Reaktionen unter LEF hingewiesen und zunächst ein monatliches Monitoring der Leberwerte in den ersten 6 Monaten einer Behandlung mit LEF 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 LEF mit MTX oder SSZ zeigen, dass Leflunomid mit einer relevanten Erhöhung der Leberenzyme (größer 3x Norm) bei 1,5 – 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 LEF von 2,4 pro 10.000 Patientenjahre (1 Fall bei 2.633 Pat.) und unter MTX von 0,6 pro 10.000 Patientenjahre (2 Fälle bei 9.514 Pat.).

Weitere Auswertungen großer Datenbanken amerikanischer Krankenversicherungen und nationaler Register von Rheumapatienten durch die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) 2003 bestätigten die insgesamt geringe Rate ernsthafter, stationär behandlungsbedürftiger hepatotoxischer Reaktionen von ca. 2 pro 10.000 Patientenjahre (PY), die sich nicht signifikant von den Raten anderer DMARD 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 LEF 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 LEF, bei Persistenz oder Erhöhung über das Dreifache der Norm muss ein Therapieabbruch mit Auswaschverfahren erfolgen.

#### Literatur:

1. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V., interdisziplinäre Leitlinie, Management der frühen rheumatoiden Arthritis, 2006, [www.leitlinien.rheumanet.org](http://www.leitlinien.rheumanet.org), download 13.11.06
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Management of early rheumatoid Arthritis. 2000, updated 2004, [www.sign.ac.uk/pdf/sign48.pdf](http://www.sign.ac.uk/pdf/sign48.pdf), download 13.11.06
3. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, Wells G. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. Cochrane database of systematic reviews 2002, issue 3 Art. No.: CD 002047.DOI: 10.002/14651858. CD002047
4. Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt K-B, Boehncke W-H, Follmann M, Friedrich M, Huber M, Kahl C, Klaus J, Koza J, S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, <http://www.blackwell-synergy.com/doi/pdf/10.1111/j.1610-0387.2006.06172.x>, download 28.12.06
5. Arava: European Public Assessment Report:scientific discussion, updated until 01July 2004, [www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/arava/arava.htm](http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/arava/arava.htm), download 4.9.06
6. Arava: European Public Assessment Report: Procedural steps taken and scientific discussion after authorisation; Changes made after 01/07/2004, [www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/arava/arava.htm](http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/arava/arava.htm), download 4.9.06
7. Arava: European Public Assessment Report: Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, [www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/arava/arava.htm](http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/arava/arava.htm), download 4.9.06
8. EMEA public statement on leflunomide (Arava), severe and serious hepatic reactions, 12.3.2001, [www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/561101en.pdf](http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/561101en.pdf), download 4.9.06
9. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G: Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate, Arch Intern Med 1999(159)22 S:2542-2550
10. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien T K, Larsen A, Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial, Lancet 1999(353) S:259-266
11. Cohen S, Cannon GW, Schiff M, Weaver A, Fox R, Olsen N : Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate, Arthritis Rheum 2001(44)9 S:1984-1992
12. Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, van de Putte LBA, Larsen A, Kvien TK: Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine, Ann Rheum Dis (60) 2001, S:913-923
13. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser J P, Dawes PT, Gömör B: A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis, Rheumatology 2000(39) S:655-665

14. Strand V, Scott DL, Emery P, Kalden JR, Smolen JS, Cannon GW: Physical function and health related quality of life: analysis of 2-year data from randomized, controlled studies of leflunomide, sulfasalazine or methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* (32)4 2005 S:590-601
15. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ: Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate, *Ann Intern Med* 2002(137) S:726-733
16. Dougados M, Emery P, Lemmel EM, Zerbini CAF, Brin S, van Riel P: When a DMARD fails, should patients switch to sulfasalazine or add sulfasalazine to continuing leflunomide? *Ann Rheum Dis* (64)1 2005 S:44-51
17. Kaltwasser JP, Nash P, Gladmann D, Rosen Ch F, Behrens F, Jones P: Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis, a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial; *Arthritis Rheum* 2004(50)6 S:1939-1950
18. Cannon GW, Holden L, Juhaeri J, Dai W, Scarazzini L: Adverse events with disease modifying antirheumatic drugs (DMARD): A cohort study of leflunomide compared with other DMARD, *J Rheumatol* 2004(31)10 S:1906-1911
19. Goldkind L, Hepatotoxicity: Leflunomide, [www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/03/slides/3930S2\\_05\\_FDA-Goldkind.ppt](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/03/slides/3930S2_05_FDA-Goldkind.ppt), download 2.2.07
20. Goldkind L, Safety Analysis of Leflunomide NDA 20-905, FDA, Food and Drug Administration, Arthritis Advisory Committee, Arava™ (leflunomide), Briefing Information, March 5, 2003, [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B2\\_02\\_E-Sec1-Tab4.doc](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B2_02_E-Sec1-Tab4.doc), download 2.2.07"

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

Siegburg, den 19. April 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Der Vorsitzende

Hess

**Tragende Gründe**  
**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-**  
**Richtlinie (AMR) in Anlage 4:**

**Therapiehinweis zu Leflunomid**

vom 19. April 2007

**Inhaltsverzeichnis**

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	2

## 1. Rechtsgrundlagen

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der UA „Arzneimittel“ hat zur Vorbereitung seiner Beratungen am 6. September 2006 ein Mitglied des Unterausschusses mit der Erstellung eines Entwurfs Therapiehinweis zu Leflunomid beauftragt.

## 3. Verfahrensablauf

Der Entwurf des Therapiehinweises zu Leflunomid wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 8. März 2007 abschließend beraten und die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens konsentiert.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
30. Sitzung UA „Arzneimittel“	6. September 2006	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs
36. Sitzung UA „Arzneimittel“	8. März 2007	Konsentierung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:

- I. Die Anlage 4 nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie wird um den Therapiehinweis zu Leflunomid gemäß Anlage ergänzt.

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgeschlagen.



Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

<b>Firma</b>	<b>Strasse</b>	<b>Ort</b>
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Robert-Koch-Platz 4	10115 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Postfach 10 03 36	70003 Stuttgart
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 – 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V. Haus der Verbände	Littenstraße 10	10179 Berlin
Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV)	Carl-Mannich-Straße 26	65760 Eschborn/Ts
Gesellschaft für Phytotherapie e.V. Geschäftsstelle	Siebengebirgsallee 24	50939 Köln
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 21	10117 Berlin

Siegburg, den 19. April 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Der Vorsitzende

Hess