

## Arzneimittel-Richtlinien

Der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 22. Februar 1999 beschlossen, die Anlage 4 der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien/AMR) in der Fassung vom 31. August 1993 (BANz. S. 11155), zuletzt geändert am 03. August 1998 (BANz. S. 14491), Anlage 4 zuletzt geändert am 12. September 1996 (BANz. S.12015) wie folgt zu ändern bzw. zu ergänzen:

### 1. Insulin-Analogon Lispro (z.B. Humalog®)

#### ☒ Indikation

Das gentechnisch hergestellte Insulin-Analogon Lispro wurde 1996 als kurzwirksames Insulin zur Behandlung und zur Ersteinstellung des Diabetes mellitus zugelassen. Es wird vor der Mahlzeit appliziert und kann im Bedarfsfall mit einem länger wirkenden Humaninsulin gemischt werden.

#### ☒ Wirkungen/Wirksamkeit

Insulin Lispro unterscheidet sich von Humaninsulin durch eine geringfügige Modifikation der B-Kette: die Positionen der Aminosäuren Lysin und Prolin wurden miteinander vertauscht. Infolgedessen wurde ein gegenüber Humaninsulin (U 100) beschleunigter Wirkungseintritt und damit eine schnellere Senkung des postprandialen Blutzuckerspiegels festgestellt.

Die Wirkung von Lispro setzt nach ca. 15 Minuten ein, so daß es unmittelbar bis 15 Minuten vor der Mahlzeit appliziert werden kann. Maximale Plasmaspitzenkonzentrationen werden nach 30 - 70 Minuten erreicht, die Wirkdauer beträgt 2 - 5 Stunden. Der Wirkungsverlauf variiert inter- und intraindividuell und hängt ab von Dosis, Injektionsstelle, Durchblutung, Temperatur und körperlicher Aktivität. Die Angaben über die Verkürzung des Wirkungseintritts schwanken daher zwischen 5 und 30 Minuten im Vergleich zu Normalinsulin.

In einer Studie wurde eine rechnerische Verbesserung der mittleren HbA<sub>1c</sub>-Werte gegenüber Normalinsulin (8,1% vs. 8,3%) bei Insulin-pflichtigen, nicht aber bei Nicht-Insulin-pflichtigen Diabetikern nachgewiesen. In anderen Studien fanden sich keine Unterschiede bezüglich der HbA<sub>1c</sub>-Werte im Vergleich einer Behandlung mit Humaninsulin oder Lispro. Auch ist die Auswirkung einer Behandlung mit Lispro auf die Entstehung bzw. den Verlauf eines diabetischen Spätsyndroms derzeit noch ungeklärt.

#### ☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Bei der Neueinstellung auf Insulin Lispro muß auf ein verändertes Hypoglykämierisiko (etwa 1 - 3 Stunden p. i) geachtet werden. In einer kleinen, randomisierten Studie war beim Einsatz von Lispro eine Tendenz zu frühen postprandialen Hypoglykämien nach Mahlzeiten mit reduzierter Kohlenhydratzufuhr zu beobachten. Außerdem sind mögliche Änderungen der Frühwarnsymptome einer Hypoglykämie zu beachten.

Wegen der kurzen Wirkdauer von Lispro ist darauf zu achten, daß bei der Therapieumstellung auch eine individuelle Dosisänderung des Basalinsulins erforderlich werden kann. Die Notwendigkeit zur Dosisanpassung kann sich auch erst im Verlauf der ersten Wochen oder Monate bemerkbar machen.

Humalog® darf nur mit Humaninsulin gemischt werden.

**Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Nachgewiesen wurde eine günstige Wirkung von Insulin Lispro auf den postprandialen Blutglukosespiegel bislang nur bei Diabetikern, die eine intensivierete Insulinbehandlung nach dem Basis-Bolus-Prinzip durchführten. Eine mögliche Verminderung der Hypoglykämierate wird kontrovers diskutiert. Die Ersteinstellung oder Umstellung eines Diabetikers auf Lispro sollte nur nach entsprechender Anleitung des Patienten zum Umgang mit diesem Insulin - besonders mit Hinweis auf die erforderliche Berücksichtigung der Ausgangsblutzuckerwerte - und unter sorgfältiger ärztlicher Verlaufskontrolle erfolgen.

Der behandelnde Arzt muß im Einzelfall entscheiden, ob der kurze Spritz-Eß-Abstand von Lispro für seinen Patienten eine so relevante Verbesserung der Lebensqualität darstellt, daß die im Vergleich zu festbetragsgeregelten Insulinen höheren Kosten für Lispro sowie für die ggf. erforderliche Dosissteigerung des Basalinsulins gerechtfertigt sind.

**Kosten**

**Preisübersicht Insulin Lispro**

Präparat	Wirkstärke / Darreichungsform	Packungseinheit	Hersteller	Verkaufspreis (DM)	Preisgefüge für je 1 ml/100 IE Insulin Lispro
HUMALOG®	100 Durchstechfl	1X10ML	LILLY	98.67	[REDACTED]
	100 Durchstechfl	5X10ML	LILLY	464.28	[REDACTED]
	Patrone 100 E./ml für Pen Inj.	5X1.5ML	LILLY	77.20	[REDACTED]
		5X1.5ML	EURIM	69.47	[REDACTED]
		5X1.5ML	KOHL	69.46	[REDACTED]
		5X1.5ML	MTK	69.46	[REDACTED]
	Patrone 100 E./ml	20X1.5ML	LILLY	278.56	[REDACTED]
Patrone 100 E./ml	5X3ML	LILLY	146.51	[REDACTED]	
Patrone 100 E./ml	10X3ML	LILLY	278.56	[REDACTED]	
<b>Festbetrag für Insulin</b>	(U 100) Durchstechfl	5x10ML		321.55	
	Patrone 100 E./ml	5x1.5ML		60.99	
	Patrone 100 E./ml	5x3ML		111,94	

Preise Lauertaxe Stand: 1.2.1999

## 2. Interferon beta-1a (z.B. Avonex®, Rebif®)

### ☒ Indikation

Interferon beta-1a ist EU-weit zugelassen zur Behandlung gehfähiger Patienten mit schubförmiger remittierender Multipler Sklerose (MS), die durch mindestens zwei wiederkehrende Attacken neurologischer Funktionsstörungen (Schübe) innerhalb der zurückliegenden drei bzw. zwei Jahre (Avonex® bzw. Rebif®) gekennzeichnet war und bei denen zwischen den Schüben keine Anzeichen eines kontinuierlichen Fortschreitens der Erkrankung erkennbar war. Mangels Erfahrung sollte es bei Patienten, die jünger als 16 Jahre alt sind, nicht eingesetzt werden.

### ☒ Wirkungen / Wirksamkeit

Im Zusammenhang mit den Wirkungen von Interferon beta-1a sind möglicherweise nachfolgende Effekte bedeutsam:

- Induktion immunsuppressiv wirkender Zytokine (z. B. Interleukin-10) mit Hemmung entzündlicher Prozesse
- Hemmung der Proliferation von autoreaktiven T-Zellen
- Hemmung der Expression der Major-Histokompatibilitätskomplex-Klasse-II Moleküle
- Hemmung von Metallproteasen mit verminderter Migration von T-Zellen in und durch das ZNS

Die Interferon beta-1a-Effekte werden als antiviral, antiproliferativ und immunregulatorisch charakterisiert, obwohl damit keine eindeutige Klärung der Wirkungen bei Multipler Sklerose gegeben ist.

Nach den Ergebnissen der MSCRG (Multiple Sclerosis Collaborative Research Group)-Studie an 301 Patienten, von denen 172 mit Avonex® (n=87) bzw. Plazebo (n=85) über 104 Wochen behandelt wurden, lag die geschätzte Wahrscheinlichkeit, eine Progression zu erleiden, bei 21,9 % in der Interferon beta-1a-Gruppe (30 µg IFβ<sub>1a</sub> i.m. einmal wöchentlich) und bei 34,9 % in der Kontrollgruppe. Eine **Verzögerung der Behinderungszunahme** wurde anhand der EDSS (Expanded Disability Status Scale) gezeigt. Die **Häufigkeit von Schüben** war in der Verum-Gruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe: die jährliche Schubrate lag - über 104 Wochen betrachtet - in der Kontrollgruppe bei 0,9 und in der β-Interferon-Gruppe bei 0,61 („per-protocoll-Analyse“). Unter Einbeziehung auch der kürzer als 104 Wochen beobachteten Patienten ergab sich eine jährliche Schubrate von 0,82 in der Kontrollgruppe bzw. 0,67 in der Verumgruppe („intention-to-treat-Analyse“). Keine signifikante zeitliche Differenz zwischen Plazebo- und Verumgruppe zeigte sich hinsichtlich des Zeitpunktes der ersten Exazerbation. Die aktiven Läsionen im Gehirn (nachzuweisen mit Gadolinium) waren in der β-Interferon-Gruppe geringer als in der Kontrollgruppe. Es bestand allerdings nur eine schwache Korrelation zwischen kernspintomographischem Befund und klinischer Symptomatik.

Die Wirksamkeit von Interferon beta-1a kann durch eine 1-2 Jahre nach Behandlungsbeginn einsetzende **Antikörperbildung** gemindert werden (bei ca. 14 bzw. 21 % der behandelten Patienten).

In einer weiteren Studie [PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a, subcutaneously in Multiple Sclerosis)] wurden 560 Patienten über 24 Monate mit Rebif® 6 MIU (22 µg) oder 12 MIU (44 µg) bzw. Plazebo (dreimal s.c /Woche) behandelt.

Primäres Zielkriterium war die **Anzahl der Schübe** pro Patient, die gegenüber Plazebo signifikant um 29 % (6 MIU IFβ<sub>1a</sub>) bzw. 32 % (12 MIU IFβ<sub>1a</sub>) gesenkt werden konnte. Nach 2 Jahren waren noch 15 %, 26 % und 32 % der Patienten (Plazebo, 6 MIU und 12 MIU IFβ<sub>1a</sub>) **schubfrei**. Der **erste Schub** trat im Median nach 4,5 (Plazebo), 7,6 und 9,6 Monaten (6 MIU und 12 MIU IFβ<sub>1a</sub>) auf. Eine signifikante, klinisch nicht unbedeutende Verlangsamung der

**Krankheitsprogression** konnte mittels des EDSS-Scores nachgewiesen werden, ebenso zeigte sich kernspintomographisch eine signifikante Beeinflussung aktiver Läsionen (Surrogatparameter) nach Gabe von 6 MIU und 12 MIU IF $\beta_{1a}$ . Bei Studienende wiesen - bis dahin offensichtlich ohne Auswirkung auf die Schubfrequenz - 23,8 % bzw. 12,5 % der Behandelten (6 MIU und 12 MIU IF $\beta_{1a}$ ) neutralisierende **Antikörper** auf.

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

*Unerwünschte Wirkungen:* Zu Behandlungsbeginn treten neben lokalen Reaktionen an der Einstichstelle bis hin zu - allerdings seltenen - Nekrosen (Rebif®) gehäuft grippeähnliche Reaktionen (61 %) wie Kopfschmerz, Fieber, Schwäche, Sinusitis, Thorax- und Bauchschmerzen, Infekte des Respirationstraktes, Myalgien etc. auf. Seltener kommt es zu unerwünschten Reaktionen auf das Herz-Kreislauf- und Zentralnerven-System und an der Haut. Laborchemische Parameter (ASAT) werden sehr selten erhöht.

*Kontraindiziert* ist Interferon beta-1a bei bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber natürlichem oder rekombinantem Interferon beta, Humanserumalbumin oder anderen Bestandteilen des jeweils verwendeten Präparates, des weiteren während der Schwangerschaft oder in der Stillzeit, bei Patienten mit schweren Depressionen (mit oder ohne Suizidgefährdung) sowie bei Patienten mit medikamentös nicht ausreichend beherrschbaren Anfallsleiden. Vorsicht ist u. a. geboten beim Vorliegen schwerer Funktionsstörungen von Leber und Niere sowie schwerer Myelosuppression.

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

Angesichts der Komplexität dieser häufig schubförmig / progredient verlaufenden schweren Erkrankung sollte die Indikation zur Behandlung vom Neurologen gestellt werden.

Es ist besonders darauf hinzuweisen, daß in den o. g. Studien die Untersuchungen zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Avonex® auf Patienten im Alter von 18-55 Jahre (Verum) bzw. von Rebif® auf 18-50-Jährige begrenzt wurden und daß derzeit auch keine Erfahrungen über einen Behandlungszeitraum von 2 Jahren hinaus existieren. Die Effizienz der Behandlung sollte daher spätestens nach zwei Jahren durch einen Neurologen überprüft und die Weiterbehandlung von dem klinisch objektivierbaren Erfolg (z.B. EDSS-Skala, s. o.) abhängig gemacht werden. Wenn ein Einfluß der Therapie auf Schubfrequenz und Krankheitsprogression nicht erkennbar ist, soll die Behandlung abgebrochen werden.

Für Avonex® wird die intramuskuläre Injektion von 30 µg (entspricht 6 MIU) einmal wöchentlich empfohlen. Höhere Dosen wurden bisher nicht geprüft. - Für Rebif® beträgt die empfohlene wöchentliche Dosis dreimal subkutan 22 µg (6 MIU).

Erkenntnisse über eine Erhaltungsdosis im Langzeitverlauf liegen nicht vor.

#### ☒ **Kosten**

##### **Interferon beta-1a:**

<b>Avonex®</b>		<b>Rebif®</b>	
4 Amp. à 6 Mio.IE	2.227,37 DM	12 Amp. à 6 Mio. IE	2.438,35 DM
Kosten / Woche	556,84 DM	Kosten / Woche	609,59 DM
(1 x 6 Mio. IE i.m.)		(3 x 6 Mio. IE s.c.)	
Kosten / Jahr	26.728,32 DM	Kosten / Jahr	29.260,32 DM

Lauertaxe Stand 15.01.1999

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

Köln, den 22. Februar 1999

**Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen**

**Der Vorsitzende**

**Jung**