

Zusammenfassende Dokumentation
über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IV

Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen
(zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine
Chemotherapie erhalten)

Vom 17. Juni 2010

Inhaltsverzeichnis

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlagen	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Würdigung der Stellungnahmen	5
2.2	Sonstige Änderungen	6
3.	Verfahrensablauf	7
4.	Beschluss	8
5.	Anhang	25
5.1	Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V	25
5.2	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	26
B.	Bewertungsverfahren	32
1.	Bewertungsgrundlagen	32
2.	Bewertungsentscheidung und Umsetzung	33
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	50
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	54
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	96

3.	Auswertung der Stellungnahmen	97
3.1.	Stellungnahme AMGEN	97
3.2.	Stellungnahme Roche	135
3.3.	Stellungnahme ASORS	139
3.4.	Stellungnahme Dr. Steinmetz	148

A. Tragende Gründe und Beschluss

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

In den Sitzungen am 20. September und 11. Oktober 2007 des Unterausschusses „Arzneimittel“ wurde über die Erstellung eines Therapiehinweises zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten, beraten. Es wurde vereinbart, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) mit der Erstellung eines Gutachtens als Grundlage für die Erstellung eines Therapiehinweises zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten) zu beauftragen.

Mit Schreiben vom 6. Januar 2009 übersandte die AkdÄ der Geschäftsstelle des G-BA das Gutachten zur Erstellung eines Therapiehinweises zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten).

In den Sitzungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 13. Januar 2009 und 10. Februar 2009 erfolgte eine Beratung über das Gutachten der AkdÄ und die Konsentierung des Therapiehinweises.

Am 10. Februar 2009 konsentierte der Unterausschuss die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ empfahl 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 Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen bei der Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten gemäß Anlage ergänzt.

Nach Auswertung der Stellungnahmen wurde der Entwurf des Therapiehinweises zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten) im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 11. Mai 2010 abschließend beraten. Der Unterausschuss „Arzneimittel“ spricht sich gegenüber dem G-BA für eine Ergänzung der Anlage IV nach § 17 der Arzneimittel-Richtlinie um den Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten) aus.

2.1 Würdigung der Stellungnahmen

Aufgrund der Stellungnahmen haben sich folgende Änderungen zum Stellungnahmeentwurf des Therapiehinweises zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten) ergeben:

Ehemalige Formulierung	Neue Formulierung
Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise	
<p>Vor Verordnung der ESAs müssen andere mögliche Ursachen einer Anämie (s. Abschnitt Wirkungen) ausgeschlossen und bei laborchemischen Hinweisen für einen Eisenmangel bzw. leere Eisenspeicher im Knochenmark eine Eisensubstitution parallel zur Gabe von ESAs begonnen werden. Auch während der Behandlung mit ESAs sind die Eisenspeicher zu überprüfen und ggf. Eisen zu substituieren.</p>	<p>Vor Verordnung der ESAs müssen andere mögliche Ursachen einer Anämie (s. Abschnitt Wirkungen) ausgeschlossen und bei laborchemischen Hinweisen für einen Speichereisen- bzw. funktionellen Eisenmangel eine parenterale Eisensubstitution parallel zur Gabe von ESAs begonnen werden. Auch während der Behandlung mit ESAs sind die Eisenspeicher zu überprüfen und ggf. Eisen zu substituieren.</p>
<p>Bei Patienten mit symptomatischer Anämie unter Chemotherapie, deren Tumorerkrankung eine gute Prognose aufweist und/oder deren Therapie mit kurativer Zielsetzung erfolgt (z. B. adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms), sollten aufgrund der Möglichkeit einer Stimulation des Tumorwachstums oder des gehäuften Auftretens von Thromboembolien unter einer Gabe von ESAs (s. Abschnitt Nebenwirkungen) bevorzugt EKs verabreicht werden.</p>	<p>In einigen klinischen Situationen sollte die symptomatische Anämie bei Tumorpatienten aufgrund der Möglichkeit einer Stimulation des Tumorwachstums oder des gehäuften Auftretens von Thromboembolien bevorzugt mit Bluttransfusionen behandelt werden. Insbesondere Patienten mit symptomatischer Anämie unter Chemotherapie, deren Tumorerkrankung eine gute Prognose aufweist und/oder deren Therapie mit kurativer Zielsetzung erfolgt (z. B. adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms), sollten bevorzugt EKs verabreicht werden.</p>
<p>Für den therapeutischen Einsatz gelten alle heute verfügbaren ESAs als äquivalent.</p>	<p>Für den therapeutischen Einsatz gelten alle heute verfügbaren ESAs entsprechend ihrem zugelassenen Applikationsweg als äquivalent.</p>
<p>Damit liegen die Zielwerte unterhalb des physiologischen Normbereiches (s. Abschnitt Wirkungen).</p>	<p>Satz wurde gestrichen.</p>
<p>Nach Abschluss der Chemotherapie ist auch die Gabe von ESAs zu beenden.</p>	<p>Spätestens 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie sollte die Behandlung mit ESAs abgesetzt werden.</p>

Wirksamkeit	
	<p><u>Ergänzung des Punktes „Überlebensdauer“:</u> In einer aktuellen, auf der Auswertung individueller Patientendaten basierenden Metaanalyse bei 13.933, in 53 RCT untersuchten Krebspatienten erhöhte die Gabe von ESAs die Mortalität während der aktiven Studienphase (HR: 1,17; CI: 1,06–1,30) und verschlechterte das Gesamtüberleben (HR: 1,06; CI: 1,00–1,12). Auch bei den 10.441 Patienten mit Chemotherapie wurde durch die Gabe von ESAs die Mortalität (HR: 1,10; CI: 0,98–1,24) erhöht und das Gesamtüberleben (HR: 1,04; CI: 0,97–1,11) vermindert.</p>
Risiken und Vorsichtsmaßnahmen	
	<p><u>Ergänzung in Tabelle 3:</u> Fußnote: http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/safetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm200391.htm</p>

2.2 Sonstige Änderungen

Der Therapiehinweis wurde um Epoetin theta ergänzt und die entsprechenden Textstellen und Tabellen angepasst.

3. Verfahrensablauf

Zeitlicher Ablauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Sitzung UA „Arzneimittel“	20.09.2007 11.10.2007	Beratung und Beauftragung der AkdÄ zur Erstellung eines Gutachtens als Grundlage für einen Therapiehinweis
Sitzung UA „Arzneimittel“	11.11.2008 09.12.2008	Beratung der vorläufigen Fassung des Gutachtens der AkdÄ
Sitzung UA „Arzneimittel“	13.01.2009 10.02.2009	Beratung des Gutachtens und Konsentierung eines Therapiehinweises zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
Sitzung des Plenums	19.02.2009	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
Sitzung des Plenums	09.06.2009	Ermöglichung der Abgabe einer Stellungnahme für Sachverständige der medizinischen Wissenschaft und Praxis, die gemäß dem Beschluss vom 19.02.2009 nicht zu den Stellungnahmeberechtigten gehörten
Sitzung UA „Arzneimittel“	11.05.2010	Beratung und Konsentierung des Therapiehinweises
Sitzung des Plenums	17.06.2010	Beschluss zur Ergänzung der Anlage IV der AM-RL

Berlin, den 17. Juni 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hess

4. Beschluss

**Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)
in Anlage IV:**

Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen

(zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine
Chemotherapie erhalten)

Vom 17. Juni 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Juni 2010 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Juni 2010 (BAz. S. 3108), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage IV nach § 17 der AM-RL wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage IV
Therapiehinweise nach § 17, Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie

Wirkstoff: Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe

(zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten,
die eine Chemotherapie erhalten)

Beschluss vom: 17. Juni 2010

In Kraft getreten am: 20. Oktober 2010

BAnz. 2010, Nr. 158 vom 19.10.2010, S. 3473

⊗ Zugelassene Anwendungsgebiete

Unter den Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (Erythropoiesis-Stimulating Agents, ESAs) sind in Deutschland Epoetin alfa und Epoetin zeta zur Behandlung der Anämie und zur Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen und multiplem Myelom, die eine Chemotherapie erhalten und bei denen das Risiko einer Transfusion aufgrund des Allgemeinzustandes besteht, zugelassen. Epoetin beta, Epoetin theta sowie Darbepoetin alfa sind zugelassen zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei erwachsenen Tumorpatienten mit nicht-myeloischen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten.

Nicht dargestellt an dieser Stelle ist die symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz, zu deren Behandlung alle ESAs - pegyliertes Epoetin beta und Epoetin delta eingeschlossen - zugelassen sind. Zusätzliche, hier ebenfalls nicht besprochene seltenere Indikationen von Epoetin alfa, Epoetin beta oder Epoetin zeta sind die Steigerung der autologen Blutgewinnung bei Patienten, die an einem autologen Spendeprogramm zur Vermeidung von Fremdblutkonserven teilnehmen, und/oder die Reduktion von Fremdblut bei Patienten mit hohem Risiko von Transfusionskomplikationen, die vor einem elektiven großen orthopädischen Eingriff stehen und nicht an einem autologen Blutspendeprogramm teil-

nehmen können sowie die Prävention der Frühgeborenenanämie (Epoetin beta).

Tabelle 1: Indikationsübersicht von Präparaten, die zur Behandlung der Anämie onkologischer Patienten zugelassen sind

	Erypo FS 06/2008	Epoetin alfa Hexal 08/2008, Ab- seamed 02/2008, Binocrit 03/2008	Silapo 08/2008, Retacrit 12/2007	NeoRecormon 500–30.000 I.E. 02/2008	Biopoin 09/2009, Eporatio 09/2009	Aranesp 02/2008
Symptomat. A. bei E u. K mit chron. Nierenversa- gen	+	+	+	+	+ (nur bei E)	+
A. und Reduktion des Transfusionsbedarfs bei E (solid. Tu, malign. Lymphome, multiples Myelom) mit Chemothe- rapie	+	+	+			
Symptomat. A. bei E mit nicht-myeloider malign. Erkrank., mit Chemothe- rapie				+	+	+
Steigerung autolog. Blut- gewinnung in Eigenblut- spende-programm	+		+	+		
Redukt. Fremdblut vor gr. elektiv. orthopäd. Eingrif- fen, hohes Risiko Trans- fusionskom-plikationen, ohne Eigen- blutspende-programm	+	+				
Prävention Frühgeb.- Anämie				+		
	Epoetin alfa		Epoetin zeta	Epoetin beta	Epoetin theta	Darb- epoetin alfa

A: Anämie; E: Erwachsene; K: Kinder

Quellen: Fachinformationen / European Public Assessment Reports (EPARs)

☒ Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

ESAs werden intravenös oder subkutan appliziert und stimulieren wie das körpereigene Hormon Erythropoetin (EPO) die Proliferation, Differenzierung und das Überleben von Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark. Die biologischen Wirkungen der gentechnologisch hergestellten ESAs werden ebenso wie die des Glykoproteins EPO durch Bindung an den Erythropoetin-Rezeptor (EPO-R) vermittelt, der spezifisch auf Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark exprimiert wird.

Zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) bei Erwachsenen mit Tumor-assoziiertes Anämie konnten zeigen, dass unter Chemotherapie ESAs ge-

genüber Placebo das hämatologische Ansprechen (definiert als transfusionsunabhängiger Anstieg des Hämoglobin (Hb)-Wertes ≥ 2 g/dl) verbessern und den Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentraten (EK) reduzieren. Die Wirksamkeit von ESAs hinsichtlich des hämatologischen Ansprechens und des Transfusionsbedarfs konnte auch in systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen bestätigt werden. Demgegenüber ist die klinische Bedeutung der in einigen Studien berichteten Verbesserung der Lebensqualität durch ESAs aufgrund methodischer Mängel in der Erfassung der Lebensqualität umstritten. Darüber hinaus haben RCTs bei Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten (maligne Lymphome, Tumore im Kopf-Hals-Bereich, Mamma-, Zervix- und nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom) schwerwiegende Risiken (z. B. thromboembolische Komplikationen, verkürztes krankheitsfreies bzw. Gesamtüberleben) unter Gabe von ESAs ergeben. In diese Studien (s. Tabelle 3) wurden auch Tumorpatienten eingeschlossen, die weder eine Chemotherapie noch eine Bestrahlung oder nur eine Bestrahlung erhalten hatten, und Hb-Werte angestrebt (z. B. 12-15 g/dl), die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet der ESAs bei Tumorpatienten entsprachen. Sowohl von der US Food and Drug Administration (FDA) als auch von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wurden daraufhin Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von ESAs bei Tumorpatienten mit Chemotherapie-assoziiertes Anämie veröffentlicht und zuletzt im Juli 2008 aktualisiert. Bei der Verordnung von ESAs müssen deshalb die folgenden Punkte unbedingt berücksichtigt werden:

- Vor Verordnung der ESAs müssen andere mögliche Ursachen einer Anämie (s. Abschnitt Wirkungen) ausgeschlossen und bei laborchemischen Hinweisen für einen Speichereisen- bzw. funktionellen Eisenmangel eine parenterale Eisensubstitution parallel zur Gabe von ESAs begonnen werden. Auch während der Behandlung mit ESAs sind die Eisenspeicher zu überprüfen und ggf. Eisen zu substituieren.
- Die Verordnung von ESAs bei Tumorpatienten mit symptomatischer Anämie, die keine Chemotherapie erhalten, ist nicht indiziert.
- In einigen klinischen Situationen sollte die symptomatische Anämie bei Tumorpatienten aufgrund der Möglichkeit einer Stimulation des Tumorstwachstums oder des gehäuften Auftretens von Thromboembolien bevorzugt mit Bluttransfusionen behandelt werden. Insbesondere Patienten mit symptomatischer Anämie unter Chemotherapie, deren Tumorerkrankung eine gute Prognose aufweist und/oder deren Therapie mit kurativer Ziel-

setzung erfolgt (z. B. adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms), sollten bevorzugt EKs verabreicht werden.

- Aussagefähige prädiktive Faktoren, die frühzeitig Hinweise auf ein Ansprechen auf eine Therapie mit ESAs geben könnten, wurden in den bisherigen Studien nicht ermittelt.
- Vor Verordnung von ESAs sollte eine Nutzen-Risiko-Abwägung unter Einbeziehung des Patienten erfolgen, die unter anderem folgende Faktoren einschließt: Art, Stadium und Prognose der Erkrankung, Schweregrad der Anämie, klinische Situation (z. B. kardiovaskuläre oder pulmonale Begleiterkrankungen), Behandlungspräferenz der Patienten. Die Patienten müssen über die heute bekannten Risiken bei Gabe von ESAs (thromboembolische Komplikationen, Stimulation des Tumorwachstums, verkürztes krankheitsfreies bzw. Gesamtüberleben) sorgfältig informiert werden.
- Die Verordnung von ESAs zur Behandlung der Anämie sollte nur bei Vorliegen von Anämie-Symptomen und in den zugelassenen Anwendungsgebieten erfolgen. Durch RCTs belegte Therapieziele sind ein Anstieg des Hb-Wertes und eine Verringerung bzw. Vermeidung von Bluttransfusionen.
- Nach den vorliegenden Studienergebnissen müssen in Abhängigkeit vom Basisrisiko, eine Bluttransfusion zu benötigen, z. B. bei einem Risiko von 30 % oder 70 %, zehn bzw. vier Patienten mit ESAs behandelt werden, um eine Bluttransfusion zu vermeiden. Durchschnittlich wurde der Transfusionsbedarf gegenüber der Kontrollgruppe (durchschnittlicher Verbrauch: 3,34 Konserven) um 1,05 EKs reduziert.
- Für den therapeutischen Einsatz gelten alle heute verfügbaren ESAs entsprechend ihrem zugelassenen Applikationsweg als äquivalent. Für die als sogenannte „Biosimilars“ von der Europäischen Kommission zugelassenen ESAs wurde in Zulassungsverfahren nachgewiesen, dass sie in Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit den Zulassungsanforderungen im Vergleich zu dem jeweiligen Referenzarzneimittel entsprechen.
- Die Behandlung der Chemotherapie-assoziierten Anämie sollte bei Hb-Werten ≤ 10 g/dl begonnen und ESAs so dosiert werden, dass Hb-Werte zwischen 10 und 12 g/dl bzw. zwischen 6,2 mmol/l und 7,45 mmol/l erreicht werden (vgl. Fachinformationen). Bei Hb-Werten > 12 g/dl muss eine Dosisanpassung der ESAs entsprechend der Fachinformation erfolgen und bei Hb-Werten ≥ 13 g/dl bzw. 8,07 mmol/l die Gabe von ESAs been-

det werden. Nach einem Absinken des Hb-Wertes unter 12 g/dl ist die Therapie mit einer Dosis von 25 % unter der vorherigen wieder aufzunehmen. Falls unter Behandlung mit ESAs nach 6 - 8 Wochen die Therapieziele (hämatologisches Ansprechen, Verringerung des Transfusionsbedarfs) trotz Überprüfung und ggf. Anpassung der Dosis nicht erreicht werden, sollte die Verabreichung von ESAs ebenfalls beendet werden.

- Bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen (z. B. multiples Myelom, maligne Lymphome) sollte vor der individuellen Entscheidung über die Gabe von ESAs zunächst eine Behandlung mit Chemotherapie und/oder Kortikosteroiden erfolgen, um die Zahl der Tumorzellen im Knochenmark zu reduzieren. Bei gleichzeitiger Verordnung von Wirkstoffen mit erhöhtem Risiko für thromboembolische Komplikationen (z. B. Thalidomid und Lenalidomid bei multiplen Myelom) ist eine besonders kritische Nutzen-Risiko-Abwägung der Verordnung von ESAs erforderlich.
- Spätestens 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie sollte die Behandlung mit ESAs abgesetzt werden.

⊗ Kosten

Die in der nachfolgenden Kostentabelle angegebene Dosierung bezieht sich auf die Anfangsdosis gemäß Fachinformation. Die Kostenberechnung erfolgte anhand des kostengünstigsten Präparates (Apothekenverkaufspreis) einschließlich Import.

Tabelle 2: Kostenübersicht

(Stand Lauerntaxe: 15.09.2010)

Wirkstoff	Präparat (Injektionslösung in Fertig- spritze)	Dosis	Kosten pro Einzeldosis [€] ¹	Kosten pro Woche [€] ¹	Kosten für 8 Wochen [€] ¹
Epoetin alfa	Erypo [®] FS 10.000 I.E./ml	150 I.E./kg KG 3 x/Woche ³	133,06	399,18	3.193,40
	Eprex [®] FS 10.000 I.E./ml		130,55	391,65	3.133,16
	Abseamed [®] 10.000 I.E./1 ml ²		101,92	305,77	2446,12
	Binocrit [®] 10.000 I.E./1 ml ²		101,92	305,77	2446,12
	Epoetin alfa Hexal [®] 10.000 I.E./1 ml ²		101,92	305,77	2446,12
Epoetin zeta	Silapo [®] 10.000 I.E./1,0 ml ²	150 I.E./kg KG 3 x/Woche ³	101,92	305,77	2446,12
	Retacrit [®] 10.000 I.E./1,0 ml ²		101,92	305,77	2446,12
Epoetin beta	NeoRecormon [®] 30.000 I.E.	30.000 I.E./Woche ⁴	363,83	363,83	2910,64
Epoetin theta	Biopoin [®] 20.000 I.E./ml ²	20.000 I.E./Woche ⁷	211,97	211,97	1695,73
	Eporatio [®] 20.000 I.E./ml ²		211,97	211,97	1695,76
Darbepoetin alfa	Aranesp [®] 150 µg	2,25 µg/kg KG /Woche ⁵	450,32	450,32	3602,56
Erythrozytenkonzentrat					
Erythrozytenkonzentrat		225–375 ml / Beutel ⁶	ca. 90,00 € / Beutel ⁶		

¹ Kostenberechnung für eine ca. 70 kg schwere Person

² Biosimilar

³ alternative Dosierung: 450 I.E./kg KG einmal pro Woche

⁴ entsprechend ca. 450 I.E./kg KG pro Woche berechnet auf einen Patienten mit durchschnittlichem Gewicht

⁵ alternative Dosierung: 500 µg (6,75 µg/kg KG) alle 3 Wochen

⁶ Angaben: DRK, Blutspendedienst Deutschland, 22.10.2008

⁷ empfohlene Anfangsdosis, unabhängig vom Körpergewicht einmal pro Woche

Nach Ablauf des Patentschutzes für die erstzugelassenen ESAs stehen als „Bio-similars“ derzeit sieben Präparate zur Verfügung. Sie enthalten ebenfalls gentechnologisch hergestelltes Epoetin alfa, Epoetin zeta bzw. Epoetin theta und sind wie die Referenzarzneimittel zur Behandlung der symptomatischen Anämie von Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten, zugelassen. Zur Zulassung wurden der Europäischen Kommission entsprechend den für die Nachfolgeprodukte biologischer Arzneimittel entwickelten Richtlinien die Ergebnisse geeigneter Untersuchungen vorgelegt, die nicht nur den enthaltenen Wirkstoff hinreichend charakterisieren, sondern die auch nachweisen, dass die Anforderungen in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit des geprüften Arzneimittels erfüllt werden.

⊗ Wirkungen

In Deutschland sind verschiedene gentechnologisch hergestellte Varianten des körpereigenen Glykoproteins EPO zur Behandlung bei Tumorpatienten der symptomatischen, Chemotherapie-assoziierten Anämie zugelassen (s. Tabelle 1). Hierzu zählen: Epoetin alfa, beta, theta, zeta, sowie das Epoetin-Analogon Darbepoetin alfa. Biochemische Unterschiede (z. B. in der Anzahl der Stickstoffgebundenen Kohlenhydratseitenketten, in der Aminosäuresequenz) führen zu Unterschieden im Molekulargewicht, der Affinität zum EPO-R und der Pharmakokinetik. So besitzt Darbepoetin alfa gegenüber Epoetin alfa bzw. beta eine etwa dreifach längere Serumhalbwertszeit und weist gleichzeitig eine um etwa den Faktor vier verminderte Affinität zum EPO-R auf. Diese biochemischen Unterschiede bedingen jedoch keine Unterschiede in den pharmakodynamischen Eigenschaften. Deshalb werden auch alle Wirkstoffe unter der Bezeichnung „Erythropoiesis-stimulating agents“ (ESAs) zusammengefasst.

Das Hormon EPO wird vorwiegend von der Niere gebildet und ist ein essentieller Wachstums- und Überlebensfaktor für erythroide Vorläuferzellen. Nach Bindung von EPO an spezifische EPO-R auf Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark werden Proliferation und Differenzierung stimuliert sowie das Überleben dieser Zellen verlängert, vor allem durch eine Hemmung des frühzeitigen, programmierten Zelltods (Apoptose). Jede Form von Sauerstoffmangel (Hypoxie) führt zu einer verstärkten Produktion von EPO und somit zu einer Zunahme der Sauerstofftransportkapazität.

Neben seiner wichtigen Funktion als Wachstumsfaktor der Erythropoese haben besonders präklinische Studien in den letzten Jahren die Rolle von EPO als plei-

otropes Zytokin verdeutlicht. Darüber hinaus wurde an Tumorzelllinien, aber auch an primärem Tumorgewebe von Patienten sowohl eine Expression von EPO als auch von EPO-R gezeigt. Die pathophysiologische Bedeutung dieser Befunde für eine Stimulation des Tumorwachstums, z. B. durch direkte Wirkungen von EPO bzw. ESAs auf Tumorzellen oder indirekt über eine Induktion der Neoangiogenese in Tumoren, ist jedoch noch unklar.

Das Auftreten einer Anämie ist eine häufige Komplikation bei Tumorpatienten, wobei die Angaben zur Prävalenz bzw. Inzidenz in Abhängigkeit von der Definition der Anämie, der Art und dem Stadium der Tumorerkrankung und der durchgeführten Behandlung (z. B. Chemotherapie, Bestrahlung) variieren. Das National Cancer Institute (NCI) hat einheitliche Kriterien für die Klassifikation der Anämie, basierend auf den Hb-Werten, vorgeschlagen:

- Grad 0: Hb-Wert im Normbereich (12,0-16,0 g/dl bei Frauen und 14,0-18,0 g/dl bei Männern)
- Grad 1: milde Anämie (Hb-Wert > 10 g/dl bis Normbereich)
- Grad 2: mäßige Anämie (Hb-Wert 8,0-10,0 g/dl)
- Grad 3: schwere Anämie (Hb-Wert 6,5-7,9 g/dl)
- Grad 4: lebensbedrohliche Anämie (Hb-Wert < 6,5 g/dl).

In einer großen multinationalen, europäischen, prospektiven Beobachtungsstudie bei Patienten mit soliden Tumoren oder hämatologischen Neoplasien betrug die Prävalenz der Anämie bei Diagnose 39,3 % und lag im Verlauf der Beobachtungsstudie bei 67,0 %. Die Patienten wiesen bei Diagnose meistens eine milde Anämie auf, bei etwa 14 % der Patienten lagen im weiteren Verlauf die Hb-Werte bei < 10,0 g/dl und etwa 50 % der mit Chemotherapie behandelten Patienten hatten eine Anämie. In dieser Beobachtungsstudie wurde eine Korrelation zwischen Abnahme der Hb-Werte und Verschlechterung des Allgemeinzustandes beobachtet. Anämien traten besonders häufig bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen (maligne Lymphome, multiples Myelom), gynäkologischen Tumorerkrankungen und Lungenkarzinom auf. Die Pathophysiologie der bei Tumorerkrankungen auftretenden Anämie ist multifaktoriell. Auslösende Faktoren können sein: Knochenmarkbeteiligung bei z. B. hämatologischen Systemerkrankungen, Eisen- oder Vitamin B₁₂- bzw. Folsäuremangel, okkulte Blutverluste, Niereninsuffizienz, Hämolyse und Suppression der Erythropoese infolge z. B. autoimmuner Prozesse bzw. Chemo- und/oder Strahlentherapie. Erst nach Ausschluss dieser Ursachen wird von einer Anämie bei chronischen Erkrankungen

gesprochen, die nach der Eisenmangelanämie die zweithäufigste Anämieform in Deutschland ist. Als wesentliche pathophysiologische Mechanismen der Anämie bei chronischen Erkrankungen gelten heute eine verminderte Synthese von EPO, eine verminderte Ansprechbarkeit von erythroiden Vorläuferzellen auf EPO, eine verkürzte Überlebenszeit der Erythrozyten sowie ein Einfluss der Tumorerkrankung bzw. chronischen Entzündung auf die Eisenhomöostase. Die hohe Prävalenz der Tumoranämie, deren Auswirkungen auf den Allgemeinzustand bei Tumorpatienten und die an der Entstehung der Anämie bei chronischen Erkrankungen beteiligten pathophysiologischen Faktoren sind Grund für die Gabe von ESAs bei Tumorpatienten mit Anämie.

⊗ **Wirksamkeit**

Die Verordnung von ESAs bei Tumorpatienten mit symptomatischer Anämie hat folgende Therapieziele: Anstieg des Hb-Wertes, Vermeidung von Anämiebedingten Symptomen bzw. Organschäden, Reduktion bzw. Verhinderung der Transfusion von EKs, Verbesserung der Lebensqualität. Zu diesen Zielen wurden in der Vergangenheit zu ESAs zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien an Patienten mit soliden und/oder hämatologischen Neoplasien publiziert. Allerdings zeichneten sich diese klinischen Prüfungen durch eine sehr variable Methodik und Qualität aus. Die untersuchten Patientenkollektive unterschieden sich erheblich hinsichtlich ihrer begleitenden Therapien (Chemotherapie mit/ohne Cisplatin, Strahlenbehandlung, keine spezifische Begleittherapie) sowie Dosierungen bzw. Dosierungsschemata der verabreichten ESAs. Häufig fehlten auch Daten zum Hb-Ausgangswert, der eine Beurteilung des Schweregrades der Anämie ermöglicht hätte, und in keiner Studie wurden unterschiedliche Hb-Schwellenwerte im Hinblick auf die erreichten Endpunkte miteinander verglichen. Auch zu sonstigen, potenziell prädiktiven Faktoren konnten keine validen Schlussfolgerungen aus den Studienergebnissen gezogen werden.

Unter Berücksichtigung dieser methodischen Defizite wurden die vorhandenen Publikationen in den letzten Jahren von mehreren Institutionen im Rahmen von Metaanalysen oder systematischen Reviews ausgewertet. Die nachfolgend dargestellten Erkenntnisse der Cochrane-Gruppe aus 57 Studien an 9353 Patienten wurden in aktuellen Leitlinien zum Einsatz von Epoetin und Darbepoetin bei onkologischen Patienten wie auch in aktuellen Fachinformationen und in der Risikoinformation des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 31.7.2008 berücksichtigt.

Hämatologisches Ansprechen

Hämatologisches Ansprechen, definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit einem Hb-Anstieg um mindestens 2 g/dl oder einem Hämatokrit (Hkt)-Anstieg um mindestens sechs Prozentpunkte, wurde für Epoetin und Darbepoetin bei der Mehrzahl von Patienten mit hämatologischen Neoplasien oder soliden Tumoren und einem Hb-Wert < 12 g/dl zu Studienbeginn gezeigt [Relatives Risiko (RR) 3,43; 95%, Konfidenzintervall (KI) 3,07 – 3,84; insgesamt = 4307]. In 18 der 22 einbezogenen Studien erhielten die Patienten eine Chemotherapie, davon in neun Studien eine platinhaltige. Ohne begleitende Tumorthherapie wurden vier Studien und in keiner Studie wurde eine Strahlentherapie durchgeführt.

Transfusionsrisiko

Entsprechend einer Auswertung von 42 Studien mit insgesamt 6510 Patienten konnte das relative Risiko für Bluttransfusionen durch Gabe von ESAs signifikant um 36 % gesenkt werden (RR 0,64; 95% KI 0,60 - 0,68). Gut doppelt so häufig wurde eine platinhaltige wie eine platinfreie Chemotherapie gegeben (in 22 bzw. 10 Studien). In vier Studien wurde auf eine Chemotherapie verzichtet, in zwei Studien eine Radio- bzw. Radiochemotherapie eingesetzt, vier Studien mussten hinsichtlich der Begleittherapie als unklar eingeordnet werden. Eine differenzierte Berechnung zur Abschätzung der absoluten Risikoreduktion ergab in Abhängigkeit vom Basisrisiko der Patienten, eine Bluttransfusion zu benötigen, unterschiedliche Werte für die Number needed to treat: bei einem Risiko von 30 % müssen demnach zehn Patienten mit ESAs behandelt werden, um bei einem Patienten eine Bluttransfusion zu vermeiden, in einer Population mit einem Basisrisiko von 70 % sind es nur vier Patienten.

Bezogen auf die Anzahl vermiedener Blutkonserven ergab sich bei einem Gesamtkollektiv von 2353 Studienteilnehmern aus 14 Studien ein durchschnittlich geringerer Verbrauch von 1,05 Erythrozytenkonserven (95% KI -1,32 bis -0,78) im Vergleich zur Kontrollgruppe (durchschnittlicher Verbrauch: 3,34 Konserven). Insgesamt wird der Einfluss der ESAs auf diesen Zielparameter zwar als statistisch signifikanter, klinisch aber bescheidener Effekt bewertet.

Erythrozytentransfusionen sind daher - unter Berücksichtigung des Hb- und/oder Hkt-Wertes sowie des klinischen Gesamtbildes (z. B. kardiovaskuläre oder pulmonale Erkrankungen) - generell als geeignete Behandlungsoption bei schweren Tumor-bedingten Anämien anzusehen, besonders auch im Hinblick auf die Risi-

ken einer Therapie mit ESAs. Bei der Notwendigkeit einer sofortigen Korrektur einer Anämie oder im Notfall sind sie das Mittel der Wahl.

Überlebensdauer

Als weiteren patientenrelevanten Parameter untersuchte die Cochrane-Gruppe die Gesamtsterblichkeit aus den Ergebnissen von 42 Studien. Unter diesen fanden sich überwiegend Studien an Patienten mit soliden Tumoren (25 Studien), aber auch hämatologischen Neoplasien (8 Studien) sowie Studien mit einem gemischten Kollektiv (8 Studien) und eine Studie an Patienten mit myelodysplastischem Syndrom, zu dessen Behandlung ESAs nicht zugelassen sind. Eine Chemotherapie wurde in 16 Studien mit, in 13 Studien ohne platinhaltige Therapeutika appliziert. Bestrahlt wurden die Patienten in acht Studien, während in drei Studien Patienten ohne begleitende antitumoröse Therapie eingeschlossen waren und in zwei Publikationen die Behandlung unklar blieb. Die durchschnittlichen Hb-Ausgangswerte lagen unter 10 g/dl (20 Studien), zwischen 10 und 12 g/dl (8 Studien), über 12 g/dl (7 Studien). Nicht mitgeteilt wurden sie in sieben weiteren Studien. In 29 Studien lag die mediane Beobachtungsdauer unter einem Jahr, in den restlichen Studien betrug sie mehr als ein Jahr. Bei der Mehrheit der Studien (n = 37) wurden Epoetine (alfa oder beta) untersucht. Insgesamt (n = 8167) fand sich ein Trend zu einem verkürzten Überleben der mit ESAs behandelten Patienten [Hazard Ratio (HR) 1,08; 95 % CI 0,99 - 1,18], wobei keine Hinweise auf besonders gefährdete Subgruppen identifiziert werden konnten.

In einer aktuellen, auf der Auswertung individueller Patientendaten basierenden Metaanalyse bei 13.933, in 53 RCTs untersuchten Krebspatienten erhöhte die Gabe von ESAs die Mortalität während der aktiven Studienphase (HR: 1,17; CI: 1,06–1,30) und verschlechterte das Gesamtüberleben (HR: 1,06; CI: 1,00–1,12). Auch bei den 10.441 Patienten mit Chemotherapie wurde durch die Gabe von ESAs die Mortalität (HR: 1,10; CI: 0,98–1,24) erhöht und das Gesamtüberleben (HR: 1,04; CI: 0,97–1,11) vermindert.

Tumoransprechen

Die von der Cochrane-Gruppe herangezogenen Publikationen (13 Studien, insgesamt = 2833) lieferten keine validen Daten, die eine zuverlässige Beurteilung des Tumoransprechens erlauben würden.

Lebensqualität

Der wichtige Aspekt der Lebensqualitätsverbesserung wurde anhand der Daten von 16 Studien analysiert. Diese umfassten überwiegend Kollektive mit einem Ausgangs-Hb-Wert < 10 g/dl und wandten ein breites Instrumentarium von Fragebögen und Messskalen an, um z. B. Parameter wie körperliches, funktionelles, soziales, emotionales Wohlbefinden bzw. Fatigue (FACT: Functional Assessment to Cancer Treatment) oder Kategorien wie Energieniveau, Alltagsaktivitäten, gesamte Lebensqualität (VAS: Visual analogue scale) darzustellen. Zusätzlich kamen eine Vielzahl weiterer Messskalen und deren Subskalen zum Einsatz. Dabei waren die Schwerpunkte und der Detaillierungsgrad der verwendeten Messskalen in den einzelnen Untersuchungen sehr unterschiedlich.

Die Validität der Resultate wird insgesamt kritisch bewertet. Zum Teil fehlte in den Studien eine Randomisierung oder Verblindung und/oder die Erfassung der Lebensqualität stellte keinen primären Endpunkt dar. Die meisten Studien gingen mit hohen Drop-out-Raten (> 20 %) einher. Oft blieb auch unklar in welchem zeitlichen Abstand zu therapeutischen Maßnahmen die Befragung stattgefunden hatte. Lediglich eine numerische Gegenüberstellung signifikanter Ergebnisse der verschiedenen Bewertungsskalen fiel zugunsten von ESAs aus, wobei allerdings ein möglicher Publikationsbias berücksichtigt werden muss und eine quantitative Abschätzung des Effektes nicht erfolgen kann.

⊗ Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von ESAs bei onkologischen Patienten sind - neben dem Auftreten von Kopfschmerzen - ein dosisabhängiger Blutdruckanstieg oder die Verschlechterung einer vorbestehenden Hypertonie. Eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks und ggf. seine medikamentöse Einstellung sind erforderlich. Wenn eine ausreichende Blutdruckeinstellung nicht erzielt werden kann, ist die Dosierung der ESAs zu reduzieren bzw. der Wirkstoff abzusetzen.

Selten wurden Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut beschrieben, auch über potenziell schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen wurde berichtet. Besonders zu Therapiebeginn wurden Influenza-ähnliche Symptome mit Gelenk- und Muskelschmerzen, Fieber, Hautausschlag und Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet.

Nach Behandlung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit ESAs trat sehr selten (überwiegend nach subkutaner Gabe) infolge der Bildung neutralisierender Antikörper gegen EPO eine isolierte Erythroblastopenie (pure red cell aplasia, PRCA) auf. Daher sind die Fachinformationen der Arzneimittel zu beachten, nach denen bei nachlassender Wirksamkeit neben den anderen möglichen Ursachen (s. Abschnitt Wirkungen) auch die Retikulozytenzahl sowie ggf. die Anti-EPO-Antikörper zu bestimmen sind und bei Vorliegen einer Erythroblastopenie die Behandlung mit ESAs abzubrechen ist.

Die Expression von EPO und EPO-R wurde nicht nur in normalen, nichthämatologischen Geweben (z. B. Gehirn, Darm, Gefäßendothel), sondern auch auf der Oberfläche von zahlreichen soliden Tumoren wie Prostata-, Lungen- oder gynäkologischen Karzinomen (Brust, Ovar, Zervix, Endometrium) nachgewiesen. Daraus resultieren Bedenken, dass ESAs das Wachstum von Tumoren anregen können.

Besondere Aufmerksamkeit erzeugte eine Metaanalyse von 51 Phase-III-Studien, die die Gabe von ESAs mit einer Placebo- oder Standardbehandlung bei der Therapie der Anämie von Tumorpatienten verglichen. Die Daten von insgesamt 13611 Patienten aus diesen 51 klinischen Prüfungen wurden hinsichtlich der Mortalitätsraten evaluiert, die von 8172 Patienten (38 Studien) im Hinblick auf das Auftreten thromboembolischer Ereignisse. Mit ESA behandelte Tumorpatienten hatten sowohl ein signifikant erhöhtes Risiko für Thromboembolien (334 Ereignisse/4.610 mit ESA behandelte Patienten vs. 173 Ereignisse/3.562 Kontrollpatienten; 7,5 % vs. 4,9 %; RR: 1,57; 95 % KI: 1,31 - 1,87) als auch ein erhöhtes Sterberisiko (Hazard Ratio 1,10; 95 % KI: 1,01 - 1,20).

Eine im Juni 2008 veröffentlichte retrospektive Analyse untersuchte Risikofaktoren, die eine leukämische Transformation bei Patienten mit primärer Myelofibrose begünstigen könnten. Unerwartet ergab sich u. a. eine signifikante Assoziation zu einer vorherigen Therapie mit ESAs ($p=0,004$), die allerdings außerhalb des zugelassenen Anwendungsbereiches stattgefunden hatte. Dieser Befund bedarf deshalb einer weiteren Abklärung in prospektiven Studien.

Die folgende Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Studien, die wegen signifikant erhöhter Tumorprogression und/oder verkürzter Überlebensdauer zu Anwendungseinschränkungen seitens der Behörden geführt haben¹:

¹ http://www.amgen.com/pdfs/misc/healthcare_professionals_letter.pdf

Tabelle 3²

Studie/Tumor (n)	Hämoglobin Zielwert	Erreichter Hb-Wert (Median, Q1, Q3)	Primärer Endpunkt	Negatives Resultat im ESA-Arm
Chemotherapie				
Cancer Study 1 (BEST) Metastatic breast cancer (n=939) Leyland-Jones B 2005	12-14 g/dl	12,9 g/dl 12,2; 13,3 g/dl	Gesamtüberleben über 12 Monate	Vermindertes Gesamtüberleben nach 12 Monaten
Cancer Study 2 (2000-0161) Lymphoid malignancy (n=344) Hedenus M 2003	13-15 g/dl (M) 13-14 g/dl (F)	11,0 g/dl 9,8; 12,1 g/dl	Rate an Patienten mit hämatologischem Ansprechen	Vermindertes Gesamtüberleben
Cancer Study 3 (PREPARE) early breast cancer (n=733) ^{3,4,5}	12,5-13 g/dl	13,1 g/dl 12,5; 13,7 g/dl	Rückfallfreies und Gesamtüberleben	Vermindertes rückfallfreies und Gesamtüberleben nach 3 Jahren
Cancer Study 4 (GOG 191) cervical cancer (n=114) Thomas G 2008	12-14 g/dl	12,7 g/dl 12,1; 13,3 g/dl	Progressionsfreies und Gesamtüberleben und lokoregionale Kontrolle	Vermindertes progressionsfreies und Gesamtüberleben und lokoregionale Kontrolle nach 3 Jahren
Nur Radiotherapie				
Cancer Study 5 (ENHANCE) Head and neck cancer (n=351) Henke M 2003	≥15 g/dl (M) ≥14 g/dl (F)	Nicht verfügbar	Lokoregional progressionsfreies Überleben	Vermindertes lokoregional progressionsfreies Überleben nach 3 Jahren und vermindertes Gesamtüberleben
Cancer Study 6 (DAHANCA 10) Head and neck cancer (n=522) Overgaard J 2006 (Interim A.)	14-15,5 g/dl	Nicht verfügbar	Lokoregionale Krankheitskontrolle	Verminderte lokoregionale Krankheitskontrolle
Weder Chemo- noch Radiotherapie				
Cancer Study 7 (EPO-CAN-20) NSCL (n=70) Wright JR 2007 (Interim A.)	12-14 g/dl	Nicht verfügbar	Lebensqualität	Vermindertes Gesamtüberleben
Cancer Study 8 (2001-0130) Non-myeloid malignancy (n=989) Smith RE 2008	12-13 g/dl	10,6 g/dl 9,4; 11,8 g/dl	RBC-Transfusionen	Vermindertes Gesamtüberleben

g/dl: Gramm pro Deziliter; M: Männer; F: Frauen

² <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm200391.htm>

³ <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4301b2-01-01-Amgen.pdf>

⁴ <http://www.medscape.com/viewarticle/571464?src=rss>

⁵ <http://www.medicalnewstoday.com/articles/90405.php>

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

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Juni 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hess

5. Anhang

5.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V

19/08/2010 09:24 030184413788

BMG REFERAT 213

S. 01/01



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss			
Original: <i>Be 19/10</i>			
Kopie:			
Eingang 19. Aug. 2010			UP
GF	M-VL	QS-V	AM
Ö	Recht	FB-Med.	REFERAT 213
BEARBEITET VON			Waller Schmitz
HAUSANSCHRIFT			Rochusstraße 1, 53123 Bonn
POSTANSCHRIFT			53107 Bonn

TEL +49 (0)228 99 441-3103
FAX +49 (0)228 99 441-4924
E-MAIL waller.schmitz@bmg.bund.de
INTERNET www.bmg.bund.de

Bonn, 19. August 2010
213 - 44746 - 1

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 17.06.2010
hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

1. in Anlage IV:
Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen
2. in Anlage IV:
Therapiehinweis zu Prasugrel
3. Anlage VII:
Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Abs. 1a SGB V

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 17.06.2010 zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Langenbacher

5.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz. Nr. 158 (S. 3473) vom 19.10.2010

■ Bundesministerium für Gesundheit

[1755 A]

**Bekanntmachung
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV:
Therapiehinweis
zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen
(zur Behandlung der symptomatischen Anämie
bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten)**

Vom 17. Juni 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Juni 2010 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Juni 2010 (BAnz. S. 3108), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage IV nach § 17 der AM-RL wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

Wirkstoff: Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe
(zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei
Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten)

Zugelassene Anwendungsgebiete

Unter den Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (Erythropoiesis-Stimulating Agents, ESAs) sind in Deutschland Epoetin alfa und Epoetin zeta zur Behandlung der Anämie und zur Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen und multiplem Myelom, die eine Chemotherapie erhalten und bei denen das Risiko einer Transfusion aufgrund des Allgemeinzustandes besteht, zugelassen. Epoetin beta, Epoetin theta sowie Darbepoetin alfa sind zugelassen zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei erwachsenen Tumorpatienten mit nicht-myeloischen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten.

Nicht dargestellt an dieser Stelle ist die symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz, zu deren Behandlung alle ESAs – pegyliertes Epoetin beta und Epoetin delta eingeschlossen – zugelassen sind. Zusätzliche, hier ebenfalls nicht besprochene seltenere Indikationen von Epoetin alfa, Epoetin beta oder Epoetin zeta sind die Steigerung der autologen Blutgewinnung bei Patienten, die an einem autologen Spendeprogramm zur Vermeidung von Fremdblutkonserven teilnehmen, und/oder die Reduktion von Fremdblut bei Patienten mit hohem Risiko von Transfusionskomplikationen, die vor einem elektiven großen orthopädischen Eingriff stehen und nicht an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen können sowie die Prävention der Frühgeborenenanämie (Epoetin beta).

Tabelle 1: Indikationsübersicht von Präparaten, die zur Behandlung der Anämie onkologischer Patienten zugelassen sind

	Erypo FS 06/2008	Epoetin alfa Hexal 08/2008, Abseamed 02/2008, Binocrit 03/2008	Silapo 08/2008, Relacrit 12/2007	NeoRecormon 500–30.000 I.E. 02/2008	Biopoin 09/2009, Eporatio 09/2009	Aranesp 02/2008
Symptomat. A. bei E u. K mit chron. Nierenversagen	+	+	+	+	+(nur bei E)	+
A. und Reduktion des Transfusionsbedarfs bei E (solid. Tu, malign. Lymphome, multiples Myelom) mit Chemotherapie	+	+	+			
Symptomat. A. bei E mit nicht-myeloider malign. Erkrank., mit Chemotherapie				+	+	+
Steigerung autolog. Blutgewinnung in Eigenblutspendeprogramm	+		+	+		
Redukt. Fremdblut vor gr. elektiv. orthopäd. Eingriffen, hohes Risiko Transfusionskomplikationen, ohne Eigenblutspende- programm	+	+				
Prävention Frühgeb.-Anämie				+		
	Epoetin alfa		Epoetin zeta	Epoetin beta	Epoetin theta	Darb- epoetin alfa

A: Anämie; E: Erwachsene; K: Kinder

Quellen: Fachinformationen/European Public Assessment Reports (EPARs)

Empfehlung zur wertschaftlichen Verordnungsweise

ESAs werden intravenös oder subkutan appliziert und stimulieren wie das körpereigene Hormon Erythropoetin (EPO) die Proliferation, Differenzierung und das Überleben von Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark. Die biologischen Wirkungen der gentechnologisch hergestellten ESAs werden ebenso wie die des Glykoproteins EPO durch Bindung an den Erythropoetin-Rezeptor (EPO-R) vermittelt, der spezifisch auf Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark exprimiert wird.

Zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) bei Erwachsenen mit Tumor-assoziiierter Anämie konnten zeigen, dass unter Chemotherapie ESAs gegenüber Placebo das hämatologische Ansprechen (definiert als transfusionsunabhängiger Anstieg des Hämoglobins (Hb)-Wertes ≥ 2 g/dl) verbessern und den Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentraten (EK) reduzieren. Die Wirksamkeit von ESAs hinsichtlich des hämatologischen Ansprechens und des Transfusionsbedarfs konnte auch in systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen bestätigt werden. Demgegenüber ist die klinische Bedeutung der in einigen Studien berichteten Verbesserung der Lebensqualität durch ESAs aufgrund methodischer Mängel in der Erfassung der Lebensqualität umstritten. Darüber hinaus haben RCTs bei Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten (maligne Lymphome, Tumore im Kopf-Hals-Bereich, Mamma-, Zervix- und nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom) schwerwiegende Risiken (z. B. thromboembolische Komplikationen, verkürztes krankheitsfreies bzw. Gesamtüberleben) unter Gabe von ESAs ergeben. In diese Studien (s. Tabelle 3) wurden auch Tumorpatienten eingeschlossen, die weder eine Chemotherapie noch eine Bestrahlung oder nur eine Bestrahlung erhalten hatten, und Hb-Werte angestrebt (z. B. 12–15 g/dl), die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet der ESAs bei Tumorpatienten entsprechen. Sowohl von der US Food and Drug Administration (FDA) als auch von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wurden daraufhin Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von ESAs bei Tumorpatienten mit Chemotherapie-

assoziiierter Anämie veröffentlicht und zuletzt im Juli 2008 aktualisiert. Bei der Verordnung von ESAs müssen deshalb die folgenden Punkte unbedingt berücksichtigt werden:

- Vor Verordnung der ESAs müssen andere mögliche Ursachen einer Anämie (s. Abschnitt Wirkungen) ausgeschlossen und bei laborchemischen Hinweisen für einen Speichereisen- bzw. funktionellen Eisenmangel eine parenterale Eisensubstitution parallel zur Gabe von ESAs begonnen werden. Auch während der Behandlung mit ESAs sind die Eisenspeicher zu überprüfen und ggf. Eisen zu substituieren.
- Die Verordnung von ESAs bei Tumorpatienten mit symptomatischer Anämie, die keine Chemotherapie erhalten, ist nicht indiziert.
- In einigen klinischen Situationen sollte die symptomatische Anämie bei Tumorpatienten aufgrund der Möglichkeit einer Stimulation des Tumorwachstums oder des gehäufteten Auftretens von Thromboembolien bevorzugt mit Bluttransfusionen behandelt werden. Insbesondere Patienten mit symptomatischer Anämie unter Chemotherapie, deren Tumorerkrankung eine gute Prognose aufweist und/oder deren Therapie mit kurativer Zielsetzung erfolgt (z. B. adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms), sollten bevorzugt EKs verabreicht werden.
- Aussagefähige prädiktive Faktoren, die frühzeitig Hinweise auf ein Ansprechen auf eine Therapie mit ESAs geben könnten, wurden in den bisherigen Studien nicht ermittelt.
- Vor Verordnung von ESAs sollte eine Nutzen-Risiko-Abwägung unter Einbeziehung des Patienten erfolgen, die unter anderem folgende Faktoren einschließt: Art, Stadium und Prognose der Erkrankung, Schweregrad der Anämie, klinische Situation (z. B. kardiovaskuläre oder pulmonale Begleiterkrankungen), Behandlungspräferenz der Patienten. Die Patienten müssen über die heute bekannten Risiken bei Gabe von ESAs (thromboembolische Komplikationen, Stimulation des Tumorwachstums, verkürztes krankheitsfreies bzw. Gesamtüberleben) sorgfältig informiert werden.

- Die Verordnung von ESAs zur Behandlung der Anämie sollte nur bei Vorliegen von Anämie-Symptomen und in den zugelassenen Anwendungsgebieten erfolgen. Durch RCTs belegte Therapieziele sind ein Anstieg des Hb-Wertes und eine Verringerung bzw. Vermeidung von Bluttransfusionen.
- Nach den vorliegenden Studienergebnissen müssen in Abhängigkeit vom Basisrisiko, eine Bluttransfusion zu benötigen, z. B. bei einem Risiko von 30% oder 70%, zehn bzw. vier Patienten mit ESAs behandelt werden, um eine Bluttransfusion zu vermeiden. Durchschnittlich wurde der Transfusionsbedarf gegenüber der Kontrollgruppe (durchschnittlicher Verbrauch: 3,34 Konserven) um 1,05 EKs reduziert.
- Für den therapeutischen Einsatz gelten alle heute verfügbaren ESAs entsprechend ihrem zugelassenen Applikationsweg als äquivalent. Für die als sogenannte „Biosimilars“ von der Europäischen Kommission zugelassenen ESAs wurde in Zulassungsverfahren nachgewiesen, dass sie in Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit den Zulassungsanforderungen im Vergleich zu dem jeweiligen Referenzarzneimittel entsprechen.
- Die Behandlung der Chemotherapie-assoziierten Anämie sollte bei Hb-Werten ≤ 10 g/dl begonnen und ESAs so dosiert werden, dass Hb-Werte zwischen 10 und 12 g/dl bzw. zwischen 6,2 mmol/l und 7,45 mmol/l erreicht werden (vgl. Fachinformationen). Bei Hb-Werten > 12 g/dl muss eine Dosisanpassung der ESAs entsprechend der Fachinformation erfolgen und

- bei Hb-Werten ≥ 13 g/dl bzw. 8,07 mmol/l die Gabe von ESAs beendet werden. Nach einem Absinken des Hb-Wertes unter 12 g/dl ist die Therapie mit einer Dosis von 25% unter der vorherigen wieder aufzunehmen. Falls unter Behandlung mit ESAs nach 6–8 Wochen die Therapieziele (hämatologisches Ansprechen, Verringerung des Transfusionsbedarfs) trotz Überprüfung und ggf. Anpassung der Dosis nicht erreicht werden, sollte die Verabreichung von ESAs ebenfalls beendet werden.
- Bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen (z. B. multiples Myelom, maligne Lymphome) sollte vor der individuellen Entscheidung über die Gabe von ESAs zunächst eine Behandlung mit Chemotherapie und/oder Kortikosteroiden erfolgen, um die Zahl der Tumorzellen im Knochenmark zu reduzieren. Bei gleichzeitiger Verordnung von Wirkstoffen mit erhöhtem Risiko für thromboembolische Komplikationen (z. B. Thalidomid und Lenalidomid bei multiplem Myelom) ist eine besonders kritische Nutzen-Risiko-Abwägung der Verordnung von ESAs erforderlich.
- Spätestens 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie sollte die Behandlung mit ESAs abgesetzt werden.

Kosten

Die in der nachfolgenden Kostentabelle angegebene Dosierung bezieht sich auf die Anfangsdosis gemäß Fachinformation. Die Kostenberechnung erfolgte anhand des kostengünstigsten Präparates (Apothekenverkaufspreis) einschließlich Import.

Tabelle 2: Kostenübersicht
(Stand Lauerfaxe: 15. September 2010)

Wirkstoff	Präparat (Injektionslösung in Fertigspritze)	Dosis	Kosten pro Einzeldosis [€] ¹⁾	Kosten pro Woche [€] ¹⁾	Kosten für 8 Wochen [€] ¹⁾
Epoetin alfa	Erypo® FS 10000 I.E./ml	150 I.E./kg KG	133,06	399,18	3193,40
	Eporex® FS 10000 I.E./ml	3x/Woche ²⁾	130,55	391,65	3133,16
	Abseamed® 10000 I.E./1 ml ²⁾		101,92	305,77	2446,12
	Binocrit® 10000 I.E./1 ml ²⁾		101,92	305,77	2446,12
	Epoetin alfa Hexal® 10000 I.E./1 ml ²⁾		101,92	305,77	2446,12
Epoetin zeta	Silapo® 10000 I.E./1,0 ml ²⁾	150 I.E./kg KG	101,92	305,77	2446,12
	Retacrit® 10000 I.E./1,0 ml ²⁾	3x/Woche ²⁾	101,92	305,77	2446,12
Epoetin beta	NeoRecormon® 30000 I.E.	30000 I.E./Woche ²⁾	363,83	363,83	2910,64
Epoetin theta	Biopoin® 20000 I.E./ml ²⁾	20000 I.E./Woche ²⁾	211,97	211,97	1695,73
	Eporatio® 20000 I.E./ml ²⁾		211,97	211,97	1695,76
Darbepoetin alfa	Aranesp® 150 µg	2,25 µg/kg KG/Woche ²⁾	450,32	450,32	3602,56
Erythrozytenkonzentrat					
Erythrozytenkonzentrat		225–375 ml/Beutel ²⁾	ca. 90,00 €/Beutel ²⁾		

1) Kostenberechnung für eine ca. 70 kg schwere Person
 2) Biosimilar
 3) alternative Dosierung: 450 I.E./kg KG einmal pro Woche
 4) entsprechend ca. 450 I.E./kg KG pro Woche berechnet auf einen Patienten mit durchschnittlichem Gewicht
 5) alternative Dosierung: 500 µg (6,75 µg/kg KG) alle 3 Wochen
 6) Angaben: DRK, Blutspendedienst Deutschland, 22. Oktober 2008
 7) empfohlene Anfangsdosis, unabhängig vom Körpergewicht einmal pro Woche

Nach Ablauf des Patentschutzes für die erstzugelassenen ESAs stehen als „Biosimilars“ derzeit sieben Präparate zur Verfügung. Sie enthalten ebenfalls gentechnologisch hergestelltes Epoetin alfa, Epoetin zeta bzw. Epoetin theta und sind wie die Referenzarzneimittel zur Behandlung der symptomatischen Anämie von Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten, zugelassen. Zur Zulassung wurden der Europäischen Kommission entsprechend den für die Nachfolgeprodukte biologischer Arzneimittel entwickelten Richtlinien die Ergebnisse geeigneter Untersuchungen vorgelegt, die nicht nur den enthaltenen Wirkstoff hinreichend charakterisieren, sondern die auch nachweisen, dass die Anforderungen in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit des geprüften Arzneimittels erfüllt werden.

Wirkungen

In Deutschland sind verschiedene gentechnologisch hergestellte Varianten des körpereigenen Glykoproteins EPO zur Behandlung bei Tumorpatienten der symptomatischen, Chemotherapie-assoziierten Anämie zugelassen (s. Tabelle 1). Hierzu zählen: Epoetin alfa, beta, theta, zeta, sowie das Epoetin-Analogon Darbepoetin alfa. Biochemische Unterschiede (z. B. in der Anzahl der Stickstoff-gebundenen Kohlenhydratseitenketten, in der Aminosäuresequenz) führen zu Unterschieden im Molekulargewicht, der Affinität zum EPO-R und der Pharmakokinetik. So besitzt Darbepoetin alfa gegenüber Epoetin alfa bzw. beta eine etwa dreifach längere Serumhalbwertszeit und weist gleichzeitig eine um etwa den Faktor vier verminderte Affinität zum EPO-R

auf. Diese biochemischen Unterschiede bedingen jedoch keine Unterschiede in den pharmakodynamischen Eigenschaften. Deshalb werden auch alle Wirkstoffe unter der Bezeichnung „Erythropoiesis-stimulating agents“ (ESAs) zusammengefasst.

Das Hormon EPO wird vorwiegend von der Niere gebildet und ist ein essenzieller Wachstums- und Überlebensfaktor für erythroide Vorläuferzellen. Nach Bindung von EPO an spezifische EPO-R auf Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark werden Proliferation und Differenzierung stimuliert sowie das Überleben dieser Zellen verlängert, vor allem durch eine Hemmung des frühzeitigen, programmierten Zelltods (Apoptose). Jede Form von Sauerstoffmangel (Hypoxie) führt zu einer verstärkten Produktion von EPO und somit zu einer Zunahme der Sauerstofftransportkapazität.

Neben seiner wichtigen Funktion als Wachstumsfaktor der Erythropoese haben besonders präklinische Studien in den letzten Jahren die Rolle von EPO als pleiotropes Zytokin verdeutlicht. Darüber hinaus wurde an Tumorzelllinien, aber auch an primärem Tumorgewebe von Patienten sowohl eine Expression von EPO als auch von EPO-R gezeigt. Die pathophysiologische Bedeutung dieser Befunde für eine Stimulation des Tumorstadiums, z. B. durch direkte Wirkungen von EPO bzw. ESAs auf Tumorzellen oder indirekt über eine Induktion der Neoangiogenese in Tumoren, ist jedoch noch unklar.

Das Auftreten einer Anämie ist eine häufige Komplikation bei Tumorpatienten, wobei die Angaben zur Prävalenz bzw. Inzidenz in Abhängigkeit von der Definition der Anämie, der Art und dem Stadium der Tumorerkrankung und der durchgeführten Behandlung (z. B. Chemotherapie, Bestrahlung) variieren. Das National Cancer Institute (NCI) hat einheitliche Kriterien für die Klassifikation der Anämie, basierend auf den Hb-Werten, vorgeschlagen:

- Grad 0: Hb-Wert im Normbereich (12,0–16,0 g/dl bei Frauen und 14,0–18,0 g/dl bei Männern)
- Grad 1: milde Anämie (Hb-Wert > 10 g/dl bis Normbereich)
- Grad 2: mäßige Anämie (Hb-Wert 8,0–10,0 g/dl)
- Grad 3: schwere Anämie (Hb-Wert 6,5–7,9 g/dl)
- Grad 4: lebensbedrohliche Anämie (Hb-Wert < 6,5 g/dl).

In einer großen multinationalen, europäischen, prospektiven Beobachtungsstudie bei Patienten mit soliden Tumoren oder hämatologischen Neoplasien betrug die Prävalenz der Anämie bei Diagnose 39,3% und lag im Verlauf der Beobachtungsstudie bei 67,0%. Die Patienten wiesen bei Diagnose meistens eine milde Anämie auf, bei etwa 14% der Patienten lagen im weiteren Verlauf die Hb-Werte bei < 10,0 g/dl und etwa 50% der mit Chemotherapie behandelten Patienten hatten eine Anämie. In dieser Beobachtungsstudie wurde eine Korrelation zwischen Abnahme der Hb-Werte und Verschlechterung des Allgemeinzustandes beobachtet. Anämien traten besonders häufig bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen (maligne Lymphome, multiples Myelom), gynäkologischen Tumorerkrankungen und Lungenkarzinom auf. Die Pathophysiologie der bei Tumorerkrankungen auftretenden Anämie ist multifaktoriell. Auslösende Faktoren können sein: Knochenmarkbeteiligung bei z. B. hämatologischen Systemerkrankungen, Eisen- oder Vitamin B12- bzw. Folsäuremangel, okkulte Blutverluste, Niereninsuffizienz, Hämolyse und Suppression der Erythropoese infolge z. B. autoimmuner Prozesse bzw. Chemo- und/oder Strahlentherapie. Erst nach Ausschluss dieser Ursachen wird von einer Anämie bei chronischen Erkrankungen gesprochen, die nach der Eisenmangelanämie die zweithäufigste Anämieform in Deutschland ist. Als wesentliche pathophysiologische Mechanismen der Anämie bei chronischen Erkrankungen gelten heute eine verminderte Synthese von EPO, eine verminderte Ansprechbarkeit von erythroiden Vorläuferzellen auf EPO, eine verkürzte Überlebenszeit der Erythrozyten sowie ein Einfluss der Tumorerkrankung bzw. chronischen Entzündung auf die Eisenhomöostase. Die hohe Prävalenz der Tumoranämie, deren Auswirkungen auf den Allgemeinzustand bei Tumorpatienten und die an der Entstehung der Anämie bei chronischen Erkrankungen beteiligten pathophysiologischen Faktoren sind Grund für die Gabe von ESAs bei Tumorpatienten mit Anämie.

Wirksamkeit

Die Verordnung von ESAs bei Tumorpatienten mit symptomatischer Anämie hat folgende Therapieziele: Anstieg des Hb-Wertes, Vermeidung von Anämie-bedingten Symptomen bzw. Organschäden, Reduktion bzw. Verhinderung der Transfusion

von EKs, Verbesserung der Lebensqualität. Zu diesen Zielen wurden in der Vergangenheit zu ESAs zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien an Patienten mit soliden und/oder hämatologischen Neoplasien publiziert. Allerdings zeichneten sich diese klinischen Prüfungen durch eine sehr variable Methodik und Qualität aus. Die untersuchten Patientenkollektive unterschieden sich erheblich hinsichtlich ihrer begleitenden Therapien (Chemotherapie mit/ohne Cisplatin, Strahlentherapie, keine spezifische Begleittherapie) sowie Dosierungen bzw. Dosierungsschemata der verabreichten ESAs. Häufig fehlten auch Daten zum Hb-Ausgangswert, der eine Beurteilung des Schweregrades der Anämie ermöglicht hätte, und in keiner Studie wurden unterschiedliche Hb-Schwellenwerte im Hinblick auf die erreichten Endpunkte miteinander verglichen. Auch zu sonstigen, potenziell prädiktiven Faktoren konnten keine validen Schlussfolgerungen aus den Studienergebnissen gezogen werden.

Unter Berücksichtigung dieser methodischen Defizite wurden die vorhandenen Publikationen in den letzten Jahren von mehreren Institutionen im Rahmen von Metaanalysen oder systematischen Reviews ausgewertet. Die nachfolgend dargestellten Erkenntnisse der Cochrane-Gruppe aus 57 Studien an 9353 Patienten wurden in aktuellen Leitlinien zum Einsatz von Epoetin und Darbepoetin bei onkologischen Patienten wie auch in aktuellen Fachinformationen und in der Risikoinformation des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 31. Juli 2008 berücksichtigt.

Hämatologisches Ansprechen

Hämatologisches Ansprechen, definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit einem Hb-Anstieg um mindestens 2 g/dl oder einem Hämatokrit (Hkt)-Anstieg um mindestens sechs Prozentpunkte, wurde für Epoetin und Darbepoetin bei der Mehrzahl von Patienten mit hämatologischen Neoplasien oder soliden Tumoren und einem Hb-Wert < 12 g/dl zu Studienbeginn gezeigt [Relatives Risiko (RR) 3,43; 95%, Konfidenzintervall (KI) 3,07–3,84; insgesamt = 4307]. In 18 der 22 einbezogenen Studien erhielten die Patienten eine Chemotherapie, davon in neun Studien eine platinhaltige. Ohne begleitende Tumorthherapie wurden vier Studien und in keiner Studie wurde eine Strahlentherapie durchgeführt.

Transfusionsrisiko

Entsprechend einer Auswertung von 42 Studien mit insgesamt 6510 Patienten konnte das relative Risiko für Bluttransfusionen durch Gabe von ESAs signifikant um 36% gesenkt werden (RR 0,64; 95% KI 0,60–0,68). Gut doppelt so häufig wurde eine platinhaltige wie eine platinfreie Chemotherapie gegeben (in 22 bzw. 10 Studien). In vier Studien wurde auf eine Chemotherapie verzichtet, in zwei Studien eine Radio- bzw. Radiochemotherapie eingesetzt, vier Studien mussten hinsichtlich der Begleittherapie als unklar eingeordnet werden. Eine differenzierte Berechnung zur Abschätzung der absoluten Risikoreduktion ergab in Abhängigkeit vom Basisrisiko der Patienten, eine Bluttransfusion zu benötigen, unterschiedliche Werte für die Number needed to treat: bei einem Risiko von 30% müssen demnach zehn Patienten mit ESAs behandelt werden, um bei einem Patienten eine Bluttransfusion zu vermeiden, in einer Population mit einem Basisrisiko von 70% sind es nur vier Patienten.

Bezogen auf die Anzahl vermiedener Blutkonserven ergab sich bei einem Gesamtkollektiv von 2353 Studienteilnehmern aus 14 Studien ein durchschnittlich geringerer Verbrauch von 1,05 Erythrozytenkonserven (95% KI –1,32 bis –0,78) im Vergleich zur Kontrollgruppe (durchschnittlicher Verbrauch: 3,34 Konserven). Insgesamt wird der Einfluss der ESAs auf diesen Zielparameter zwar als statistisch signifikanter, klinisch aber bescheidener Effekt bewertet.

Erythrozytentransfusionen sind daher – unter Berücksichtigung des Hb- und/oder Hkt-Wertes sowie des klinischen Gesamtbildes (z. B. kardiovaskuläre oder pulmonale Erkrankungen) – generell als geeignete Behandlungsoption bei schweren Tumorbedingten Anämien anzusehen, besonders auch im Hinblick auf die Risiken einer Therapie mit ESAs. Bei der Notwendigkeit einer sofortigen Korrektur einer Anämie oder im Notfall sind sie das Mittel der Wahl.

Überlebensdauer

Als weiteren patientenrelevanten Parameter untersuchte die Cochrane-Gruppe die Gesamtsterblichkeit aus den Ergebnissen von 42 Studien. Unter diesen fanden sich überwiegend Studien an Patienten mit soliden Tumoren (25 Studien), aber auch

hämatologischen Neoplasien (8 Studien) sowie Studien mit einem gemischten Kollektiv (8 Studien) und eine Studie an Patienten mit myelodysplastischem Syndrom, zu dessen Behandlung ESAs nicht zugelassen sind. Eine Chemotherapie wurde in 16 Studien mit, in 13 Studien ohne platinhaltige Therapeutika appliziert. Bestrahlt wurden die Patienten in acht Studien, während in drei Studien Patienten ohne begleitende antitumoröse Therapie eingeschlossen waren und in zwei Publikationen die Behandlung unklar blieb. Die durchschnittlichen Hb-Ausgangswerte lagen unter 10 g/dl (20 Studien), zwischen 10 und 12 g/dl (8 Studien), über 12 g/dl (7 Studien). Nicht mitgeteilt wurden sie in sieben weiteren Studien. In 29 Studien lag die mediane Beobachtungsdauer unter einem Jahr, in den restlichen Studien betrug sie mehr als ein Jahr. Bei der Mehrheit der Studien (n = 37) wurden Epoetine (alfa oder beta) untersucht. Insgesamt (n = 8167) fand sich ein Trend zu einem verkürzten Überleben der mit ESAs behandelten Patienten [Hazard Ratio (HR) 1,08; 95 % CI 0,99–1,18], wobei keine Hinweise auf besonders gefährdete Subgruppen identifiziert werden konnten.

In einer aktuellen, auf der Auswertung individueller Patientendaten basierenden Metaanalyse bei 13933, in 53 RCTs untersuchten Krebspatienten erhöhte die Gabe von ESAs die Mortalität während der aktiven Studienphase (HR: 1,17; CI: 1,06–1,30) und verschlechterte das Gesamtüberleben (HR: 1,06; CI: 1,00–1,12). Auch bei den 10441 Patienten mit Chemotherapie wurde durch die Gabe von ESAs die Mortalität (HR: 1,10; CI: 0,98–1,24) erhöht und das Gesamtüberleben (HR: 1,04; CI: 0,97–1,11) vermindert.

Tumoransprechen

Die von der Cochrane-Gruppe herangezogenen Publikationen (13 Studien, insgesamt = 2833) lieferten keine validen Daten, die eine zuverlässige Beurteilung des Tumoransprechens erlauben würden.

Lebensqualität

Der wichtige Aspekt der Lebensqualitätsverbesserung wurde anhand der Daten von 16 Studien analysiert. Diese umfassten überwiegend Kollektive mit einem Ausgangs-Hb-Wert < 10 g/dl und wandten ein breites Instrumentarium von Fragebögen und Messskalen an, um z.B. Parameter wie körperliches, funktionelles, soziales, emotionales Wohlbefinden bzw. Fatigue (FACT: Functional Assessment to Cancer Treatment) oder Kategorien wie Energieniveau, Alltagsaktivitäten, gesamte Lebensqualität (VAS: Visual analogue scale) darzustellen. Zusätzlich kamen eine Vielzahl weiterer Messskalen und deren Subskalen zum Einsatz. Dabei waren die Schwerpunkte und der Detaillierungsgrad der verwendeten Messskalen in den einzelnen Untersuchungen sehr unterschiedlich.

Die Validität der Resultate wird insgesamt kritisch bewertet. Zum Teil fehlte in den Studien eine Randomisierung oder Verblindung und/oder die Erfassung der Lebensqualität stellte keinen primären Endpunkt dar. Die meisten Studien gingen mit hohem Drop-out-Raten (>20 %) einher. Oft blieb auch unklar in welchem zeitlichen Abstand zu therapeutischen Maßnahmen die Befragung stattgefunden hatte. Lediglich eine numerische Gegenüberstellung signifikanter Ergebnisse der verschiedenen Bewertungsskalen fiel zugunsten von ESAs aus, wobei allerdings ein möglicher Publikationsbias berücksichtigt werden muss und eine quantitative Abschätzung des Effektes nicht erfolgen kann.

Nebenwirkungen, Risiken und Vorichtsmaßnahmen

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von ESAs bei onkologischen Patienten sind – neben dem Auftreten von Kopfschmerzen – ein dosisabhängiger Blutdruckanstieg oder die Verschlechterung einer vorbestehenden Hypertonie. Eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks und ggf. seine medikamentöse Einstellung sind erforderlich. Wenn eine ausreichende Blutdruckeinstellung nicht erzielt werden kann, ist die Dosierung der ESAs zu reduzieren bzw. der Wirkstoff abzusetzen.

Selten wurden Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut beschrieben, auch über potenziell schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen wurde berichtet. Besonders zu Therapiebeginn wurden Influenza-ähnliche Symptome mit Gelenk- und Muskelschmerzen, Fieber, Hautausschlag und Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet.

Nach Behandlung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit ESAs trat sehr selten (überwiegend nach subkutaner Gabe) infolge der Bildung neutralisierender Antikörper gegen EPO eine isolierte Erythroblastopenie (pure red cell aplasia, PRCA) auf. Daher sind die Fachinformationen der Arzneimittel zu beachten, nach denen bei nachlassender Wirksamkeit neben den anderen möglichen Ursachen (s. Abschnitt Wirkungen) auch die Retikulozytenzahl sowie ggf. die Anti-EPO-Antikörper zu bestimmen sind und bei Vorliegen einer Erythroblastopenie die Behandlung mit ESAs abzubrechen ist.

Die Expression von EPO und EPO-R wurde nicht nur in normalen, nichthämatologischen Geweben (z.B. Gehirn, Darm, Gefäßendothel), sondern auch auf der Oberfläche von zahlreichen soliden Tumoren wie Prostata-, Lungen- oder gynäkologischen Karzinomen (Brust, Ovar, Zervix, Endometrium) nachgewiesen. Daraus resultieren Bedenken, dass ESAs das Wachstum von Tumoren anregen können.

Besondere Aufmerksamkeit erzeugte eine Metaanalyse von 51 Phase-III-Studien, die die Gabe von ESAs mit einer Placebo- oder Standardbehandlung bei der Therapie der Anämie von Tumorpatienten verglichen. Die Daten von insgesamt 13611 Patienten aus diesen 51 klinischen Prüfungen wurden hinsichtlich der Mortalitätsraten evaluiert, die von 8172 Patienten (38 Studien) im Hinblick auf das Auftreten thromboembolischer Ereignisse. Mit ESA behandelte Tumorpatienten hatten sowohl ein signifikant erhöhtes Risiko für Thromboembolien (334 Ereignisse/4610 mit ESA behandelte Patienten vs. 173 Ereignisse/3562 Kontrollpatienten; 7,5 % vs. 4,9 %; RR: 1,57; 95 % KI: 1,31–1,87) als auch ein erhöhtes Sterberisiko (Hazard Ratio 1,10; 95 % KI: 1,01–1,20).

Eine im Juni 2008 veröffentlichte retrospektive Analyse untersuchte Risikofaktoren, die eine leukämische Transformation bei Patienten mit primärer Myelofibrose begünstigen könnten. Unerwartet ergab sich u. a. eine signifikante Assoziation zu einer vorherigen Therapie mit ESAs (p=0,004), die allerdings außerhalb des zugelassenen Anwendungsbereiches stattgefunden hatte. Dieser Befund bedarf deshalb einer weiteren Abklärung in prospektiven Studien.

Die folgende Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Studien, die wegen signifikant erhöhter Tumorprogression und/oder verkürzter Überlebensdauer zu Anwendungseinschränkungen seitens der Behörden geführt haben¹⁾:

Tabelle 3²⁾

Studie/Tumor (n)	Hämoglobin Zielwert	Erreichter Hb-Wert (Median, Q1, Q3)	Primärer Endpunkt	Negatives Resultat im ESA-Arm
Chemotherapie				
Cancer Study 1 (BEST) Metastatic breast cancer (n = 939) Leyland-Jones B 2005	12–14 g/dl	12,9 g/dl 12,2; 13,3 g/dl	Gesamtüberleben über 12 Monate	Vermindertes Gesamtüberleben nach 12 Monaten
Cancer Study 2 (2000–0161) Lymphoid malignancy (n = 344) Hedenus M 2003	13–15 g/dl (M) 13–14 g/dl (F)	11,0 g/dl 9,8; 12,1 g/dl	Rate an Patienten mit hämatologischem Ansprechen	Vermindertes Gesamtüberleben
Cancer Study 3 (PREPARE) early breast cancer (n = 733) ^{3) 4)}	12,5–13 g/dl	13,1 g/dl 12,5; 13,7g/dl	Rückfallfreies und Gesamtüberleben	Vermindertes rückfallfreies und Gesamtüberleben nach 3 Jahren

Studie/Tumor (n)	Hämoglobin Zielwert	Erreichter Hb-Wert (Median, Q1, Q3)	Primärer Endpunkt	Negatives Resultat im ESA-Arm
Cancer Study 4 (GOG 191) cervical cancer (n = 114) Thomas G 2008	12–14 g/dl	12,7 g/dl 12,1; 13,3 g/dl	Progressionsfreies und Gesamtüberleben und lokoregionale Kontrolle	Vermindertes progressionsfreies und Gesamtüberleben und lokoregionale Kontrolle nach 3 Jahren
Nur Radiotherapie				
Cancer Study 5 (ENHANCE) Head and neck cancer (n = 351) Henke M 2003	≥15 g/dl (M) ≥14 g/dl (F)	Nicht verfügbar	Lokoregional progressionsfreies Überleben	Vermindertes lokoregional progressionsfreies Überleben nach 3 Jahren und vermindertes Gesamtüberleben
Cancer Study 6 (DAHANCA 10) Head and neck cancer (n = 522) Overgaard J 2006 (Interim A.)	14–15,5 g/dl	Nicht verfügbar	Lokoregionale Krankheitskontrolle	Verminderte lokoregionale Krankheitskontrolle
Weder Chemo- noch Radiotherapie				
Cancer Study 7 (EPO-CAN-20) NSCL (n = 70) Wright JR 2007 (Interim A.)	12–14 g/dl	Nicht verfügbar	Lebensqualität	Vermindertes Gesamtüberleben
Cancer Study 8 (2001–0130) Non-myeloid malignancy (n = 989) Smith RE 2008	12–13 g/dl	10,6 g/dl 9,4; 11,8 g/dl	RBC-Transfusionen	Vermindertes Gesamtüberleben

g/dl: Gramm pro Deziliter; M: Männer; F: Frauen

¹⁾ http://www.amgen.com/pdfs/misc/healthcare_professionals_letter.pdf

²⁾ <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm200391.htm>

³⁾ <http://www.fda.gov/ohrtms/dockets/ac/07/briefing/2007-4301b2-01-01-Amgen.pdf>

⁴⁾ <http://www.medscape.com/viewarticle/571464?src=rss>

⁵⁾ <http://www.medicalnewstoday.com/articles/90405.php>

II.

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

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Juni 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
H e s s

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der Unterausschuss Arzneimittel erteilte der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) einen Auftrag zur Erstellung eines Gutachtens als Grundlage für die Erstellung eines Therapiehinweises zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten.

Die AkdÄ hat sich im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche einen Überblick über den wissenschaftlichen Stand der Kenntnisse bezüglich Erythropoese-stimulierender Wirkstoffe zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten, verschafft. Dabei hat die AkdÄ systematische Reviews von hoher Evidenzstufe sowie methodisch hochwertige Studien mit patientenrelevanten Endpunkten ausgewertet. Die so gefundene Evidenz wurde in dem vorliegenden Gutachten berücksichtigt.

Der Unterausschuss hat das Gutachten der AkdÄ hinsichtlich der Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität geprüft.

Die Literaturübersicht des Therapiehinweises enthält sowohl zitierte als auch generell als Entscheidungsgrundlage berücksichtigte Literatur wie z. B. Fachinformation und European Public Assessment Report (EPAR) der Präparate.

2. **Bewertungsentscheidung und Umsetzung**

Der Unterausschuss hat das Gutachten der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft bewertet und in dem Therapiehinweis zu Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten) umgesetzt:

☒ Zugelassene Anwendungsgebiete

Unter den Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (Erythropoiesis-Stimulating Agents, ESAs) sind in Deutschland Epoetin alfa und Epoetin zeta zur Behandlung der Anämie und zur Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen und multiplen Myelom, die eine Chemotherapie erhalten und bei denen das Risiko einer Transfusion aufgrund des Allgemeinzustandes besteht, zugelassen. Epoetin beta sowie Darbepoetin alfa sind zugelassen zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei erwachsenen Tumorpatienten mit nicht-myeloischen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten.

Nicht dargestellt an dieser Stelle ist die symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz, zu deren Behandlung alle ESAs – pegyliertes Epoetin beta und Epoetin delta eingeschlossen – zugelassen sind. Zusätzliche, hier ebenfalls nicht besprochene seltenere Indikationen von Epoetin alfa, Epoetin beta oder Epoetin zeta sind die Steigerung der autologen Blutgewinnung bei Patienten, die an einem autologen Spendeprogramm zur Vermeidung von Fremdblutkonserven teilnehmen, und/oder die Reduktion von Fremdblut bei Patienten mit hohem Risiko von Transfusionskomplikationen, die vor einem elektiven großen orthopädischen Eingriff stehen und nicht an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen können sowie die Prävention der Frühgeborenenanämie (Epoetin beta).

Tabelle 1: Indikationsübersicht von Präparaten, die zur Behandlung der Anämie onkologischer Patienten zugelassen sind.

A: Anämie; E: Erwachsene; K: Kinder

Quellen: Fachinformationen / European Public Assessment Reports (EPARs), Stand s. u.

	Erypo FS 06/2008	Epoetin alfaHexal 08/2008, Abseamed 02/2008, Binocrit 03/2008	Silapo 08/2008/ Retacrit 12/2007	NeoRecormon 500–30.000 IE 02/2008	Aranesp 02/2008
Symptomat. A. bei E u. K mit chron. Nierenversagen	+	+	+	+	+
A. und Reduktion des Transfusionsbedarfs bei E (solid. Tu, malign. Lymphome, multiples Myelom) mit Chemotherapie	+	+	+		
Symptomat. A. bei E mit nicht-myeloider malign. Erkrank., mit Chemotherapie				+	+
Steigerung autolog. Blutgewinnung in Eigenblutspende-programm	+		+	+	
Redukt. Fremdblut vor gr. elektiv. orthopäd. Eingriffen, hohes Risiko Transfusionskomplikationen, ohne Eigenblutspendeprogramm	+	+			
Prävention Frühgeb.-Anämie				+	
	Epoetin alfa		Epoetin zeta	Epoetin beta	Darbepoetin alfa

⊗ Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

ESAs werden intravenös oder subkutan appliziert und stimulieren wie das körpereigene Hormon Erythropoetin (EPO) die Proliferation, Differenzierung und das Überleben von Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark. Die biologischen Wirkungen der gentechnologisch hergestellten ESAs werden ebenso wie die des Glykoproteins EPO durch Bindung an den Erythropoetin-Rezeptor (EPO-R) vermittelt, der spezifisch auf Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark exprimiert wird.

Zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) bei Erwachsenen mit Tumor-assoziierten Anämie konnten zeigen, dass unter Chemotherapie ESAs gegenüber Placebo das hämatologische Ansprechen (definiert als transfusionsunabhängiger Anstieg des Hämoglobin (Hb)-Wertes ≥ 2 g/dl) verbessern und den

Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentraten (EK) reduzieren. Die Wirksamkeit von ESAs hinsichtlich des hämatologischen Ansprechens und des Transfusionsbedarfs konnte auch in systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen bestätigt werden. Demgegenüber ist die klinische Bedeutung der in einigen Studien berichteten Verbesserung der Lebensqualität durch ESAs aufgrund methodischer Mängel in der Erfassung der Lebensqualität umstritten. Darüber hinaus haben RCTs bei Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten (maligne Lymphome, Tumore im Kopf-Hals-Bereich, Mamma-, Zervix- und nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom) schwerwiegende Risiken (z. B. thromboembolische Komplikationen, verkürztes krankheitsfreies bzw. Gesamtüberleben) unter Gabe von ESAs ergeben. In diese Studien (s. Tabelle 3) wurden auch Tumorpatienten eingeschlossen, die weder eine Chemotherapie noch eine Bestrahlung oder nur eine Bestrahlung erhalten hatten, und Hb-Werte angestrebt (z. B. 12-15 g/dl), die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet der ESAs bei Tumorpatienten entsprachen. Sowohl von der US Food and Drug Administration (FDA) als auch von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wurden daraufhin Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von ESAs bei Tumorpatienten mit Chemotherapie-assoziierte Anämie veröffentlicht und zuletzt im Juli 2008 aktualisiert. Bei der Verordnung von ESAs müssen deshalb die folgenden Punkte unbedingt berücksichtigt werden:

- Vor Verordnung der ESAs müssen andere mögliche Ursachen einer Anämie (s. Abschnitt Wirkungen) ausgeschlossen und bei laborchemischen Hinweisen für einen Eisenmangel bzw. leere Eisenspeicher im Knochenmark eine Eisensubstitution parallel zur Gabe von ESAs begonnen werden. Auch während der Behandlung mit ESAs sind die Eisenspeicher zu überprüfen und ggf. Eisen zu substituieren.
- Die Verordnung von ESAs bei Tumorpatienten mit symptomatischer Anämie, die keine Chemotherapie erhalten, ist nicht indiziert.
- Bei Patienten mit symptomatischer Anämie unter Chemotherapie, deren Tumorerkrankung eine gute Prognose aufweist und/oder deren Therapie mit kurativer Zielsetzung erfolgt (z. B. adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms), sollten aufgrund der Möglichkeit einer Stimulation des Tumorwachstums oder des gehäuften Auftretens von Thromboembolien unter einer Gabe von ESAs (s. Abschnitt Nebenwirkungen) bevorzugt EKs verabreicht werden.

- Aussagefähige prädiktive Faktoren, die frühzeitig Hinweise auf ein Ansprechen auf eine Therapie mit ESAs geben könnten, wurden in den bisherigen Studien nicht ermittelt.
- Vor Verordnung von ESAs sollte eine Nutzen-Risiko-Abwägung unter Einbeziehung des Patienten erfolgen, die unter anderem folgende Faktoren einschließt: Art, Stadium und Prognose der Erkrankung, Schweregrad der Anämie, klinische Situation (z. B. kardiovaskuläre oder pulmonale Begleiterkrankungen), Behandlungspräferenz der Patienten. Die Patienten müssen über die heute bekannten Risiken bei Gabe von ESAs (thromboembolische Komplikationen, Stimulation des Tumorwachstums, verkürztes krankheitsfreies bzw. Gesamtüberleben) sorgfältig informiert werden.
- Die Verordnung von ESAs zur Behandlung der Anämie sollte nur bei Vorliegen von Anämie-Symptomen und in den zugelassenen Anwendungsgebieten erfolgen. Durch RCTs belegte Therapieziele sind ein Anstieg des Hb-Wertes und eine Verringerung bzw. Vermeidung von Bluttransfusionen.
- Nach den vorliegenden Studienergebnissen müssen in Abhängigkeit vom Basisrisiko, eine Bluttransfusion zu benötigen, z. B. bei einem Risiko von 30 % oder 70 %, zehn bzw. vier Patienten mit ESAs behandelt werden, um eine Bluttransfusion zu vermeiden. Durchschnittlich wurde der Transfusionsbedarf gegenüber der Kontrollgruppe (durchschnittlicher Verbrauch: 3,34 Konserven) um 1,05 EKs reduziert.
- Für den therapeutischen Einsatz gelten alle heute verfügbaren ESAs als äquivalent. Für die als sogenannte „Biosimilars“ von der Europäischen Kommission zugelassenen ESAs wurde in Zulassungsverfahren nachgewiesen, dass sie in Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit den Zulassungsanforderungen im Vergleich zu dem jeweiligen Referenzarzneimittel entsprechen.
- Die Behandlung der Chemotherapie-assoziierten Anämie sollte bei Hb-Werten ≤ 10 g/dl begonnen und ESAs so dosiert werden, dass Hb-Werte zwischen 10 und 12 g/dl bzw. zwischen 6,2 mmol/l und 7,45 mmol/l erreicht werden (vgl. Fachinformationen). Bei Hb-Werten > 12 g/dl muss eine Dosisanpassung der ESAs entsprechend der Fachinformation erfolgen und bei Hb-Werten ≥ 13 g/dl bzw. 8,07 mmol/l die Gabe von ESAs beendet werden. Damit liegen die Zielwerte unterhalb des physiologischen

Normbereiches (s. Abschnitt Wirkungen). Nach einem Absinken des Hb-Wertes unter 12 g/dl ist die Therapie mit einer Dosis von 25 % unter der vorherigen wieder aufzunehmen. Falls unter Behandlung mit ESAs nach 6 - 8 Wochen die Therapieziele (hämatologisches Ansprechen, Verringerung des Transfusionsbedarfs) trotz Überprüfung und ggf. Anpassung der Dosis nicht erreicht werden, sollte die Verabreichung von ESAs ebenfalls beendet werden.

- Bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen (z. B. multiples Myelom, maligne Lymphome) sollte vor der individuellen Entscheidung über die Gabe von ESAs zunächst eine Behandlung mit Chemotherapie und/oder Kortikosteroiden erfolgen, um die Zahl der Tumorzellen im Knochenmark zu reduzieren. Bei gleichzeitiger Verordnung von Wirkstoffen mit erhöhtem Risiko für thromboembolische Komplikationen (z. B. Thalidomid und Lenalidomid bei multiplen Myelom) ist eine besonders kritische Nutzen-Risiko-Abwägung der Verordnung von ESAs erforderlich.
- Nach Abschluss der Chemotherapie ist auch die Gabe von ESAs zu beenden.

⊗ Kosten

Die in der nachfolgenden Kostentabelle angegebene Dosierung bezieht sich auf die Anfangsdosis gemäß Fachinformation. Die Kostenberechnung erfolgte anhand des kostengünstigsten Präparates (Apothekenverkaufspreis) einschließlich Import.

Tabelle 2: Kostenübersicht

(Stand Lauertaxe: 15.08.2008)

Wirkstoff	Präparat (Injektionslösung in Fertigspritze)	Dosis	Kosten pro Einzeldosis [€]	Kosten pro Woche [€]	Kosten für 8 Wochen [€]
Epoetin alfa	Erypo FS 10.000 I.E./ml,	150 IE/kg KG 3 x/Woche ³	133,06 ¹	399,18 ¹	3193,93 ¹
	Eprex FS 10.000 I.E./ml,		130,56 ¹	391,68 ¹	3133,40 ¹
	Abseamed [®] 10.000 I.E./1 ml ² ,		109,23 ¹	327,68 ¹	2621,44 ¹
	Binocrit [®] 10.000 I.E./1 ml ² ,		109,23 ¹	327,68 ¹	2621,44 ¹
	Epoetin alfa Hexal [®] 10.000 I.E./1 ml ²		109,23 ¹	327,68 ¹	2621,44 ¹
Epoetin beta	NeoRecormon [®] 30.000 I.E.	30.000 IE/Woche ⁴	363,83	363,83	2910,64
Epoetin zeta	Silapo [®] 10.000 I.E./1,0 ml ² ,	150 IE/kg KG	101,92 ¹	305,77 ¹	2446,12 ¹
	Retacrit [®] 10.000 I.E./1,0 ml ²	3 x/Woche ³	101,92 ¹	305,77 ¹	2446,12 ¹
Darbepoetin alfa	Aranesp [®] 150 µg,	2,25 µg/kg KG /Woche ⁵	424,04 ¹	424,04 ¹	3392,28 ¹
	Nespo 150 µg		428,91 ¹	428,91 ¹	3431,26 ¹

Erythrozytenkonzentrat		
Erythrozytenkonzentrat	225–375 ml / Beutel ⁶	ca. 90,00 € / Beutel ⁶

¹ Kostenberechnung für eine ca. 70 kg schwere Person

² Biosimilar

³ alternative Dosierung: 450 IE/kg einmal pro Woche

⁴ entsprechend ca. 450 IE/kg pro Woche berechnet auf einen Patienten mit durchschnittlichem Gewicht

⁵ alternative Dosierung: 500 µg (6,75 µg/kg) alle 3 Wochen

⁶ Angaben: DRK, Blutspendedienst Deutschland, 22.10.2008

Nach Ablauf des Patentschutzes für die erstzugelassenen ESAs stehen als „Biosimilars“ derzeit fünf Präparate zur Verfügung. Sie enthalten ebenfalls gentechnologisch hergestelltes Epoetin alfa bzw. Epoetin zeta und sind wie das Referenzarzneimittel Eprex/Erypo zur Behandlung der symptomatischen Anämie von Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten, zugelassen. Zur Zulassung wurden der Europäischen Kommission entsprechend den für die Nachfolgeprodukte biologischer Arzneimittel entwickelten Richtlinien die Ergebnisse geeigneter Untersuchungen vorgelegt, die nicht nur den enthaltenen Wirkstoff hinreichend charakterisieren, sondern die auch nachweisen, dass die Anforderungen

in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit des geprüften Arzneimittels erfüllt werden.

⊗ Wirkungen

In Deutschland sind verschiedene gentechnologisch hergestellte Varianten des körpereigenen Glykoproteins EPO zur Behandlung bei Tumorpatienten der symptomatischen, Chemotherapie-assoziierten Anämie zugelassen (s. Tabelle 1). Hierzu zählen: Epoetin alfa und beta, drei weitere Epoetin alfa enthaltende Biosimilar-Präparate, das Biosimilar Epoetin zeta sowie das Epoetin-Analogon Darbepoetin alfa. Biochemische Unterschiede (z. B. in der Anzahl der Stickstoffgebundenen Kohlenhydratseitenketten, in der Aminosäuresequenz) führen zu Unterschieden im Molekulargewicht, der Affinität zum EPO-R und der Pharmakokinetik. So besitzt Darbepoetin alfa gegenüber Epoetin alfa bzw. beta eine etwa dreifach längere Serumhalbwertszeit und weist gleichzeitig eine um etwa den Faktor vier verminderte Affinität zum EPO-R auf. Diese biochemischen Unterschiede bedingen jedoch keine Unterschiede in den pharmakodynamischen Eigenschaften. Deshalb werden auch alle Wirkstoffe unter der Bezeichnung „Erythropoiesis-stimulating agents“ (ESAs) zusammengefasst.

Das Hormon EPO wird vorwiegend von der Niere gebildet und ist ein essentieller Wachstums- und Überlebensfaktor für erythroide Vorläuferzellen. Nach Bindung von EPO an spezifische EPO-R auf Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark werden Proliferation und Differenzierung stimuliert sowie das Überleben dieser Zellen verlängert, vor allem durch eine Hemmung des frühzeitigen, programmierten Zelltods (Apoptose). Jede Form von Sauerstoffmangel (Hypoxie) führt zu einer verstärkten Produktion von EPO und somit zu einer Zunahme der Sauerstofftransportkapazität.

Neben seiner wichtigen Funktion als Wachstumsfaktor der Erythropoese haben besonders präklinische Studien in den letzten Jahren die Rolle von EPO als pleiotropes Zytokin verdeutlicht. Darüber hinaus wurde an Tumorzelllinien, aber auch an primärem Tumorgewebe von Patienten sowohl eine Expression von EPO als auch von EPO-R gezeigt. Die pathophysiologische Bedeutung dieser Befunde für eine Stimulation des Tumorwachstums, z. B. durch direkte Wirkungen von EPO bzw. ESAs auf Tumorzellen oder indirekt über eine Induktion der Neoangiogenese in Tumoren, ist jedoch noch unklar.

Das Auftreten einer Anämie ist eine häufige Komplikation bei Tumorpatienten, wobei die Angaben zur Prävalenz bzw. Inzidenz in Abhängigkeit von der Definiti-

on der Anämie, der Art und dem Stadium der Tumorerkrankung und der durchgeführten Behandlung (z. B. Chemotherapie, Bestrahlung) variieren. Das National Cancer Institute (NCI) hat einheitliche Kriterien für die Klassifikation der Anämie, basierend auf den Hb-Werten, vorgeschlagen:

- Grad 0: Hb-Wert im Normbereich (12,0-16,0 g/dl bei Frauen und 14,0-18,0 g/dl bei Männern)
- Grad 1: milde Anämie (Hb-Wert > 10 g/dl bis Normbereich)
- Grad 2: mäßige Anämie (Hb-Wert 8,0-10,0 g/dl)
- Grad 3: schwere Anämie (Hb-Wert 6,5-7,9 g/dl)
- Grad 4: lebensbedrohliche Anämie (Hb < 6,5 g/dl).

In einer großen multinationalen, europäischen, prospektiven Beobachtungsstudie bei Patienten mit soliden Tumoren oder hämatologischen Neoplasien betrug die Prävalenz der Anämie bei Diagnose 39,3 % und lag im Verlauf der Beobachtungsstudie bei 67,0 %. Die Patienten wiesen bei Diagnose meistens eine milde Anämie auf, bei etwa 14 % der Patienten lagen im weiteren Verlauf die Hb-Werte bei < 10,0 g/dl und etwa 50 % der mit Chemotherapie behandelten Patienten hatten eine Anämie. In dieser Beobachtungsstudie wurde eine Korrelation zwischen Abnahme der Hb-Werte und Verschlechterung des Allgemeinzustandes beobachtet. Anämien traten besonders häufig bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen (maligne Lymphome, multiples Myelom), gynäkologischen Tumorerkrankungen und Lungenkarzinom auf. Die Pathophysiologie der bei Tumorerkrankungen auftretenden Anämie ist multifaktoriell. Auslösende Faktoren können sein: Knochenmarkbeteiligung bei z. B. hämatologischen Systemerkrankungen, Eisen- oder Vitamin B₁₂- bzw. Folsäuremangel, okkulte Blutverluste, Niereninsuffizienz, Hämolyse und Suppression der Erythropoese infolge z. B. autoimmuner Prozesse bzw. Chemo- und/oder Strahlentherapie. Erst nach Ausschluss dieser Ursachen wird von einer Anämie bei chronischen Erkrankungen gesprochen, die nach der Eisenmangelanämie die zweithäufigste Anämieform in Deutschland ist. Als wesentliche pathophysiologische Mechanismen der Anämie bei chronischen Erkrankungen gelten heute eine verminderte Synthese von EPO, eine verminderte Ansprechbarkeit von erythroiden Vorläuferzellen auf EPO, eine verkürzte Überlebenszeit der Erythrozyten sowie ein Einfluss der Tumorerkrankung bzw. chronischen Entzündung auf die Eisenhomöostase. Die hohe Prävalenz der Tumoranämie, deren Auswirkungen auf den Allgemeinzustand bei Tu-

morpatienten und die an der Entstehung der Anämie bei chronischen Erkrankungen beteiligten pathophysiologischen Faktoren sind Grund für die Gabe von ESAs bei Tumorpatienten mit Anämie.

⊗ **Wirksamkeit**

Die Verordnung von ESAs bei Tumorpatienten mit symptomatischer Anämie hat folgende Therapieziele: Anstieg des Hb-Wertes, Vermeidung von Anämiebedingten Symptomen bzw. Organschäden, Reduktion bzw. Verhinderung der Transfusion von EKs, Verbesserung der Lebensqualität. Zu diesen Zielen wurden in der Vergangenheit zu ESAs zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien an Patienten mit soliden und/oder hämatologischen Neoplasien publiziert. Allerdings zeichneten sich diese klinischen Prüfungen durch eine sehr variable Methodik und Qualität aus. Die untersuchten Patientenkollektive unterschieden sich erheblich hinsichtlich ihrer begleitenden Therapien (Chemotherapie mit/ohne Cisplatin, Strahlenbehandlung, keine spezifische Begleittherapie) sowie Dosierungen bzw. Dosierungsschemata der verabreichten ESAs. Häufig fehlten auch Daten zum Hb-Ausgangswert, der eine Beurteilung des Schweregrades der Anämie ermöglicht hätte, und in keiner Studie wurden unterschiedliche Hb-Schwellenwerte im Hinblick auf die erreichten Endpunkte miteinander verglichen. Auch zu sonstigen, potenziell prädiktiven Faktoren konnten keine validen Schlussfolgerungen aus den Studienergebnissen gezogen werden.

Unter Berücksichtigung dieser methodischen Defizite wurden die vorhandenen Publikationen in den letzten Jahren von mehreren Institutionen im Rahmen von Metaanalysen oder systematischen Reviews ausgewertet. Die nachfolgend dargestellten Erkenntnisse der Cochrane-Gruppe aus 57 Studien an 9353 Patienten wurden in aktuellen Leitlinien zum Einsatz von Epoetin und Darbepoetin bei onkologischen Patienten wie auch in aktuellen Fachinformationen und in der Risikoinformation des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 31.7.2008 berücksichtigt.

Hämatologisches Ansprechen

Hämatologisches Ansprechen, definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit einem Hb-Anstieg um mindestens 2 g/dl oder einem Hämatokrit (Hkt)-Anstieg um mindestens sechs Prozentpunkte, wurde für Epoetin und Darbepoetin bei der Mehrzahl von Patienten mit hämatologischen Neoplasien oder soliden Tumoren und einem Hb-Wert < 12 g/dL zu Studienbeginn gezeigt [Relatives Risiko (RR) 3,43; 95%, Konfidenzintervall (KI) 3,07 – 3,84; insgesamt = 4307]. In 18 der 22 einbezogenen Studien erhielten die Patienten eine Chemotherapie, davon in neun Studien eine platinhaltige. Ohne begleitende Tumorthherapie wurden vier Studien und in keiner Studie wurde eine Strahlentherapie durchgeführt.

Transfusionsrisiko

Entsprechend einer Auswertung von 42 Studien mit insgesamt 6510 Patienten konnte das relative Risiko für Bluttransfusionen durch Gabe von ESAs signifikant um 36 % gesenkt werden (RR 0,64; 95% KI 0,60 - 0,68). Gut doppelt so häufig wurde eine platinhaltige wie eine platinfreie Chemotherapie gegeben (in 22 bzw. 10 Studien). In vier Studien wurde auf eine Chemotherapie verzichtet, in zwei Studien eine Radio- bzw. Radiochemotherapie eingesetzt, vier Studien mussten hinsichtlich der Begleittherapie als unklar eingeordnet werden. Eine differenzierte Berechnung zur Abschätzung der absoluten Risikoreduktion ergab in Abhängigkeit vom Basisrisiko der Patienten, eine Bluttransfusion zu benötigen, unterschiedliche Werte für die Number needed to treat: bei einem Risiko von 30 % müssen demnach zehn Patienten mit ESAs behandelt werden, um bei einem Patienten eine Bluttransfusion zu vermeiden, in einer Population mit einem Basisrisiko von 70 % sind es nur vier Patienten.

Bezogen auf die Anzahl vermiedener Blutkonserven ergab sich bei einem Gesamtkollektiv von 2353 Studienteilnehmern aus 14 Studien ein durchschnittlich geringerer Verbrauch von 1,05 Erythrozytenkonserven (95% KI -1,32 bis -0,78) im Vergleich zur Kontrollgruppe (durchschnittlicher Verbrauch: 3,34 Konserven). Insgesamt wird der Einfluss der ESAs auf diesen Zielparameter zwar als statistisch signifikanter, klinisch aber bescheidener Effekt bewertet.

Erythrozytentransfusionen sind daher - unter Berücksichtigung des Hb- und/oder Hkt-Wertes sowie des klinischen Gesamtbildes (z. B. kardiovaskuläre oder pulmonale Erkrankungen) - generell als geeignete Behandlungsoption bei schweren Tumor-bedingten Anämien anzusehen, besonders auch im Hinblick auf die Risi-

ken einer Therapie mit ESAs. Bei der Notwendigkeit einer sofortigen Korrektur einer Anämie oder im Notfall sind sie das Mittel der Wahl.

Überlebensdauer

Als weiteren patientenrelevanten Parameter untersuchte die Cochrane-Gruppe die Gesamtsterblichkeit aus den Ergebnissen von 42 Studien. Unter diesen fanden sich überwiegend Studien an Patienten mit soliden Tumoren (25 Studien), aber auch hämatologischen Neoplasien (8 Studien) sowie Studien mit einem gemischten Kollektiv (8 Studien) und eine Studie an Patienten mit myelodysplastischem Syndrom, zu dessen Behandlung ESAs nicht zugelassen sind. Eine Chemotherapie wurde in 16 Studien mit, in 13 Studien ohne platinhaltige Therapeutika appliziert. Bestrahlt wurden die Patienten in acht Studien, während in drei Studien Patienten ohne begleitende antitumoröse Therapie eingeschlossen waren und in zwei Publikationen die Behandlung unklar blieb. Die durchschnittlichen Hb-Ausgangswerte lagen unter 10 g/dl (20 Studien), zwischen 10 und 12 g/dl (8 Studien), über 12 g/dl (7 Studien). Nicht mitgeteilt wurden sie in sieben weiteren Studien. In 29 Studien lag die mediane Beobachtungsdauer unter einem Jahr, in den restlichen Studien betrug sie mehr als ein Jahr. Bei der Mehrheit der Studien (n = 37) wurde Epoetine (alfa oder beta) untersucht. Insgesamt (n = 8167) fand sich ein Trend zu einem verkürzten Überleben der mit ESAs behandelten Patienten [Hazard Ratio (HR) 1,08; 95 % CI 0,99 - 1,18], wobei keine Hinweise auf besonders gefährdete Subgruppen identifiziert werden konnten.

Tumoransprechen

Die von der Cochrane-Gruppe herangezogenen Publikationen (13 Studien, insgesamt = 2833) lieferten keine validen Daten, die eine zuverlässige Beurteilung des Tumoransprechens erlauben würden.

Lebensqualität

Der wichtige Aspekt der Lebensqualitätsverbesserung wurde anhand der Daten von 16 Studien analysiert. Diese umfassten überwiegend Kollektive mit einem Ausgangs-Hb-Wert < 10 g/dl und wandten ein breites Instrumentarium von Fragebögen und Messskalen an, um z. B. Parameter wie körperliches, funktionelles, soziales, emotionales Wohlbefinden bzw. Fatigue (FACT: Functional Assessment to Cancer Treatment) oder Kategorien wie Energieniveau, Alltagsaktivitäten, gesamte Lebensqualität (VAS: Visual analogue scale) darzustellen. Zusätzlich kamen eine Vielzahl weiterer Messskalen und deren Subskalen zum Einsatz. Dabei waren die Schwerpunkte und der Detaillierungsgrad der verwendeten Messskalen in den einzelnen Untersuchungen sehr unterschiedlich.

Die Validität der Resultate wird insgesamt kritisch bewertet. Zum Teil fehlte in den Studien eine Randomisierung oder Verblindung und/oder die Erfassung der Lebensqualität stellte keinen primären Endpunkt dar. Die meisten Studien gingen mit hohen Drop-out-Raten (> 20 %) einher. Oft blieb auch unklar, in welchem zeitlichen Abstand zu therapeutischen Maßnahmen die Befragung stattgefunden hatte. Lediglich eine numerische Gegenüberstellung signifikanter Ergebnisse der verschiedenen Bewertungsskalen fiel zugunsten von ESAs aus, wobei allerdings ein möglicher Publikationsbias berücksichtigt werden muss und eine quantitative Abschätzung des Effektes nicht erfolgen kann.

⊗ Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Häufigste unerwünschte Wirkungen von ESAs bei onkologischen Patienten sind – neben dem Auftreten von Kopfschmerzen - ein dosisabhängiger Blutdruckanstieg oder die Verschlechterung einer vorbestehenden Hypertonie. Eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks und ggf. seine medikamentöse Einstellung sind erforderlich. Wenn eine ausreichende Blutdruckeinstellung nicht erzielt werden kann, ist die Dosierung der ESAs zu reduzieren bzw. der Wirkstoff abzusetzen.

Selten wurden Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut beschrieben, auch über potenziell schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen wurde berichtet. Besonders zu Therapiebeginn wurden Influenza-ähnliche Symptome mit Gelenk- und Muskelschmerzen, Fieber, Hautausschlag und Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet.

Nach Behandlung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit ESAs trat sehr selten (überwiegend nach subkutaner Gabe) infolge der Bildung neutralisierender Antikörper gegen EPO eine isolierte Erythroblastopenie (pure red cell aplasia, PRCA) auf. Daher sind die Fachinformationen der Arzneimittel zu beachten, nach denen bei nachlassender Wirksamkeit neben den anderen möglichen Ursachen (s. Abschnitt Wirkungen) auch die Retikulozytenzahl sowie ggf. die Anti-EPO-Antikörper zu bestimmen sind und bei Vorliegen einer Erythroblastopenie die Behandlung mit ESAs abubrechen ist.

Die Expression von EPO und EPO-R wurde nicht nur in normalen, nichthämato-logischen Geweben (z. B. Gehirn, Darm, Gefäßendothel), sondern auch auf der Oberfläche zahlreicher solider Tumoren wie Prostata-, Lungen- oder gynäkologi-schen Karzinomen (Brust, Ovar, Zervix, Endometrium) nachgewiesen. Daraus resultieren Bedenken, dass ESAs das Wachstum von Tumoren anregen können.

Besondere Aufmerksamkeit erzeugte eine Metaanalyse von 51 Phase-III-Studien, die die Gabe von ESAs mit einer Placebo- oder Standardbehandlung bei der Therapie der Anämie von Tumorpatienten verglichen. Die Daten von ins-gesamt 13611 Patienten aus diesen 51 klinischen Prüfungen wurden hinsichtlich der Mortalitätsraten evaluiert, die von 8172 Patienten (38 Studien) im Hinblick auf das Auftreten thromboembolischer Ereignisse. Mit ESA behandelte Tumorpatienten hatten sowohl ein signifikant erhöhtes Risiko für Thromboembolien (334 Er-eignisse/4.610 mit ESA behandelte Patienten vs. 173 Ereignisse/3.562 Kontroll-patienten; 7,5 % vs. 4,9%; RR: 1,57; 95 % KI: 1,31 - 1,87) als auch ein erhöhtes Sterberisiko (Hazard Ratio 1,10; 95% KI: 1,01 - 1,20).

Eine im Juni 2008 veröffentlichte retrospektive Analyse untersuchte Risikofakto-ren, die eine leukämische Transformation bei Patienten mit primärer Myelofibrose begünstigen könnten. Unerwartet ergab sich u. a. eine signifikante Assoziation zu einer vorherigen Therapie mit ESAs ($p=0,004$), die allerdings außerhalb des zu-gelassenen Anwendungsbereiches stattgefunden hatte. Dieser Befund bedarf deshalb einer weiteren Abklärung in prospektiven Studien.

Die folgende Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Studien, die wegen signifi-kant erhöhter Tumorprogression und/oder verkürzter Überlebensdauer zu An-wendungseinschränkungen seitens der Behörden geführt haben*:

Tabelle 3

Studie/Tumor (n)	Hämoglobin Zielwert	Erreichter Hb-Wert (Median Q1,Q3)	Primärer Endpunkt	Negatives Resultat im ESA-Arm
Chemotherapie				
Cancer Study 1 (BEST) Metastatic breast cancer (n=939) Leyland-Jones B 2005	12-14 g/dL	12,9 g/dL 12,2; 13,3 g/dL	Gesamtüberleben über 12 Monate	Vermindertes Gesamtüberleben nach 12 Monaten
Cancer Study 2 (2000-0161) Lymphoid malignancy (n=344) Hedenus M 2003	13-15 g/dL (M) 13-14 g/dL (F)	11,0 g/dL 9,8; 12,1 g/dL	Rate an Patienten mit hämatologischem Ansprechen	Vermindertes Gesamtüberleben
Cancer Study 3 (PREPARE) early breast cancer (n=733) **, ***, ****, , **, ****,	12,5-13 g/dL	13,1 g/dL 12,5; 13,7g/dL	Rückfallfreies und Gesamtüberleben	Vermindertes rückfallfreies und Gesamtüberleben nach 3 Jahren
Cancer Study 4 (GOG 191) cervical cancer (n=114) Thomas G 2008	12-14 g/dL	12,7 g/dL 12,1; 13,3 g/dL	Progressionsfreies und Gesamtüberleben und lokoregionale Kontrolle	Vermindertes progressionsfreies und Gesamtüberleben und lokoregionale Kontrolle nach 3 Jahren
nur Radiotherapie				
Cancer Study 5 (ENHANCE) Head and neck cancer (n= 351) Henke M 2003	≥15 g/dL (M) ≥14 g/dL (F)	Nicht verfügbar	Lokoregional progressionsfreies Überleben	Vermindertes lokoregional progressionsfreies Überleben nach 3 Jahren und vermindertes Gesamtüberleben
Cancer Study 6 (DAHANCA 10) Head and neck cancer (n=522) Overgaard J 2006 (Interim A.)	14-15,5 g/dL	Nicht verfügbar	Lokoregionale Krankheitskontrolle	Verminderte lokoregionale Krankheitskontrolle
weder Chemo- noch Radiotherapie				
Cancer Study 7 (EPO-CAN-20) NSCL (n=70) Wright JR 2007 (Interim A.)	12-14 g/dL	Nicht verfügbar	Lebensqualität	Vermindertes Gesamtüberleben
Cancer Study 8 (2001-0130) Non-myeloid malignancy (n=989) Smith RE 2008	12-13 g/dL	10,6 g/dL 9,4; 11,8 g/dL	RBC-Transfusionen	Vermindertes Gesamtüberleben

g/dL: Gramm pro Deziliter; M: Männer; F: Frauen

* http://www.amgen.com/pdfs/misc/healthcare_professionals_letter.pdf

** <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4301b2-01-01-Amgen.pdf>

*** <http://www.medscape.com/viewarticle/571464?src=rss>

**** <http://www.medicalnewstoday.com/articles/90405.php>

Literaturverzeichnis

- Acs G et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Cancer Res.* 2001; 61: 3561-3565
- Acs G et al. Immunohistochemical expression of erythropoietin and erythropoietin Receptor in Breast Carcinoma. *Cancer* 2002; 95 (5): 969-981
- Acs G et al. Hypoxia-inducible erythropoietin signaling in squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the uterine cervix and its potential role in cervical carcinogenesis and tumor Progression. *Am J Pathol* 2003; 162 (6): 1789-1806
- Acs G et al. Prognostic significance of erythropoietin expression in human Endometrial Carcinoma. *Cancer* 2004; 100 (11): 2376-2386
- Arcasoy MO et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human prostate cancer. *Mod Pathol* 2005; 18 (3): 421-430
- Arcasoy MO et al. Expression of erythropoietin receptor splice variants in human cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 307 (4): 999-1007
- Bennett CL et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of Cancer-Associated anemia. *JAMA* 2008; 299 (8): 914-924
- Bohlius J et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (10): 708-714. a
- Bohlius J et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006; Issue 3. Art. No.: CD003407. DOI: 10.1002/14651858.CD003407.pub4. b
- Bottomley A et al. Human recombinant erythropoietin and quality of life: a wonder drug or something to wonder about? *Lancet Oncol* 2002; 3 (3): 145-153
- Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle 2008 (29. August 2008). Vorabfassung: http://www.baek.de/downloads/Leitlinien-2008_-_290820081.pdf
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Epoetine: Wichtige Anwendungsbeschränkungen vorgenommen: Indikationseinschränkungen und neue Hämoglobin-Zielwerte definiert. Erstellt 24.7.2008. aktualisiert 31.7.2008. http://www.bfarm.de/clin_029/nn_424312/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/epo.html__nn=true
- Clark O et al. Erythropoietin, uncertainty principle and cancer related anaemia. *BMC Cancer* 2002; 2 (1): 23
- Dagnon K et al. Expression of erythropoietin and erythropoietin receptor in non-small cell lung carcinomas. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (3): 993-999
- European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use: Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04.2005. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/043704en.pdf>
- European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4934805/en.pdf>
- European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf>

European Medicines Agency. Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues guidance on similar medicinal products containing recombinant erythropoietins.
EMA/CHMP/BMWP/94526/2005Corr., 22.3.2006
<http://www.tga.gov.au/DOCS/pdf/euguide/bmwp/9452605en.pdf>

European Medicines Agency. European Public Assessment Report. Epoetin alfa Hexal.
EMA/H/C726, Rev. 2, 8.8.2008.
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/epoetinalfahexal/epoetinalfahexal.htm>

European Medicines Agency. European Public Assessment Report Silapo®, Rev. 2, 26.8.2008
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/silapo/H-760-en6.pdf>

European Medicines Agency. Questions and answers on epoetins and the risk of tumour growth and blood clots in the veins. EMA/CHMP/333962/2008

Fachinformation Aranesp®, Februar 2008

Fachinformation ERYPO® FS, Juni 2008

Fachinformation Abseamed®, Februar 2008

Fachinformation Binocrit®, März 2008

Fachinformation Retacrit, Dezember 2007

Fachinformation NeoRecormon®, Februar 2008

Feldman L et al. Erythropoietin stimulates growth and STAT5 phosphorylation in human prostate epithelial and prostate cancer cells. *Prostate* 2006; 66 (2): 135-145

Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 (19): 1616-1634

Hedenus M et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 2003; 122 (3): 394-403

Henke M et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255-1260

Huang J et al. Risk factors for leukemic transformation in patients with primary myelofibrosis. *Cancer* 2008; 112 (12): 2726-2732

Knight K et al. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *American Journal of Medicine* 2004; 116 (Suppl.7A): 11S-26S

Leo C et al. Expression of erythropoietin and erythropoietin receptor in cervical cancer and relationship to survival, hypoxia, and apoptosis. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (23): 6894-900

Leyland-Jones B et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 2005; 23 (25): 5960-5972

Ludwig H et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004 October; 40 (15): 2293-2306

McBroom JW et al. Erythropoietin receptor function and expression in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005; 99 (3): 571-577

- Mohyeldin A et al. Erythropoietin signaling promotes invasiveness of human head and neck squamous cell carcinoma. *Neoplasia* 2005; 7 (5): 537-543
- Overgard J. Interim Analysis of DAHANCA 10. 2006 Dec 1. http://www.dahanca.dk/get_media_file.php?mediaid=125
- Quirt I et al. The role of erythropoietin in the management of cancer patients with non-hematologic malignancies receiving chemotherapy. Practice Guideline Report #12-1 Cancer Care Ontario (CCO), 2005, <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc12-1f.pdf>
- Rizzo JD et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2008; 26 (1): 132-149
- Ross SD et al. The effect of anemia treatment on selected health-related quality-of-life domains: a systematic review. *Clin Ther* 2003; 25 (6): 1786-1805
- Seidenfeld J et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93 (16):1204-1214
- Seidenfeld J et al. Comparative effectiveness of epoetin and darbepoetin for managing anemia in patients undergoing cancer treatment. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2006: Report No. 3. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm
- Shehata N et al. Treatment for anemia with erythropoietic agents in patients with non-myeloid hematological malignancies: a clinical practice guideline. *Cancer Care Ontario* 2007
- Smith RE et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III; multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2008; 26 (7): 1040-1050
- Thomas G et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *Gyn Oncol* 2008; 108: 317-325
- Wilson J et al. A systematic review and economic evaluation of epoetin alfa, epoetin beta and darbepoetin alfa in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. *Health Technology Assessment* 2007; 11 (13)
- Wright JR et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 2007; 25 (9): 1027-1032
- Yasuda A et al. Erythropoietin regulates tumour growth of human malignancies. *Carcinogenesis* 2003; 24 (6): 1021-1029

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Uwierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin

Organisation	Straße	Ort
Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)		
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wurde im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz. Nr. 42 (S. 986) vom 18.03.2009).

■ **Bundesministerium für Gesundheit**

Bekanntmachung [1964 A] **des Gemeinsamen Bundesausschusses** **gemäß § 91** **des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

Vom 19. Februar 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss beabsichtigt, ein Stimmungsverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten. Anlage 4 der Arzneimittel-Richtlinie soll um einen Therapiehinweis zu Ezetimib sowie um einen Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen ergänzt werden.

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 16. März 2009 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), Deutscher Generikaverband e.V., Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen einschließlich Literatur – wenn möglich in elektronischer Form (per CD-Rom oder per E-Mail) – sind bis zum

15. April 2009

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Geschäftsführung
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg
E-Mail: Therapiehinweise@g-ba.de

Pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Berlin, den 19. Februar 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende
H e s s

Darüber hinaus gab der Gemeinsame Bundesausschuss neben den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Absatz 3a SGB V Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Gelegenheit, zum Entwurf des Therapiehinweises zu „Erythropoese stimulierenden Wirkstoffen (zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten)“ Stellung zu nehmen (BAnz Nr. 97 (S. 2324) vom 07.07.2009).

■ **Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung
des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

Vom 9. Juni 2009

Das Stellungnahmeverfahren zum Entwurf des Therapiehinweises zu „Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen“ ist gemäß § 92 Absatz 3a SGB V durchgeführt worden.

Darüber hinaus gibt der Gemeinsame Bundesausschuss Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, die gemäß dem Beschluss vom 19. Februar 2009 nicht zu den stellungnahmeberechtigten Stellen gehörten, Gelegenheit, zum Entwurf des Therapiehinweises zu „Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen“ bis zum 4. August 2009 Stellung zu nehmen. Der Entwurf und die tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 9. Juni 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende
H e s s

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

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

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Auf dem Seldenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Dr. Regina Skavron
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
02241 938827

Telefax:
02241 9388501

E-Mail:
regina.skavron@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
rs

Datum:
16. März 2009

**Stellungnahmeverfahren zur Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AMR)
hier: Therapiehinweis nach Nr. 14 AMR zu „Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen bei der Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2009 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren zu einem Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie für:

„Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe bei der Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten“

einzuleiten.

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

15. April 2009

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

In dem zur Stellungnahme gegebenen Therapiehinweis hat sich die Gliederung der Abschnitte verändert. Zu Beginn des Therapiehinweises steht nun der Abschnitt „Zugelassene Indikationen“. Diese Gliederung wird in zukünftigen Therapiehinweisen beibehalten.

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.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

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**

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. Dr. Regina Skavron
Referentin

Anlagen

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigegefügte 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:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<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

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

Stellungnahmeverfahren zum Thema Therapiehinweise

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:

Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten)

Vom 19. Februar 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2009 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 wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

**Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie/Anlage 4
Therapiehinweise nach Ziffer 14 AMR**

Wirkstoff: Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten

Beschluss vom:
In Kraft getreten am:
BAnz. jjjj, Nr. xxx vom tt.mm.jjjj, S. xx xxx

☒ Zugelassene Anwendungsgebiete

Unter den Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (Erythropoiesis-Stimulating Agents, ESAs) sind in Deutschland Epoetin alfa und Epoetin zeta zur Behandlung der Anämie und zur Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen und multiplem Myelom, die eine Chemotherapie erhalten und bei denen das Risiko einer Transfusion aufgrund des Allgemeinzustandes besteht, zugelassen. Epoetin beta sowie Darbepoetin alfa sind zugelassen zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei erwachsenen Tumorpatienten mit nicht-myeloischen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten.

Nicht dargestellt an dieser Stelle ist die symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz, zu deren Behandlung alle ESAs - pegyliertes Epoetin beta und Epoetin delta eingeschlossen – zugelassen sind. Zusätzliche, hier ebenfalls nicht besprochene seltenere Indikationen von Epoetin alfa, Epoetin beta oder Epoetin zeta sind die Steigerung der autologen Blutgewinnung bei Patienten, die an einem autologen Spendeprogramm zur Vermeidung von Fremdblutkonserven teilnehmen, und/oder die Reduktion von Fremdblut bei Patienten mit hohem Risiko von Transfusionskomplikationen, die vor einem elektiven großen orthopädischen Eingriff stehen und nicht an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen können sowie die Prävention der Frühgeborenenanämie (Epoetin beta).

Tabelle 1: Indikationsübersicht von Präparaten, die zur Behandlung der Anämie onkologischer Patienten zugelassen sind

A: Anämie; E: Erwachsene; K: Kinder

Quellen: Fachinformationen / European Public Assessment Reports (EPARs), Stand s. u.

	Erypo FS 06/2008	Epoetin alfa Hexal 08/2008, Abseamed 02/2008, Binocrit 03/2008	Silapo 08/2008/ Retacrit 12/2007	NeoRecormon 500–30.000 IE 02/2008	Aranesp 02/2008
Symptomat. A. bei E u. K mit chron. Nierenversagen	+	+	+	+	+
A. und Reduktion des Transfusionsbedarfs bei E (solid. Tu, malign. Lymphome, multiples Myelom) mit Chemotherapie	+	+	+		
Symptomat. A. bei E mit nicht-myeloider malign. Erkrank., mit Chemotherapie				+	+
Steigerung autolog. Blutgewinnung in Eigenblutspende-programm	+		+	+	
Redukt. Fremdblut vor gr. elektiv. orthopäd. Eingriffen, hohes Risiko Transfusionskomplikationen, ohne Eigenblutspende-programm	+	+			
Prävention Frühgeb.-Anämie				+	
	Epoetin alfa		Epoetin zeta	Epoetin beta	Darbepoetin alfa

☒ Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

ESAs werden intravenös oder subkutan appliziert und stimulieren wie das körpereigene Hormon Erythropoetin (EPO) die Proliferation, Differenzierung und das Überleben von Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark. Die biologischen Wirkungen der gentechnologisch hergestellten ESAs werden ebenso wie die des Glykoproteins EPO durch Bindung an den Erythropoetin-Rezeptor (EPO-R) vermittelt, der spezifisch auf Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark exprimiert wird.

Zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) bei Erwachsenen mit Tumor-assoziiierter Anämie konnten zeigen, dass unter Chemotherapie ESAs gegenüber Placebo das hämatologische Ansprechen (definiert als transfusionsunabhängiger Anstieg des Hämoglobin (Hb)-Wertes ≥ 2 g/dl) verbessern und den Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentraten (EK) reduzieren. Die Wirksamkeit von ESAs hinsichtlich des hämatologischen Ansprechens und des Transfusionsbedarfs konnte auch in systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen bestätigt werden. Demgegenüber ist die klinische Bedeutung der in einigen Studien berichteten Verbesserung der Lebensqualität durch ESAs aufgrund methodischer Mängel in der Erfassung der Lebensqualität umstritten. Darüber hinaus haben RCTs bei Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten (maligne Lymphome, Tumore im Kopf-Hals-Bereich, Mamma-, Zervix- und nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom) schwerwiegende Risiken (z. B. thromboembolische Komplikationen, verkürztes krankheitsfreies bzw. Gesamtüberleben) unter Gabe von ESAs ergeben. In diese Studien (s. Tabelle 3) wurden auch Tumorpatienten eingeschlossen, die weder eine Chemotherapie noch eine Bestrahlung oder nur eine Bestrahlung erhalten hatten, und Hb-Werte angestrebt (z. B. 12-15 g/dl), die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet der ESAs bei Tumorpatienten entsprachen. Sowohl von der US Food and Drug Administration (FDA) als auch von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wurden daraufhin Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von ESAs bei Tumorpatienten mit Chemotherapie-assoziiierter Anämie veröffentlicht und zuletzt im Juli 2008 aktualisiert. Bei der Verordnung von ESAs müssen deshalb die folgenden Punkte unbedingt berücksichtigt werden:

- Vor Verordnung der ESAs müssen andere mögliche Ursachen einer Anämie (s. Abschnitt Wirkungen) ausgeschlossen und bei laborchemischen Hinweisen für einen Eisenmangel bzw. leere Eisenspeicher im Knochenmark eine Eisensubstitution parallel zur Gabe von ESAs begonnen werden. Auch während der Behandlung mit ESAs sind die Eisenspeicher zu überprüfen und ggf. Eisen zu substituieren.
- Die Verordnung von ESAs bei Tumorpatienten mit symptomatischer Anämie, die keine Chemotherapie erhalten, ist nicht indiziert.

- Bei Patienten mit symptomatischer Anämie unter Chemotherapie, deren Tumorerkrankung eine gute Prognose aufweist und/oder deren Therapie mit kurativer Zielsetzung erfolgt (z. B. adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms), sollten aufgrund der Möglichkeit einer Stimulation des Tumorwachstums oder des gehäuften Auftretens von Thromboembolien unter einer Gabe von ESAs (s. Abschnitt Nebenwirkungen) bevorzugt EKs verabreicht werden.
- Aussagefähige prädiktive Faktoren, die frühzeitig Hinweise auf ein Ansprechen auf eine Therapie mit ESAs geben könnten, wurden in den bisherigen Studien nicht ermittelt.
- Vor Verordnung von ESAs sollte eine Nutzen-Risiko-Abwägung unter Einbeziehung des Patienten erfolgen, die unter anderem folgende Faktoren einschließt: Art, Stadium und Prognose der Erkrankung, Schweregrad der Anämie, klinische Situation (z. B. kardiovaskuläre oder pulmonale Begleiterkrankungen), Behandlungspräferenz der Patienten. Die Patienten müssen über die heute bekannten Risiken bei Gabe von ESAs (thromboembolische Komplikationen, Stimulation des Tumorwachstums, verkürztes krankheitsfreies bzw. Gesamtüberleben) sorgfältig informiert werden.
- Die Verordnung von ESAs zur Behandlung der Anämie sollte nur bei Vorliegen von Anämie-Symptomen und in den zugelassenen Anwendungsgebieten erfolgen. Durch RCTs belegte Therapieziele sind ein Anstieg des Hb-Wertes und eine Verringerung bzw. Vermeidung von Bluttransfusionen.
- Nach den vorliegenden Studienergebnissen müssen in Abhängigkeit vom Basisrisiko, eine Bluttransfusion zu benötigen, z. B. bei einem Risiko von 30 % oder 70 %, zehn bzw. vier Patienten mit ESAs behandelt werden, um eine Bluttransfusion zu vermeiden. Durchschnittlich wurde der Transfusionsbedarf gegenüber der Kontrollgruppe (durchschnittlicher Verbrauch: 3,34 Konserven) um 1,05 EKs reduziert.
- Für den therapeutischen Einsatz gelten alle heute verfügbaren ESAs als äquivalent. Für die als sogenannte „Biosimilars“ von der Europäischen Kommission zugelassenen ESAs wurde in Zulassungsverfahren nachgewiesen, dass sie in

Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit den Zulassungsanforderungen im Vergleich zu dem jeweiligen Referenzarzneimittel entsprechen.

- Die Behandlung der Chemotherapie-assoziierten Anämie sollte bei Hb-Werten ≤ 10 g/dl begonnen und ESAs so dosiert werden, dass Hb-Werte zwischen 10 und 12 g/dl bzw. zwischen 6,2 mmol/l und 7,45 mmol/l erreicht werden (vgl. Fachinformationen). Bei Hb-Werten > 12 g/dl muss eine Dosisanpassung der ESAs entsprechend der Fachinformation erfolgen und bei Hb-Werten ≥ 13 g/dl bzw. 8,07 mmol/l die Gabe von ESAs beendet werden. Damit liegen die Zielwerte unterhalb des physiologischen Normbereiches (s. Abschnitt Wirkungen). Nach einem Absinken des Hb-Wertes unter 12 g/dl ist die Therapie mit einer Dosis von 25 % unter der vorherigen wieder aufzunehmen. Falls unter Behandlung mit ESAs nach 6 - 8 Wochen die Therapieziele (hämatologisches Ansprechen, Verringerung des Transfusionsbedarfs) trotz Überprüfung und ggf. Anpassung der Dosis nicht erreicht werden, sollte die Verabreichung von ESAs ebenfalls beendet werden.
- Bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen (z. B. multiples Myelom, maligne Lymphome) sollte vor der individuellen Entscheidung über die Gabe von ESAs zunächst eine Behandlung mit Chemotherapie und/oder Kortikosteroiden erfolgen, um die Zahl der Tumorzellen im Knochenmark zu reduzieren. Bei gleichzeitiger Verordnung von Wirkstoffen mit erhöhtem Risiko für thromboembolische Komplikationen (z. B. Thalidomid und Lenalidomid bei multiplen Myelom) ist eine besonders kritische Nutzen-Risiko-Abwägung der Verordnung von ESAs erforderlich.
- Nach Abschluss der Chemotherapie ist auch die Gabe von ESAs zu beenden.

☒ Kosten

Die in der nachfolgenden Kostentabelle angegebene Dosierung bezieht sich auf die Anfangsdosis gemäß Fachinformation. Die Kostenberechnung erfolgte anhand des kostengünstigsten Präparates (Apothekenverkaufspreis) einschließlich Import.

Tabelle 2: Kostenübersicht

(Stand Lauertaxe: 15.08.2008)

Wirkstoff	Präparat (Injektionslösung in Fertigspritze)	Dosis	Kosten pro Einzeldosis [€]	Kosten pro Woche [€]	Kosten für 8 Wochen [€]
Epoetin alfa	Erypo FS 10.000 I.E./ml,	150 IE/kg KG 3 x/Woche ³	133,06 ¹	399,18 ¹	3193,93 ¹
	Eprex FS 10.000 I.E./ml,		130,56 ¹	391,68 ¹	3133,40 ¹
	Abseamed [®] 10.000 I.E./1 ml ² ,		109,23 ¹	327,68 ¹	2621,44 ¹
	Binocrit [®] 10.000 I.E./1 ml ² ,		109,23 ¹	327,68 ¹	2621,44 ¹
	Epoetin alfa Hexal [®] 10.000 I.E./1 ml ²		109,23 ¹	327,68 ¹	2621,44 ¹
Epoetin beta	NeoRecomon [®] 30.000 I.E.	30.000 IE/Woche ⁴	363,83	363,83	2910,64
Epoetin zeta	Silapo [®] 10.000 I.E./1,0 ml ² ,	150 IE/kg KG 3 x/Woche ³	101,92 ¹	305,77 ¹	2446,12 ¹
	Retacrit [®] 10.000 I.E./1,0 ml ²		101,92 ¹	305,77 ¹	2446,12 ¹
Darbepoetin alfa	Aranesp [®] 150 µg,	2,25 µg/kg KG /Woche ⁵	424,04 ¹	424,04 ¹	3392,28 ¹
	Nespo 150 µg		428,91 ¹	428,91 ¹	3431,26 ¹
Erythrozytenkonzentrat					
Erythrozytenkonzentrat		225–375 ml / Beutel ⁶	ca. 90,00 € / Beutel ⁶		

¹ Kostenberechnung für eine ca. 70 kg schwere Person

² Biosimilar

³ alternative Dosierung: 450 IE/kg einmal pro Woche

⁴ entsprechend ca. 450 IE/kg pro Woche berechnet auf einen Patienten mit durchschnittlichem Gewicht

⁵ alternative Dosierung: 500 µg (6,75 µg/kg) alle 3 Wochen

⁶ Angaben: DRK, Blutspendedienst Deutschland, 22.10.2008

Nach Ablauf des Patentschutzes für die erstzugelassenen ESAs stehen als „Biosimilars“ derzeit fünf Präparate zur Verfügung. Sie enthalten ebenfalls gentechnologisch hergestelltes Epoetin alfa bzw. Epoetin zeta und sind wie das Referenzarzneimittel Eprex/Erypo zur Behandlung der symptomatischen Anämie von Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten, zugelassen. Zur Zulassung wurden der Europäischen Kommission entsprechend den für die Nachfolgeprodukte biologischer Arzneimittel entwickelten Richtlinien die Ergebnisse geeigneter Untersuchungen vorgelegt, die nicht nur den enthaltenen Wirkstoff hinreichend charakterisieren, sondern die auch nachweisen, dass die Anforderungen in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit des geprüften Arzneimittels erfüllt werden.

☒ Wirkungen

In Deutschland sind verschiedene gentechnologisch hergestellte Varianten des körpereigenen Glykoproteins EPO zur Behandlung bei Tumorpatienten der symptomatischen, Chemotherapie-assoziierten Anämie zugelassen (s. Tabelle 1). Hierzu zählen: Epoetin alfa und beta, drei weitere Epoetin alfa enthaltende Biosimilar-Präparate, das Biosimilar Epoetin zeta sowie das Epoetin-Analogon Darbepoetin alfa. Biochemische Unterschiede (z. B. in der Anzahl der Stickstoff-gebundenen Kohlenhydratseitenketten, in der Aminosäuresequenz) führen zu Unterschieden im Molekulargewicht, der Affinität zum EPO-R und der Pharmakokinetik. So besitzt Darbepoetin alfa gegenüber Epoetin alfa bzw. beta eine etwa dreifach längere Serumhalbwertszeit und weist gleichzeitig eine um etwa den Faktor vier verminderte Affinität zum EPO-R auf. Diese biochemischen Unterschiede bedingen jedoch keine Unterschiede in den pharmakodynamischen Eigenschaften. Deshalb werden auch alle Wirkstoffe unter der Bezeichnung „Erythropoiesis-stimulating agents“ (ESAs) zusammengefasst.

Das Hormon EPO wird vorwiegend von der Niere gebildet und ist ein essentieller Wachstums- und Überlebensfaktor für erythroide Vorläuferzellen. Nach Bindung von EPO an spezifische EPO-R auf Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark werden Proliferation und Differenzierung stimuliert sowie das Überleben dieser Zellen verlängert, vor allem durch eine Hemmung des frühzeitigen, programmierten Zelltods (Apoptose). Jede Form von Sauerstoffmangel (Hypoxie) führt zu einer verstärkten Produktion von EPO und somit zu einer Zunahme der Sauerstofftransportkapazität.

Neben seiner wichtigen Funktion als Wachstumsfaktor der Erythropoese haben besonders präklinische Studien in den letzten Jahren die Rolle von EPO als pleiotropes Zytokin verdeutlicht. Darüber hinaus wurde an Tumorzelllinien, aber auch an primärem Tumorgewebe von Patienten sowohl eine Expression von EPO als auch von EPO-R gezeigt. Die pathophysiologische Bedeutung dieser Befunde für eine Stimulation des Tumorwachstums, z. B. durch direkte Wirkungen von EPO bzw. ESAs auf Tumorzellen oder indirekt über eine Induktion der Neoangiogenese in Tumoren, ist jedoch noch unklar.

Das Auftreten einer Anämie ist eine häufige Komplikation bei Tumorpatienten, wobei die Angaben zur Prävalenz bzw. Inzidenz in Abhängigkeit von der Definition der Anämie, der Art und dem Stadium der Tumorerkrankung und der durchgeführten Behandlung (z. B. Chemotherapie, Bestrahlung) variieren. Das National Cancer Institute (NCI) hat

8

einheitliche Kriterien für die Klassifikation der Anämie, basierend auf den Hb-Werten, vorgeschlagen:

- Grad 0: Hb-Wert im Normbereich (12,0-16,0 g/dl bei Frauen und 14,0-18,0 g/dl bei Männern)
- Grad 1: milde Anämie (Hb-Wert > 10 g/dl bis Normbereich)
- Grad 2: mäßige Anämie (Hb-Wert 8,0-10,0 g/dl)
- Grad 3: schwere Anämie (Hb-Wert 6,5-7,9 g/dl)
- Grad 4: lebensbedrohliche Anämie (Hb < 6,5 g/dl).

In einer großen multinationalen, europäischen, prospektiven Beobachtungsstudie bei Patienten mit soliden Tumoren oder hämatologischen Neoplasien betrug die Prävalenz der Anämie bei Diagnose 39,3 % und lag im Verlauf der Beobachtungsstudie bei 67,0 %. Die Patienten wiesen bei Diagnose meistens eine milde Anämie auf, bei etwa 14 % der Patienten lagen im weiteren Verlauf die Hb-Werte bei < 10,0 g/dl und etwa 50 % der mit Chemotherapie behandelten Patienten hatten eine Anämie. In dieser Beobachtungsstudie wurde eine Korrelation zwischen Abnahme der Hb-Werte und Verschlechterung des Allgemeinzustandes beobachtet. Anämien traten besonders häufig bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen (maligne Lymphome, multiples Myelom), gynäkologischen Tumorerkrankungen und Lungenkarzinom auf. Die Pathophysiologie der bei Tumorerkrankungen auftretenden Anämie ist multifaktoriell. Auslösende Faktoren können sein: Knochenmarkbeteiligung bei z. B. hämatologischen Systemerkrankungen, Eisen- oder Vitamin B₁₂- bzw. Folsäuremangel, okkulte Blutverluste, Niereninsuffizienz, Hämolyse und Suppression der Erythropoese infolge z. B. autoimmuner Prozesse bzw. Chemo- und/oder Strahlentherapie. Erst nach Ausschluss dieser Ursachen wird von einer Anämie bei chronischen Erkrankungen gesprochen, die nach der Eisenmangelanämie die zweithäufigste Anämieform in Deutschland ist. Als wesentliche pathophysiologische Mechanismen der Anämie bei chronischen Erkrankungen gelten heute eine verminderte Synthese von EPO, eine verminderte Ansprechbarkeit von erythroiden Vorläuferzellen auf EPO, eine verkürzte Überlebenszeit der Erythrozyten sowie ein Einfluss der Tumorerkrankung bzw. chronischen Entzündung auf die Eisenhomöostase. Die hohe Prävalenz der Tumoranämie, deren Auswirkungen auf den Allgemeinzustand bei Tumorpatienten und die an der Entstehung der Anämie bei chronischen Erkrankungen

beteiligten pathophysiologischen Faktoren sind Grund für die Gabe von ESAs bei Tumorpatienten mit Anämie.

☒ Wirksamkeit

Die Verordnung von ESAs bei Tumorpatienten mit symptomatischer Anämie hat folgende Therapieziele: Anstieg des Hb-Wertes, Vermeidung von Anämie-bedingten Symptomen bzw. Organschäden, Reduktion bzw. Verhinderung der Transfusion von EKs, Verbesserung der Lebensqualität. Zu diesen Zielen wurden in der Vergangenheit zu ESAs zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien an Patienten mit soliden und/oder hämatologischen Neoplasien publiziert. Allerdings zeichneten sich diese klinischen Prüfungen durch eine sehr variable Methodik und Qualität aus. Die untersuchten Patientenkollektive unterschieden sich erheblich hinsichtlich ihrer begleitenden Therapien (Chemotherapie mit/ohne Cisplatin, Strahlenbehandlung, keine spezifische Begleittherapie) sowie Dosierungen bzw. Dosierungsschemata der verabreichten ESAs. Häufig fehlten auch Daten zum Hb-Ausgangswert, der eine Beurteilung des Schweregrades der Anämie ermöglicht hätte, und in keiner Studie wurden unterschiedliche Hb-Schwellenwerte im Hinblick auf die erreichten Endpunkte miteinander verglichen. Auch zu sonstigen, potenziell prädiktiven Faktoren konnten keine validen Schlussfolgerungen aus den Studienergebnissen gezogen werden.

Unter Berücksichtigung dieser methodischen Defizite wurden die vorhandenen Publikationen in den letzten Jahren von mehreren Institutionen im Rahmen von Metaanalysen oder systematischen Reviews ausgewertet. Die nachfolgend dargestellten Erkenntnisse der Cochrane-Gruppe aus 57 Studien an 9353 Patienten wurden in aktuellen Leitlinien zum Einsatz von Epoetin und Darbepoetin bei onkologischen Patienten wie auch in aktuellen Fachinformationen und in der Risikoinformation des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 31.7.2008 berücksichtigt.

Hämatologisches Ansprechen

Hämatologisches Ansprechen, definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit einem Hb-Anstieg um mindestens 2 g/dl oder einem Hämatokrit (Hkt)-Anstieg um mindestens sechs Prozentpunkte, wurde für Epoetin und Darbepoetin bei der Mehrzahl von Patienten mit hämatologischen Neoplasien oder soliden Tumoren und einem Hb-Wert < 12 g/dL zu Studienbeginn gezeigt [Relatives Risiko (RR) 3,43; 95%, Konfidenzintervall (KI) 3,07 – 3,84; insgesamt = 4307]. In 18 der 22 einbezogenen Studien erhielten die Patienten eine Chemotherapie, davon in neun Studien eine platinhaltige. Ohne begleitende Tumorthherapie wurden vier Studien und in keiner Studie wurde eine Strahlentherapie durchgeführt.

Transfusionsrisiko

Entsprechend einer Auswertung von 42 Studien mit insgesamt 6510 Patienten konnte das relative Risiko für Bluttransfusionen durch Gabe von ESAs signifikant um 36 % gesenkt werden (RR 0,64; 95% KI 0,60 - 0,68). Gut doppelt so häufig wurde eine platinhaltige wie eine platinfreie Chemotherapie gegeben (in 22 bzw. 10 Studien). In vier Studien wurde auf eine Chemotherapie verzichtet, in zwei Studien eine Radio- bzw. Radiochemotherapie eingesetzt, vier Studien mussten hinsichtlich der Begleittherapie als unklar eingeordnet werden. Eine differenzierte Berechnung zur Abschätzung der absoluten Risikoreduktion ergab in Abhängigkeit vom Basisrisiko der Patienten, eine Bluttransfusion zu benötigen, unterschiedliche Werte für die Number needed to treat: bei einem Risiko von 30 % müssen demnach zehn Patienten mit ESAs behandelt werden, um bei einem Patienten eine Bluttransfusion zu vermeiden, in einer Population mit einem Basisrisiko von 70 % sind es nur vier Patienten.

Bezogen auf die Anzahl vermiedener Blutkonserven ergab sich bei einem Gesamtkollektiv von 2353 Studienteilnehmern aus 14 Studien ein durchschnittlich geringerer Verbrauch von 1,05 Erythrozytenkonserven (95% KI -1,32 bis -0,78) im Vergleich zur Kontrollgruppe (durchschnittlicher Verbrauch: 3,34 Konserven). Insgesamt wird der Einfluss der ESAs auf diesen Zielparameter zwar als statistisch signifikanter, klinisch aber bescheidener Effekt bewertet.

Erythrozytentransfusionen sind daher - unter Berücksichtigung des Hb- und/oder Hkt-Wertes sowie des klinischen Gesamtbildes (z. B. kardiovaskuläre oder pulmonale Erkrankungen) - generell als geeignete Behandlungsoption bei schweren Tumorbedingten Anämien anzusehen, besonders auch im Hinblick auf die Risiken einer Therapie mit ESAs. Bei der Notwendigkeit einer sofortigen Korrektur einer Anämie oder im Notfall sind sie das Mittel der Wahl.

Überlebensdauer

Als weiteren patientenrelevanten Parameter untersuchte die Cochrane-Gruppe die Gesamtsterblichkeit aus den Ergebnissen von 42 Studien. Unter diesen fanden sich überwiegend Studien an Patienten mit soliden Tumoren (25 Studien), aber auch hämatologischen Neoplasien (8 Studien) sowie Studien mit einem gemischten Kollektiv (8 Studien) und eine Studie an Patienten mit myelodysplastischem Syndrom, zu dessen Behandlung ESAs nicht zugelassen sind. Eine Chemotherapie wurde in 16 Studien mit, in 13 Studien ohne platinhaltige Therapeutika appliziert. Bestrahlt wurden die Patienten in acht Studien, während in drei Studien Patienten ohne begleitende antitumoröse Therapie eingeschlossen waren und in zwei Publikationen die Behandlung unklar blieb. Die durchschnittlichen Hb-Ausgangswerte lagen unter 10 g/dl (20 Studien), zwischen 10 und 12 g/dl (8 Studien), über 12 g/dl (7 Studien). Nicht mitgeteilt wurden sie in sieben weiteren Studien. In 29 Studien lag die mediane Beobachtungsdauer unter einem Jahr, in den restlichen Studien betrug sie mehr als ein Jahr. Bei der Mehrheit der Studien (n = 37) wurde Epoetine (alfa oder beta) untersucht. Insgesamt (n = 8167) fand sich ein Trend zu einem verkürzten Überleben der mit ESAs behandelten Patienten [Hazard Ratio (HR) 1,08; 95 % CI 0,99 - 1,18], wobei keine Hinweise auf besonders gefährdete Subgruppen identifiziert werden konnten.

Tumoransprechen

Die von der Cochrane-Gruppe herangezogenen Publikationen (13 Studien, insgesamt = 2833) lieferten keine validen Daten, die eine zuverlässige Beurteilung des Tumoransprechens erlauben würden.

Lebensqualität

Der wichtige Aspekt der Lebensqualitätsverbesserung wurde anhand der Daten von 16 Studien analysiert. Diese umfassten überwiegend Kollektive mit einem Ausgangs-Hb-Wert < 10 g/dl und wandten ein breites Instrumentarium von Fragebögen und Messskalen an, um z. B. Parameter wie körperliches, funktionelles, soziales, emotionales Wohlbefinden bzw. Fatigue (FACT: Functional Assessment to Cancer Treatment) oder Kategorien wie Energieniveau, Alltagsaktivitäten, gesamte Lebensqualität (VAS: Visual analogue scale) darzustellen. Zusätzlich kamen eine Vielzahl weiterer Messskalen und deren Subskalen zum Einsatz. Dabei waren die Schwerpunkte und der Detaillierungsgrad der verwendeten Messskalen in den einzelnen Untersuchungen sehr unterschiedlich.

Die Validität der Resultate wird insgesamt kritisch bewertet. Zum Teil fehlte in den Studien eine Randomisierung oder Verblindung und/oder die Erfassung der Lebensqualität stellte keinen primären Endpunkt dar. Die meisten Studien gingen mit hohen Drop-out-Raten (> 20 %) einher. Oft blieb auch unklar, in welchem zeitlichen Abstand zu therapeutischen Maßnahmen die Befragung stattgefunden hatte. Lediglich eine numerische Gegenüberstellung signifikanter Ergebnisse der verschiedenen Bewertungsskalen fiel zugunsten von ESAs aus, wobei allerdings ein möglicher Publikationsbias berücksichtigt werden muss und eine quantitative Abschätzung des Effektes nicht erfolgen kann.

⊗ Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Häufigste unerwünschte Wirkungen von ESAs bei onkologischen Patienten sind – neben dem Auftreten von Kopfschmerzen - ein dosisabhängiger Blutdruckanstieg oder die Verschlechterung einer vorbestehenden Hypertonie. Eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks und ggf. seine medikamentöse Einstellung sind erforderlich. Wenn eine ausreichende Blutdruckeinstellung nicht erzielt werden kann, ist die Dosierung der ESAs zu reduzieren bzw. der Wirkstoff abzusetzen.

Selten wurden Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut beschrieben, auch über potenziell schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen wurde berichtet. Besonders zu Therapiebeginn wurden Influenza-ähnliche Symptome mit Gelenk- und Muskelschmerzen, Fieber, Hautausschlag und Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet.

Nach Behandlung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit ESAs trat sehr selten (überwiegend nach subkutaner Gabe) infolge der Bildung neutralisierender Antikörper gegen EPO eine isolierte Erythroblastopenie (pure red cell aplasia, PRCA) auf. Daher sind die Fachinformationen der Arzneimittel zu beachten, nach denen bei nachlassender Wirksamkeit neben den anderen möglichen Ursachen (s. Abschnitt Wirkungen) auch die Retikulozytenzahl sowie ggf. die Anti-EPO-Antikörper zu bestimmen sind und bei Vorliegen einer Erythroblastopenie die Behandlung mit ESAs abzubrechen ist.

Die Expression von EPO und EPO-R wurde nicht nur in normalen, nichthämatologischen Geweben (z. B. Gehirn, Darm, Gefäßendothel), sondern auch auf der Oberfläche zahlreicher solider Tumoren wie Prostata-, Lungen- oder gynäkologischen Karzinomen (Brust, Ovar, Zervix, Endometrium) nachgewiesen. Daraus resultieren Bedenken, dass ESAs das Wachstum von Tumoren anregen können.

Besondere Aufmerksamkeit erzeugte eine Metaanalyse von 51 Phase-III-Studien, die die Gabe von ESAs mit einer Placebo- oder Standardbehandlung bei der Therapie der Anämie von Tumorpatienten verglichen. Die Daten von insgesamt 13611 Patienten aus diesen 51 klinischen Prüfungen wurden hinsichtlich der Mortalitätsraten evaluiert, die von 8172 Patienten (38 Studien) im Hinblick auf das Auftreten thromboembolischer Ereignisse. Mit ESA behandelte Tumorpatienten hatten sowohl ein signifikant erhöhtes Risiko für Thromboembolien (334 Ereignisse/4.610 mit ESA behandelte Patienten vs. 173 Ereignisse/3.562 Kontrollpatienten; 7,5 % vs. 4,9%; RR: 1,57; 95 % KI: 1,31 - 1,87) als auch ein erhöhtes Sterberisiko (Hazard Ratio 1,10; 95% KI: 1,01 - 1,20).

Eine im Juni 2008 veröffentlichte retrospektive Analyse untersuchte Risikofaktoren, die eine leukämische Transformation bei Patienten mit primärer Myelofibrose begünstigen könnten. Unerwartet ergab sich u. a. eine signifikante Assoziation zu einer vorherigen Therapie mit ESAs ($p=0,004$), die allerdings außerhalb des zugelassenen Anwendungsbereiches stattgefunden hatte. Dieser Befund bedarf deshalb einer weiteren Abklärung in prospektiven Studien.

Die folgende Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Studien, die wegen signifikant erhöhter Tumorprogression und/oder verkürzter Überlebensdauer zu Anwendungseinschränkungen seitens der Behörden geführt haben*:

Tabelle 3

Studie/Tumor (n)	Hämoglobin Zielwert	Erreichter Hb-Wert (Median Q1,Q3)	Primärer Endpunkt	Negatives Resultat im ESA-Arm
Chemotherapie				
Cancer Study 1 (BEST) Metastatic breast cancer (n=939) Leyland-Jones B 2005	12-14 g/dL	12,9 g/dL 12,2; 13,3 g/dL	Gesamtüberleben über 12 Monate	Vermindertes Gesamtüberleben nach 12 Monaten
Cancer Study 2 (2000-0161) Lymphoid malignancy (n=344) Hedenus M 2003	13-15 g/dL (M) 13-14 g/dL (F)	11,0 g/dL 9,8; 12,1 g /dL	Rate an Patienten mit hämatologischem Ansprechen	Vermindertes Gesamtüberleben
Cancer Study 3 (PREPARE) early breast cancer (n=733) ** *** *****	12,5-13 g/dL	13,1 g/dL 12,5; 13,7g/dL	Rückfallfreies und Gesamtüberleben	Vermindertes rückfallfreies und Gesamtüberleben nach 3 Jahren
Cancer Study 4 (GOG 191) cervical cancer (n=114) Thomas G 2008	12-14 g/dL	12,7 g/dL 12,1; 13,3 g/dL	Progressionsfreies und Gesamtüberleben und lokoregionale Kontrolle	Vermindertes progressionsfreies und Gesamtüberleben und lokoregionale Kontrolle nach 3 Jahren
Nur Radiotherapie				
Cancer Study 5 (ENHANCE) Head and neck cancer (n= 351) Henke M 2003	≥15 g/dL (M) ≥14 g/dL (F)	Nicht verfügbar	Lokoregional progressionsfreies Überleben	Vermindertes lokoregional progressionsfreies Überleben nach 3 Jahren und vermindertes Gesamtüberleben
Cancer Study 6 (DAHANCA 10) Head and neck cancer (n=522) Overgaard J 2006 (Interim A.)	14-15,5 g/dL	Nicht verfügbar	Lokoregionale Krankheitskontrolle	Verminderte lokoregionale Krankheitskontrolle
Weder Chemo- noch Radiotherapie				
Cancer Study 7 (EPO-CAN-20) NSCL (n=70) Wright JR 2007 (Interim A.)	12-14 g/dL	Nicht verfügbar	Lebensqualität	Vermindertes Gesamtüberleben
Cancer Study 8 (2001-0130) Non-myeloid malignancy (n=989) Smith RE 2008	12-13 g/dL	10,6 g/dL 9,4; 11,8 g/dL	RBC-Transfusionen	Vermindertes Gesamtüberleben

g/dL: Gramm pro Deziliter; M: Männer; F: Frauen

* http://www.amgen.com/pdfs/misc/healthcare_professionals_letter.pdf** <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4301b2-01-01-Amgen.pdf>*** <http://www.medscape.com/viewarticle/571464?src=rss>**** <http://www.medicalnewstoday.com/articles/90405.php>

Berlin, den 19. Februar 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gem. § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

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

**Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (zur Behandlung der
symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten)**

Vom 19. Februar 2009

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	3
4.	Unterlagen nach § 92 Abs. 3a Satz 3 SGB V	4
	Anlage 1	5

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

In der Sitzung am 8. Februar 2007 hat der Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) eine Aktualisierung des Therapiehinweises zu „Epoetin zur Behandlung der Anämie bei Patienten mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen und Plasmozytom (z. B. Erypo®, NeoRecormon®) beraten. In den Sitzungen am 20. September und 11. Oktober 2007 hat der Unterausschuss die Beratung dahingehend konkretisiert, dass dieser Therapiehinweis Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe umfassen sollte, die bei der Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten, eingesetzt werden. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) sollte beauftragt werden, ein Gutachten als Grundlage für die Erstellung eines Therapiehinweises zum Einsatz dieser Substanzen in o.g. Indikation zu erstellen. Die AKdÄ erhielt mit Schreiben vom 25. Oktober 2007 den entsprechenden Auftrag. Am 30. Oktober 2008 hat die AKdÄ der Geschäftsstelle des G-BA eine vorläufige Fassung eines Gutachtens zur Bewertung von Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen bei der Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten, übergeben.

In den Sitzungen des Unterausschusses Arzneimittel am 11. November 2008 und 9. Dezember 2008 wurde einvernehmlich beschlossen, der AkdÄ hierzu Anmerkungen zu übermitteln. Dazu hat die AkdÄ beraten und der Geschäftsstelle des G-BA am 6. Januar 2009 das endgültige Gutachten übersandt.

In den Sitzungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 13. Januar 2009 und 10. Februar wurde das endgültige Gutachten der AkdÄ beraten und entscheiden, dass vorgeleg-

te Gutachten als Therapiehinweis zu übernehmen. Lediglich ein Satz wurde umformuliert: „Für den therapeutischen Einsatz gelten alle heute verfügbaren ESAs als äquivalent.“ Nach Auffassung des Unterausschusses wird mit dieser Formulierung zutreffend zum Ausdruck gebracht, dass über den Bedeutungsgehalt dieses Satzes in den einschlägigen Fachkreisen ein durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerter Konsens besteht. Die AkdÄ schließt sich dieser Auffassung an.

Am 10. Februar 2009 wurde die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens konsentiert.

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem Plenum die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zu dieser Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:

- I. Die Anlage 4 nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie wird um den Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen bei der Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten gemäß Anlage ergänzt.

3. **Verfahrensablauf**

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
42. und 43. Sitzung UA „Arzneimittel“	20.09.2007 und 11.10.2007	Beratung und Beauftragung der AkdÄ zur Erstellung eines Gutachtens als Grundlage für einen Therapiehinweis
2. und 3. Sitzung UA „Arzneimittel“ (nach Neukonstituierung)	11.11. und 09.12.2008	Beratung der vorläufigen Fassung des Gutachtens der AkdÄ
4. und 5. Sitzung UA „Arzneimittel“	13.01.2009 10.02.2009	Beratung des Gutachtens und Konsentierung eines Therapiehinweises zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
8. Sitzung des Plenums des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 1 SGB V	19.02.2009	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens

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

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

4. Unterlagen nach § 92 Abs. 3a Satz 3 SGB V

Gutachten der AkdÄ : siehe Anlage 1

Berlin, den 19. Februar 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gem. § 91 SGB V

Hess

Anlage 1

Gutachten der AkdÄ



**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer
Der Vorsitzende

AkdÄ Vorsitzender · Postfach 12 08 64 · 10598 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Dr. rer. nat. D. Bronner
Dr. jur. R. Hess
Postfach 1763

53707 Siegburg

Berlin, 06.01.2009

Telefon
030 400456-551

Telefax
030 400456-556

E-Mail
wolf-dieter.ludwig@akdae.de

Diktatzeichen

Aktenzeichen

Seite
1 von 1

Betr.: Therapiehinweis zu Erythropoetin bei Tumoranämie

Sehr geehrte Frau Dr. Bronner, sehr geehrter Herr Dr. Hess,

nach Beratung Ihrer Anmerkungen übersenden wir Ihnen die endgültige Fassung des Therapiehinweises zu „Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten“.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig
-Vorsitzender-

Anlage

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Therapiehinweis

Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten

(Stand 06.01.2009)

Zugelassene Anwendungsgebiete

Unter den Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (Erythropoiesis-Stimulating Agents, ESAs) sind in Deutschland Epoetin alfa und Epoetin zeta zur Behandlung der Anämie und zur Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen und multiplem Myelom, die eine Chemotherapie erhalten und bei denen das Risiko einer Transfusion aufgrund des Allgemeinzustandes besteht, zugelassen. Epoetin beta sowie Darbepoetin alfa sind zugelassen zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei erwachsenen Tumorpatienten mit nicht-myeloischen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten.

Nicht dargestellt an dieser Stelle ist die symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz, zu deren Behandlung alle ESAs - pegyliertes Epoetin beta und Epoetin delta eingeschlossen - zugelassen sind. Zusätzliche, hier ebenfalls nicht besprochene seltenere Indikationen von Epoetin alfa, Epoetin beta oder Epoetin zeta sind die Steigerung der autologen Blutgewinnung bei Patienten, die an einem autologen Spendeprogramm zur Vermeidung von Fremdblutkonserven teilnehmen, und/oder die Reduktion von Fremdblut bei Patienten mit hohem Risiko von Transfusionskomplikationen, die vor einem elektiven großen orthopädischen Eingriff stehen und nicht an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen können sowie die Prävention der Frühgeborenenanämie (Epoetin beta).

Tabelle 1: Indikationsübersicht von Präparaten, die zur Behandlung der Anämie onkologischer Patienten zugelassen sind

A: Anämie; E: Erwachsene; K: Kinder

Quellen: Fachinformationen / European Public Assessment Reports (EPARs), Stand s. u.

	Erypo FS 06/2008	Epoetin alfa Hexal, Abseamed 02/2008, Binocrit 03/2008	Silapo 08/2008/ Retacrit 12/2007	NeoRecormon 500-30.000 IE 02/2008	Aranesp 02/2008
Symptomat. A. bei E u. K. mit chron. Nierenversagen	+	+	+	+	+
A. und Reduktion des Transfusionsbedarfs bei E (solid. Tu, malign. Lymphome, multiples Myelom) mit Chemotherapie	+	+	+		
Symptomat. A. bei E mit nicht-myeloider malign. Erkrank. mit Chemotherapie				+	+
Steigerung autolog. Blut- gewinnung in Eigenblutspende- programm	+		+	+	
Redukt. Fremdblut vor gr. elektiv. orthopäd. Eingriffen, hohes Risiko Transfusionskom- plikationen, ohne Eigen- blutspendeprogramm	+	+			
Prävention Frühgeb.- Anämie				+	
	Epoetin alfa		Epoetin zeta	Epoetin beta	Darb- epoetin alfa

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

ESAs werden intravenös oder subkutan appliziert und stimulieren wie das körpereigene Hormon Erythropoetin (EPO) die Proliferation, Differenzierung und das Überleben von Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark. Die biologischen Wirkungen der gentechnologisch hergestellten ESAs werden ebenso wie die des Glykoproteins EPO durch Bindung an den Erythropoetin-Rezeptor (EPO-R) vermittelt, der spezifisch auf Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark exprimiert wird.

Zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) bei Erwachsenen mit Tumor-assoziiertes Anämie konnten zeigen, dass unter Chemotherapie ESAs gegenüber Placebo das hämatologische Ansprechen (definiert als transfusionsunabhängiger Anstieg des Hämoglobin) verbessern.

globin (Hb)-Wertes ≥ 2 g/dl) verbessern und den Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentraten (EK) reduzieren. Die Wirksamkeit von ESAs hinsichtlich des hämatologischen Ansprechens und des Transfusionsbedarfs konnte auch in systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen bestätigt werden. Demgegenüber ist die klinische Bedeutung der in einigen Studien berichteten Verbesserung der Lebensqualität durch ESAs aufgrund methodischer Mängel in der Erfassung der Lebensqualität umstritten. Darüber hinaus haben RCTs bei Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten (maligne Lymphome, Tumore im Kopf-Hals-Bereich, Mamma-, Zervix- und nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom) schwerwiegende Risiken (z. B. thromboembolische Komplikationen, verkürztes krankheitsfreies bzw. Gesamtüberleben) unter Gabe von ESAs ergeben. In diese Studien (s. Tabelle 3) wurden auch Tumorkranke eingeschlossen, die weder eine Chemotherapie noch eine Bestrahlung oder nur eine Bestrahlung erhalten hatten, und Hb-Werte angestrebt (z. B. 12-15 g/dl), die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet der ESAs bei Tumorkranken entsprechen. Sowohl von der US Food and Drug Administration (FDA) als auch von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wurden daraufhin Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von ESAs bei Tumorkranken mit Chemotherapie-assoziierten Anämie veröffentlicht und zuletzt im Juli 2008 aktualisiert. Bei der Verordnung von ESAs müssen deshalb die folgenden Punkte unbedingt berücksichtigt werden:

- Vor Verordnung der ESAs müssen andere mögliche Ursachen einer Anämie (s. Abschnitt Wirkungen) ausgeschlossen und bei laborchemischen Hinweisen für einen Eisenmangel bzw. leere Eisenspeicher im Knochenmark eine Eisensubstitution parallel zur Gabe von ESAs begonnen werden. Auch während der Behandlung mit ESAs sind die Eisenspeicher zu überprüfen und ggf. Eisen zu substituieren.
- Die Verordnung von ESAs bei Tumorkranken mit symptomatischer Anämie, die keine Chemotherapie erhalten, ist nicht indiziert.
- Bei Patienten mit symptomatischer Anämie unter Chemotherapie, deren Tumorerkrankung eine gute Prognose aufweist und/oder deren Therapie mit kurativer Zielsetzung erfolgt (z. B. adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms), sollten aufgrund der Möglichkeit einer Stimulation des Tumorwachstums oder des gehäuften Auftretens von Thromboembolien unter einer Gabe von ESAs (s. Abschnitt Nebenwirkungen) bevorzugt EKs verabreicht werden.
- Aussagefähige prädiktive Faktoren, die frühzeitig Hinweise auf ein Ansprechen auf eine Therapie mit ESAs geben könnten, wurden in den bisherigen Studien nicht ermittelt.

- Vor Verordnung von ESAs sollte eine Nutzen-Risiko-Abwägung unter Einbeziehung des Patienten erfolgen, die unter anderem folgende Faktoren einschließt: Art, Stadium und Prognose der Erkrankung, Schweregrad der Anämie, klinische Situation (z. B. kardiovaskuläre oder pulmonale Begleiterkrankungen), Behandlungspräferenz der Patienten. Die Patienten müssen über die heute bekannten Risiken bei Gabe von ESAs (thromboembolische Komplikationen, Stimulation des Tumorwachstums, verkürztes krankheitsfreies bzw. Gesamtüberleben) sorgfältig informiert werden.
- Die Verordnung von ESAs zur Behandlung der Anämie sollte nur bei Vorliegen von Anämie-Symptomen und in den zugelassenen Anwendungsgebieten erfolgen. Durch RCTs belegte Therapieziele sind ein Anstieg des Hb-Wertes und eine Verringerung bzw. Vermeidung von Bluttransfusionen.
- Nach den vorliegenden Studienergebnissen müssen in Abhängigkeit vom Basisrisiko, eine Bluttransfusion zu benötigen, z. B. bei einem Risiko von 30 % oder 70 %, zehn bzw. vier Patienten mit ESAs behandelt werden, um eine Bluttransfusion zu vermeiden. Durchschnittlich wurde der Transfusionsbedarf gegenüber der Kontrollgruppe (durchschnittlicher Verbrauch: 3,34 Konserven) um 1,05 EKs reduziert.
- Für den therapeutischen Einsatz werden alle heute verfügbaren ESAs als äquivalent angesehen. Für die als sogenannte „Biosimilars“ von der Europäischen Kommission zugelassenen ESAs wurde in Zulassungsverfahren nachgewiesen, dass sie in Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit den Zulassungsanforderungen im Vergleich zu dem jeweiligen Referenzarzneimittel entsprechen.
- Die Behandlung der Chemotherapie-assoziierten Anämie sollte bei Hb-Werten ≤ 10 g/dl begonnen und ESAs so dosiert werden, dass Hb-Werte zwischen 10 und 12 g/dl bzw. zwischen 6,2 mmol/l und 7,45 mmol/l erreicht werden (vgl. Fachinformationen). Bei Hb-Werten > 12 g/dl muss eine Dosisanpassung der ESAs entsprechend der Fachinformation erfolgen und bei Hb-Werten ≥ 13 g/dl bzw. 8,07 mmol/l die Gabe von ESAs beendet werden. Damit liegen die Zielwerte unterhalb des physiologischen Normbereiches (s. Abschnitt Wirkungen). Nach einem Absinken des Hb-Wertes unter 12 g/dl ist die Therapie mit einer Dosis von 25 % unter der vorherigen wieder aufzunehmen. Falls unter Behandlung mit ESAs nach 6 - 8 Wochen die Therapieziele (hämatologisches Ansprechen, Verringerung des Transfusionsbedarfs) trotz Überprüfung und ggf. Anpassung der Dosis nicht erreicht werden, sollte die Verabreichung von ESAs ebenfalls beendet werden.
- Bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen (z. B. multiples Myelom, maligne Lymphome) sollte vor der individuellen Entscheidung über die Gabe von

ESAs zunächst eine Behandlung mit Chemotherapie und/oder Kortikosteroiden erfolgen, um die Zahl der Tumorzellen im Knochenmark zu reduzieren. Bei gleichzeitiger Verordnung von Wirkstoffen mit erhöhtem Risiko für thromboembolische Komplikationen (z. B. Thalidomid und Lenalidomid bei multiplen Myelom) ist eine besonders kritische Nutzen-Risiko-Abwägung der Verordnung von ESAs erforderlich.

- Nach Abschluss der Chemotherapie ist auch die Gabe von ESAs zu beenden.

Kosten

Die in der nachfolgenden Kostentabelle angegebene Dosierung bezieht sich auf die Anfangsdosis gemäß Fachinformation. Die Kostenberechnung erfolgte anhand des kostengünstigsten Präparates (Apothekenverkaufspreis) einschließlich Import.

Tabelle 2: Kostenübersicht
(Stand Lautaxe: 15.08.2008)

Wirkstoff	Präparat (Injektionslösung in Fertigspritze)	Dosis	Kosten pro Einzeldosis [€]	Kosten pro Woche [€]	Kosten für 8 Wochen [€]
Epoetin alfa	Erypo FS 10.000 I.E./ml	150 IE/kg KG 3 x/Woche ²	133,06 ¹	399,18 ²	3193,93 ²
	Eprex FS 10.000 I.E./ml		130,56 ¹	391,68 ¹	3133,40 ¹
	Abseomed ³ 10.000 I.E./1 ml ²		109,23 ¹	327,68 ¹	2621,44 ¹
	Binocrit ³ 10.000 I.E./1 ml ²		109,23 ¹	327,68 ¹	2621,44 ¹
	Epoetin alfa Hexal ³ 10.000 I.E./1 ml ²		109,23 ¹	327,68 ¹	2621,44 ¹
Epoetin beta	NeoRecormon ³ 30.000 I.E.	30.000 IE/Woche ⁴	383,83	383,83	2910,64
Epoetin zeta	Silapo ³ 10.000 I.E./1,0 ml ²	150 IE/kg KG 3 x/Woche ²	101,82 ¹	305,77 ¹	2446,12 ¹
	Retacrit ³ 10.000 I.E./1,0 ml ²		101,82 ¹	305,77 ¹	2446,12 ¹
Darbepoetin alfa	Aranesp ³ 150 µg	2,25 µg/kg KG /Woche ⁴	424,04 ¹	424,04 ¹	3382,28 ¹
	Nespo 150 µg		428,91 ¹	428,91 ¹	3431,26 ¹
Erythrozytenkonzentrat					
Erythrozytenkonzentrat		225-375 ml / Beutel ⁵	ca. 30,00 € / Beutel ⁶		

¹ Kostenberechnung für eine ca. 70 kg schwere Person

² Biosimilar

³ alternative Dosierung: 450 IE/kg einmal pro Woche

⁴ entsprechend ca. 450 IE/kg pro Woche berechnet auf einen Patienten mit durchschnittlichem Gewicht

⁵ alternative Dosierung: 500 µg (6,75 µg/kg) alle 3 Wochen

⁶ Angaben: DRK, Blutspendedienst Deutschland, 22.10.2008

Nach Ablauf des Patentschutzes für die erstzugelassenen ESAs stehen als „Biosimilars“ derzeit fünf Präparate zur Verfügung. Sie enthalten ebenfalls gentechnologisch hergestelltes Epoetin alfa bzw. Epoetin zeta und sind wie das Referenzarzneimittel Eprex/Erypo zur

Behandlung der symptomatischen Anämie von Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten, zugelassen. Zur Zulassung wurden der Europäischen Kommission entsprechend den für die Nachfolgeprodukte biologischer Arzneimittel entwickelten Richtlinien die Ergebnisse geeigneter Untersuchungen vorgelegt, die nicht nur den enthaltenen Wirkstoff hinreichend charakterisieren, sondern die auch nachweisen, dass die Anforderungen in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit des geprüften Arzneimittels erfüllt werden.

☒ Wirkungen

In Deutschland sind verschiedene gentechnologisch hergestellte Varianten des körpereigenen Glykoproteins EPO zur Behandlung bei Tumorpatienten der symptomatischen, Chemotherapie-assoziierten Anämie zugelassen (s. Tabelle 1). Hierzu zählen; Epoetin alfa und beta, drei weitere Epoetin alfa enthaltende Biosimilar-Präparate, das Biosimilar Epoetin zeta sowie das Epoetin-Analogon Darbepoetin alfa. Biochemische Unterschiede (z. B. in der Anzahl der Stickstoff-gebundenen Kohlenhydratseitenketten, in der Aminosäuresequenz) führen zu Unterschieden im Molekulargewicht, der Affinität zum EPO-R und der Pharmakokinetik. So besitzt Darbepoetin alfa gegenüber Epoetin alfa bzw. beta eine etwa dreifach längere Serumhalbwertszeit und weist gleichzeitig eine um etwa den Faktor vier verminderte Affinität zum EPO-R auf. Diese biochemischen Unterschiede bedingen jedoch keine Unterschiede in den pharmakodynamischen Eigenschaften. Deshalb werden auch alle Wirkstoffe unter der Bezeichnung „Erythropoiesis-stimulating agents“ (ESAs) zusammengefasst.

Das Hormon EPO wird vorwiegend von der Niere gebildet und ist ein essentieller Wachstums- und Überlebensfaktor für erythroide Vorläuferzellen. Nach Bindung von EPO an spezifische EPO-R auf Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark werden Proliferation und Differenzierung stimuliert sowie das Überleben dieser Zellen verlängert, vor allem durch eine Hemmung des frühzeitigen, programmierten Zelltods (Apoptose). Jede Form von Sauerstoffmangel (Hypoxie) führt zu einer verstärkten Produktion von EPO und somit zu einer Zunahme der Sauerstofftransportkapazität.

Neben seiner wichtigen Funktion als Wachstumsfaktor der Erythropoese haben besonders präklinische Studien in den letzten Jahren die Rolle von EPO als pleiotropes Zytokin verdeutlicht. Darüber hinaus wurde an Tumorzelllinien, aber auch an primärem Tumorgewebe von Patienten sowohl eine Expression von EPO als auch von EPO-R gezeigt. Die pathophysiologische Bedeutung dieser Befunde für eine Stimulation des Tumorwachstums, z. B. durch direkte Wirkungen von EPO bzw. ESAs auf Tumorzellen oder indirekt über eine Induktion der Neoangiogenese in Tumoren, ist jedoch noch unklar.

Das Auftreten einer Anämie ist eine häufige Komplikation bei Tumorpatienten, wobei die Angaben zur Prävalenz bzw. Inzidenz in Abhängigkeit von der Definition der Anämie, der Art und dem Stadium der Tumorerkrankung und der durchgeführten Behandlung (z. B. Chemotherapie, Bestrahlung) variieren. Das National Cancer Institute (NCI) hat einheitliche Kriterien für die Klassifikation der Anämie, basierend auf den Hb-Werten, vorgeschlagen:

- Grad 0: Hb-Wert im Normbereich (12,0-16,0 g/dl bei Frauen und 14,0-18,0 g/dl bei Männern)
- Grad 1: milde Anämie (Hb-Wert > 10 g/dl bis Normbereich)
- Grad 2: mäßige Anämie (Hb-Wert 8,0-10,0 g/dl)
- Grad 3: schwere Anämie (Hb-Wert 6,5-7,9 g/dl)
- Grad 4: lebensbedrohliche Anämie (Hb < 6,5 g/dl).

In einer großen multinationalen, europäischen, prospektiven Beobachtungsstudie bei Patienten mit soliden Tumoren oder hämatologischen Neoplasien betrug die Prävalenz der Anämie bei Diagnose 39,3 % und lag im Verlauf der Beobachtungsstudie bei 67,0 %. Die Patienten wiesen bei Diagnose meistens eine milde Anämie auf, bei etwa 14 % der Patienten lagen im weiteren Verlauf die Hb-Werte bei < 10,0 g/dl und etwa 50 % der mit Chemotherapie behandelten Patienten hatten eine Anämie. In dieser Beobachtungsstudie wurde eine Korrelation zwischen Abnahme der Hb-Werte und Verschlechterung des Allgemeinzustandes beobachtet. Anämien traten besonders häufig bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen (maligne Lymphome, multiples Myelom), gynäkologischen Tumorerkrankungen und Lungenkarzinom auf. Die Pathophysiologie der bei Tumorerkrankungen auftretenden Anämie ist multifaktoriell. Auslösende Faktoren können sein: Knochenmarkbeteiligung bei z. B. hämatologischen Systemerkrankungen, Eisen- oder Vitamin B₁₂- bzw. Folsäuremangel, okkulte Blutverluste, Niereninsuffizienz, Hämolyse und Suppression der Erythropoese infolge z. B. autoimmuner Prozesse bzw. Chemo- und/oder Strahlentherapie. Erst nach Ausschluss dieser Ursachen wird von einer Anämie bei chronischen Erkrankungen gesprochen, die nach der Eisenmangelanämie die zweithäufigste Anämieform in Deutschland ist. Als wesentliche pathophysiologische Mechanismen der Anämie bei chronischen Erkrankungen gelten heute eine verminderte Synthese von EPO, eine verminderte Ansprechbarkeit von erythroiden Vorläuferzellen auf EPO, eine verkürzte Überlebenszeit der Erythrozyten sowie ein Einfluss der Tumorerkrankung bzw. chronischen Entzündung auf die Eisenhomöostase. Die hohe Prävalenz der Tumoranämie, deren Auswirkungen auf den Allgemeinzustand bei Tumorpatienten und die an der Entstehung der Anämie bei chronischen Erkrankungen beteiligten pathophysiologischen Faktoren sind Grund für die Gabe von ESAs bei Tumorpatienten mit Anämie.

Wirksamkeit

Die Verordnung von ESAs bei Tumorpatienten mit symptomatischer Anämie hat folgende Therapieziele: Anstieg des Hb-Wertes, Vermeidung von Anämie-bedingten Symptomen bzw. Organschäden, Reduktion bzw. Verhinderung der Transfusion von EKS, Verbesserung der Lebensqualität. Zu diesen Zielen wurden in der Vergangenheit zu ESAs zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien an Patienten mit soliden und/oder hämatologischen Neoplasien publiziert. Allerdings zeichneten sich diese klinischen Prüfungen durch eine sehr variable Methodik und Qualität aus. Die untersuchten Patientenkollektive unterschieden sich erheblich hinsichtlich ihrer begleitenden Therapien (Chemotherapie mit/ohne Cisplatin, Strahlenbehandlung, keine spezifische Begleittherapie) sowie Dosierungen bzw. Dosierungsschemata der verabreichten ESAs. Häufig fehlten auch Daten zum Hb-Ausgangswert, der eine Beurteilung des Schweregrades der Anämie ermöglicht hätte, und in keiner Studie wurden unterschiedliche Hb-Schwellenwerte im Hinblick auf die erreichten Endpunkte miteinander verglichen. Auch zu sonstigen, potenziell prädiktiven Faktoren konnten keine validen Schlussfolgerungen aus den Studienergebnissen gezogen werden.

Unter Berücksichtigung dieser methodischen Defizite wurden die vorhandenen Publikationen in den letzten Jahren von mehreren Institutionen im Rahmen von Metaanalysen oder systematischen Reviews ausgewertet. Die nachfolgend dargestellten Erkenntnisse der Cochrane-Gruppe aus 57 Studien an 9353 Patienten wurden in aktuellen Leitlinien zum Einsatz von Epoetin und Darbepoetin bei onkologischen Patienten wie auch in aktuellen Fachinformationen und in der Risikoinformation des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 31.7.2008 berücksichtigt.

Hämatologisches Ansprechen

Hämatologisches Ansprechen, definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit einem Hb-Anstieg um mindestens 2 g/dl oder einem Hämatokrit (Hkt)-Anstieg um mindestens sechs Prozentpunkte, wurde für Epoetin und Darbepoetin bei der Mehrzahl von Patienten mit hämatologischen Neoplasien oder soliden Tumoren und einem Hb-Wert < 12 g/dL zu Studienbeginn gezeigt [Relatives Risiko (RR) 3,43; 95%, Konfidenzintervall (KI) 3,07 – 3,84; $n_{\text{gesamt}} = 4307$]. In 18 der 22 einbezogenen Studien erhielten die Patienten eine Chemotherapie, davon in neun Studien eine platinhaltige. Ohne begleitende Tumorthherapie wurden vier Studien und in keiner Studie wurde eine Strahlentherapie durchgeführt.

Transfusionsrisiko

Entsprechend einer Auswertung von 42 Studien mit insgesamt 6510 Patienten konnte das relative Risiko für Bluttransfusionen durch Gabe von ESAs signifikant um 36 % gesenkt werden (RR 0,64; 95% KI 0,60 - 0,68). Gut doppelt so häufig wurde eine platinhaltige wie eine platinfreie Chemotherapie gegeben (in 22 bzw. 10 Studien). In vier Studien wurde auf eine Chemotherapie verzichtet, in zwei Studien eine Radio- bzw. Radiochemotherapie eingesetzt, vier Studien mussten hinsichtlich der Begleittherapie als unklar eingeordnet werden. Eine differenzierte Berechnung zur Abschätzung der absoluten Risikoreduktion ergab in Abhängigkeit vom Basisrisiko der Patienten, eine Bluttransfusion zu benötigen, unterschiedliche Werte für die Number needed to treat: bei einem Risiko von 30 % müssen demnach zehn Patienten mit ESAs behandelt werden, um bei einem Patienten eine Bluttransfusion zu vermeiden, in einer Population mit einem Basisrisiko von 70 % sind es nur vier Patienten.

Bezogen auf die Anzahl vermiedener Blutkonserven ergab sich bei einem Gesamtkollektiv von 2353 Studienteilnehmern aus 14 Studien ein durchschnittlich geringerer Verbrauch von 1,05 Erythrozytenkonserven (95% KI -1,32 bis -0,78) im Vergleich zur Kontrollgruppe (durchschnittlicher Verbrauch: 3,34 Konserven). Insgesamt wird der Einfluss der ESAs auf diesen Zielparameter zwar als statistisch signifikanter, klinisch aber bescheidener Effekt bewertet.

Erythrozytentransfusionen sind daher - unter Berücksichtigung des Hb- und/oder Hkt-Wertes sowie des klinischen Gesamtbildes (z. B. kardiovaskuläre oder pulmonale Erkrankungen) - generell als geeignete Behandlungsoption bei schweren Tumor-bedingten Anämien anzusehen, besonders auch im Hinblick auf die Risiken einer Therapie mit ESAs. Bei der Notwendigkeit einer sofortigen Korrektur einer Anämie oder im Notfall sind sie das Mittel der Wahl.

Überlebensdauer

Als weiteren patientenrelevanten Parameter untersuchte die Cochrane-Gruppe die Gesamtsterblichkeit aus den Ergebnissen von 42 Studien. Unter diesen fanden sich überwiegend Studien an Patienten mit soliden Tumoren (25 Studien), aber auch hämatologischen Neoplasien (8 Studien) sowie Studien mit einem gemischten Kollektiv (8 Studien) und eine Studie an Patienten mit myelodysplastischem Syndrom, zu dessen Behandlung ESAs nicht zugelassen sind. Eine Chemotherapie wurde in 16 Studien mit, in 13 Studien ohne platinhaltige Therapeutika appliziert. Bestrahlt wurden die Patienten in acht Studien, während in drei Studien Patienten ohne begleitende antitumoröse Therapie eingeschlossen waren und in zwei Publikationen die Behandlung unklar blieb. Die durchschnittlichen Hb-Ausgangswerte

lagen unter 10 g/dl (20 Studien), zwischen 10 und 12 g/dl (8 Studien), über 12 g/dl (7 Studien). Nicht mitgeteilt wurden sie in sieben weiteren Studien. In 29 Studien lag die mediane Beobachtungsdauer unter einem Jahr, in den restlichen Studien betrug sie mehr als ein Jahr. Bei der Mehrheit der Studien (n = 37) wurde Epoetine (alfa oder beta) untersucht. Insgesamt (n = 8167) fand sich ein Trend zu einem verkürzten Überleben der mit ESAs behandelten Patienten [Hazard Ratio (HR) 1,08; 95 % CI 0,99 - 1,18], wobei keine Hinweise auf besonders gefährdete Subgruppen identifiziert werden konnten.

Tumoransprechen

Die von der Cochrane-Gruppe herangezogenen Publikationen (13 Studien, n_{gesamt} = 2833) lieferten keine validen Daten, die eine zuverlässige Beurteilung des Tumoransprechens erlauben würden.

Lebensqualität

Der wichtige Aspekt der Lebensqualitätsverbesserung wurde anhand der Daten von 16 Studien analysiert. Diese umfassten überwiegend Kollektive mit einem Ausgangs-Hb-Wert < 10 g/dl und wählten ein breites Instrumentarium von Fragebögen und Messskalen an, um z. B. Parameter wie körperliches, funktionelles, soziales, emotionales Wohlbefinden bzw. Fatigue (FACT: Functional Assessment to Cancer Treatment) oder Kategorien wie Energieniveau, Alltagsaktivitäten, gesamte Lebensqualität (VAS: Visual analogue scale) darzustellen. Zusätzlich kamen eine Vielzahl weiterer Messskalen und deren Subskalen zum Einsatz. Dabei waren die Schwerpunkte und der Detaillierungsgrad der verwendeten Messskalen in den einzelnen Untersuchungen sehr unterschiedlich.

Die Validität der Resultate wird insgesamt kritisch bewertet. Zum Teil fehlte in den Studien eine Randomisierung oder Verblindung und/oder die Erfassung der Lebensqualität stellte keinen primären Endpunkt dar. Die meisten Studien gingen mit hohen Drop-out-Raten (> 20 %) einher. Oft blieb auch unklar, in welchem zeitlichen Abstand zu therapeutischen Maßnahmen die Befragung stattgefunden hatte. Lediglich eine numerische Gegenüberstellung signifikanter Ergebnisse der verschiedenen Bewertungsskalen fiel zugunsten von ESAs aus, wobei allerdings ein möglicher Publikationsbias berücksichtigt werden muss und eine quantitative Abschätzung des Effektes nicht erfolgen kann.

☒ Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Häufigste unerwünschte Wirkungen von ESAs bei onkologischen Patienten sind – neben dem Auftreten von Kopfschmerzen – ein dosisabhängiger Blutdruckanstieg oder die Verschlechterung einer vorbestehenden Hypertonie. Eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks und ggf. seine medikamentöse Einstellung sind erforderlich. Wenn eine

ausreichende Blutdruckeinstellung nicht erzielt werden kann, ist die Dosierung der ESAs zu reduzieren bzw. der Wirkstoff abzusetzen.

Selten wurden Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut beschrieben, auch über potenziell schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen wurde berichtet. Besonders zu Therapiebeginn wurden Influenza-ähnliche Symptome mit Gelenk- und Muskelschmerzen, Fieber, Hautausschlag und Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet.

Nach Behandlung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit ESAs trat sehr selten (überwiegend nach subkutaner Gabe) infolge der Bildung neutralisierender Antikörper gegen EPO eine isolierte Erythroblastopenie (pure red cell aplasia, PRCA) auf. Daher sind die Fachinformationen der Arzneimittel zu beachten, nach denen bei nachlassender Wirksamkeit neben den anderen möglichen Ursachen (s. Abschnitt Wirkungen) auch die Retikulozytenzahl sowie ggf. die Anti-EPO-Antikörper zu bestimmen sind und bei Vorliegen einer Erythroblastopenie die Behandlung mit ESAs abzubrechen ist.

Die Expression von EPO und EPO-R wurde nicht nur in normalen, nichthämatologischen Geweben (z. B. Gehirn, Darm, Gefäßendothel), sondern auch auf der Oberfläche zahlreicher solider Tumoren wie Prostata-, Lungen- oder gynäkologischen Karzinomen (Brust, Ovar, Zervix, Endometrium) nachgewiesen. Daraus resultieren Bedenken, dass ESAs das Wachstum von Tumoren anregen können.

Besondere Aufmerksamkeit erzeugte eine Metaanalyse von 51 Phase-III-Studien, die die Gabe von ESAs mit einer Placebo- oder Standardbehandlung bei der Therapie der Anämie von Tumorpatienten verglichen. Die Daten von insgesamt 13611 Patienten aus diesen 51 klinischen Prüfungen wurden hinsichtlich der Mortalitätsraten evaluiert, die von 8172 Patienten (38 Studien) im Hinblick auf das Auftreten thromboembolischer Ereignisse. Mit ESA behandelte Tumorpatienten hatten sowohl ein signifikant erhöhtes Risiko für Thromboembolien (334 Ereignisse/4.610 mit ESA behandelte Patienten vs. 173 Ereignisse/3.562 Kontrollpatienten; 7,5 % vs. 4,9%; RR: 1,57; 95 % KI: 1,31 - 1,87) als auch ein erhöhtes Sterberisiko (Hazard Ratio 1,10; 95% KI: 1,01 - 1,20).

Eine im Juni 2008 veröffentlichte retrospektive Analyse untersuchte Risikofaktoren, die eine leukämische Transformation bei Patienten mit primärer Myelofibrose begünstigen könnten. Unerwartet ergab sich u. a. eine signifikante Assoziation zu einer vorherigen Therapie mit ESAs ($p=0,004$), die allerdings außerhalb des zugelassenen Anwendungsbereiches stattgefunden hatte. Dieser Befund bedarf deshalb einer weiteren Abklärung in prospektiven Studien.

Die folgende Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Studien, die wegen signifikant erhöhter Tumorprogression und/oder verkürzter Überlebensdauer zu Anwendungseinschränkungen seitens der Behörden geführt haben*:

Tabelle 3

Studie/Tumor (n)	Hämoglobin Zielwert	Erreichter Hb-Wert (Median Q1,Q3)	Primärer Endpunkt	Negatives Resultat im ESA-Arm
Chemotherapie				
Cancer Study 1 (BEST) Metastatic breast cancer (n=939) Leyland-Jones B 2005	12-14 g/dL	12,9 g/dL 12,2; 13,3 g/dL	Gesamtüberleben über 12 Monate	Vermindertes Gesamtüberleben nach 12 Monaten
Cancer Study 2 (2000-0161) Lymphoid malignancy (n=344) Hedenus M 2003	13-15 g/dL (M) 13-14 g/dL (F)	11,0 g/dL 9,8; 12,1 g /dL	Rate an Patienten mit hämatologischem Ansprechen	Vermindertes Gesamtüberleben
Cancer Study 3 (PREPARE) early breast cancer (n=733) Hosoya H 2003	12,5-13 g/dL	13,1 g/dL 12,5; 13,7g/dL	Rückfallfreies und Gesamtüberleben	Vermindertes rückfallfreies und Gesamtüberleben nach 3 Jahren
Cancer Study 4 (GOG 191) cervical cancer (n=114) Thomas G 2008	12-14 g/dL	12,7 g/dL 12,1; 13,3 g/dL	Progressionsfreies und Gesamtüberleben und lokoregionale Kontrolle	Vermindertes progressionsfreies und Gesamtüberleben und lokoregionale Kontrolle nach 3 Jahren
Nur Radiotherapie				
Cancer Study 5 (ENHANCE) Head and neck cancer (n= 351) Henke M 2003	≥15 g/dL (M) ≥14 g/dL (F)	Nicht verfügbar	Lokoregional progressionsfreies Überleben	Vermindertes lokoregional progressionsfreies Überleben nach 3 Jahren und vermindertes Gesamtüberleben
Cancer Study 6 (DAHANCA 10) Head and neck cancer (n=522) Overgaard J 2006 (Interim A.)	14-15,5 g/dL	Nicht verfügbar	Lokoregionale Krankheitskontrolle	Verminderte lokoregionale Krankheitskontrolle
Weder Chemo- noch Radiotherapie				
Cancer Study 7 (EPO-CAN-20) NSCL (n=70) Wright JR 2007 (Interim A.)	12-14 g/dL	Nicht verfügbar	Lebensqualität	Vermindertes Gesamtüberleben
Cancer Study 8 (2001-0130) Non-myeloid malignancy (n=989) Smith RE 2008	12-13 g/dL	10,6 g/dL 9,4; 11,8 g/dL	RBC-Transfusionen	Vermindertes Gesamtüberleben

g/dL: Gramm pro Deziliter; M: Männer; F: Frauen

* http://www.amgen.com/dfs/misc/healthcare_professionals_letter.pdf** <http://www.fda.gov/ohrtms/docketsrad/07/onefing/2007-4301b2-01-01-Amgen.pdf>*** <http://www.medscape.com/viewarticle/571464?src=rss>**** <http://www.medicalnewstoday.com/articles/90405.php>

Literaturverzeichnis

- Acs G et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 3561-3565
- Acs G et al. Immunohistochemical expression of erythropoietin and erythropoietin Receptor in Breast Carcinoma. *Cancer* 2002; 95 (5): 969-981
- Acs G et al. Hypoxia-inducible erythropoietin signaling in squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the uterine cervix and its potential role in cervical carcinogenesis and tumor Progression. *Am J Pathol* 2003; 162 (6): 1789-1806
- Acs G et al. Prognostic significance of erythropoietin expression in human Endometrial Carcinoma. *Cancer* 2004; 100 (11): 2376-2386
- Arcasoy MO et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human prostate cancer. *Mod Pathol* 2005; 18 (3): 421-430
- Arcasoy MO et al. Expression of erythropoietin receptor splice variants in human cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 307 (4): 999-1007
- Bennett CL et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of Cancer-Associated anemia. *JAMA* 2008; 299 (8): 914-924
- Bohlius J et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (10): 708-714. a
- Bohlius J et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006; Issue 3. Art. No.: CD003407. DOI: 10.1002/14651858.CD003407.pub4. b
- Bottomley A et al. Human recombinant erythropoietin and quality of life: a wonder drug or something to wonder about? *Lancet Oncol* 2002; 3 (3): 145-153
- Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaprodukten. Gesamtnovelle 2008 (29. August 2008). Vorabfassung: http://www.baek.de/downloads/Leitlinien-2008_-_290820081.pdf
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Epoetine: Wichtige Anwendungsbeschränkungen vorgenommen: Indikationseinschränkungen und neue Hämoglobin-Zielwerte definiert. Erstellt 24.7.2008, aktualisiert 31.7.2008. http://www.bfarm.de/cin_029/nm_424312/DE/Pharmakovigilanz/risiko/epo.html__nnn=true
- Clark O et al. Erythropoietin, uncertainty principle and cancer related anaemia. *BMC Cancer* 2002; 2 (1): 23
- Dagnon K et al. Expression of erythropoietin and erythropoietin receptor in non-small cell lung carcinomas. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (3): 993-999
- European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use: Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04. 2005. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/043704en.pdf>
- European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4934805/en.pdf>
- European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf>

European Medicines Agency. Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues guidance on similar medicinal products containing recombinant erythropoietins. EMEA/CHMP/BMWP/94526/2005Corr., 22.3.2006
<http://www.tga.gov.au/DOCS/pdf/euguide/bmwp/9452605en.pdf>

European Medicines Agency. European Public Assessment Report. Epoetin alfa Hexal. EMEA/H/C726, Rev. 2, 8.8.2008.
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/epoetinalfahexal/epoetinalfahexal.htm>

European Medicines Agency. European Public Assessment Report Silapo®, Rev. 2, 26.8.2008
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/silapo/H-760-en6.pdf>

European Medicines Agency. Questions and answers on epoetins and the risk of tumour growth and blood clots in the veins. EMEA/CHMP/333962/2008

Fachinformation Aranesp®, Februar 2008

Fachinformation ERYPO® FS, Juni 2008

Fachinformation Abseamed®, Februar 2008

Fachinformation Binocrit®, März 2008

Fachinformation Retacrit, Dezember 2007

Fachinformation NeoRecomon®, Februar 2008

Feldman L et al. Erythropoietin stimulates growth and STAT5 phosphorylation in human prostate epithelial and prostate cancer cells. *Prostate* 2006; 66 (2): 135-145

Groopman JÉ, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 (19): 1616-1634

Hedenus M et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 2003; 122 (3): 394-403

Henke M et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255-1260

Huang J et al. Risk factors for leukemic transformation in patients with primary myelofibrosis. *Cancer* 2008; 112 (12): 2726-2732

Knight K et al. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *American Journal of Medicine* 2004; 116 (Suppl.7A): 11S-26S

Leo C et al. Expression of erythropoietin and erythropoietin receptor in cervical cancer and relationship to survival, hypoxia, and apoptosis. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (23): 6894-900

Leyland-Jones B et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 2005; 23 (25): 5960-5972

Ludwig H et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004 October, 40 (15): 2293-2306

McBroom JW et al. Erythropoietin receptor function and expression in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005; 99 (3): 571-577

15

20

Mohyeldin A et al. Erythropoietin signaling promotes invasiveness of human head and neck squamous cell carcinoma. *Neoplasia* 2005; 7 (5): 537-543

Overgard J. Interim Analysis of DAHANCA 10. 2006 Dec 1.
http://www.dahanca.dk/get_media_file.php?mediaid=125

Quirt I et al. The role of erythropoietin in the management of cancer patients with non-hematologic malignancies receiving chemotherapy. Practice Guideline Report #12-1 Cancer Care Ontario (CCO), 2005. <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc12-1f.pdf>

Rizzo JD et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2008; 26 (1): 132-149

Ross SD et al. The effect of anemia treatment on selected health-related quality-of-life domains: a systematic review. *Clin Ther* 2003; 25 (6): 1786-1805

Seidenfeld J et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93 (16):1204-1214

Seidenfeld J et al. Comparative effectiveness of epoetin and darbepoetin for managing anemia in patients undergoing cancer treatment. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2006. Report No. 3. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm

Shehata N et al. Treatment for anemia with erythropoietic agents in patients with non-myeloid hematological malignancies: a clinical practice guideline. Cancer Care Ontario 2007

Smith RE et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2008; 26 (7): 1040-1050

Thomas G et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *Gyn Oncol* 2008; 108: 317-325

Wilson J et al. A systematic review and economic evaluation of epoetin alfa, epoetin beta and darbepoetin alfa in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. *Health Technology Assessment* 2007; 11 (13)

Wright JR et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 2007; 25 (9): 1027-1032

Yasuda A et al. Erythropoietin regulates tumour growth of human malignancies. *Carcinogenesis* 2003; 24 (6): 1021-1029

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Eingegangene Stellungnahmen:	Eingangsdatum
Amgen GmbH	09.04.2009
Roche Pharma AG	14.04.2009
ASORS	03.08.2009
"Steinmetz, Dr.; Vors. der niedergelassenen Internistischen Onkologen in Nordrhein e. V."	03.08.2009

3. Auswertung der Stellungnahmen

3.1. Stellungnahme AMGEN

3.1.1 Hinweis auf die Äquivalenz des therapeutischen Einsatzes

(1) Einwand

Äquivalenz des therapeutischen Einsatzes: Der Hinweis suggeriert fälschlicherweise eine vollständige therapeutische Äquivalenz der Wirkstoffe. Eine Differenzierung hinsichtlich der Unterschiede innerhalb der ESA (Erythropoese Stimulating Agents) wurde nicht vorgenommen. Aranesp® ist eine innovative Weiterentwicklung und unterscheidet sich deutlich hinsichtlich Wirksamkeit und Dosisbedarf von den kurzwirksamen Erythropoetinen. Es gibt kein Biosimilar, das Aranesp® als Referenzprodukt heranzog. Die Verfügbarkeit von Biosimilars bezogen auf die Referenzprodukte ist somit unrichtig dargestellt. Aranesp® ist durch kein anderes ESA bzw. Biosimilar ohne weiteres austauschbar.

S. 5, 6. Absatz bis S. 6. (letzter Spiegelstrich):

Es ist unzutreffend, auf eine Äquivalenz des therapeutischen Einsatzes hinzuweisen. Die Indikationsgebiete sind in Tabelle 1 bereits übersichtlich dargestellt. Mit dieser Aussage wird jedoch eine therapeutische Äquivalenz bzw. eine flexible und gleichwertige Austauschbarkeit der Wirkstoffe suggeriert, die aufgrund der Unterschiede in Wirksamkeit, Herstellung, Dosisbedarf und den pharmakologischen Eigenschaften nicht gegeben ist.

Mit dieser Darstellung könnte dem Arzt vermittelt werden, dass alle ESA inklusive der Biosimilars gleichwertig und beliebig austauschbar sind. Abgesehen von der Tatsache, dass es kein Biosimilar gibt, das Aranesp® als Referenzprodukt herangezogen hat, ist auch die therapeutische Äquivalenz **schon aus Sicherheitsaspekten** nicht gegeben.

Auch die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)**, die in ihrer Stellungnahme zu Biosimilars diese Sicherheitsbedenken thematisiert, empfiehlt: „In jedem Fall muss der Patient in der ersten Zeit nach Umstellung engmaschig wie bei einer Neueinstellung überwacht werden. **Hinsichtlich der Sicherheit der Anwendung befindet man sich in einer vergleichbaren Situation wie mit einem neu zugelassenen Arzneimittel der gleichen Wirkstoffklasse,**

bei dem das Spektrum der wesentlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bekannt ist.“⁶

Auch die **Europäische Kommission** weist ausdrücklich darauf hin, dass **Biosimilars nicht generell gegen das Referenzprodukt bzw. andere ähnliche Wirkstoffe ausgetauscht werden** können: *“The grant of a marketing authorization for a biosimilar does not lead to the conclusion that the product is interchangeable or substitutable”*.⁷

Zudem ist die Aussage zu Biosimilars in diesem Absatz in dieser Form irreführend. Richtig ist, dass sich Biosimilars auf bestimmte Referenzpräparate beziehen. Nach der Zulassungserteilung gilt, dass Biosimilars bzgl. Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ähnlich - aber nicht identisch - sind.

Der Hinweis auf die therapeutische Äquivalenz der Wirkstoffe ist vor allem bei gentechnologisch hergestellten Präparaten mit unterschiedlichen Herstellungsprozessen und variabler biologischer Aktivität fragwürdig. Bezüglich der erst seit kurzem verfügbaren Biosimilars liegen noch keine ausreichenden Informationen zum Sicherheitsprofil in der klinischen Praxis vor.⁸

Demgegenüber wurden seit der Zulassung mehr als 3 Millionen Patienten über alle Indikationen (>2 Millionen Patientenjahre) mit Aranesp[®] behandelt. Auch in der täglichen Praxis hat sich das in Studien belegte positive Nutzen-Risiko-Profil gezeigt.

Daher bestätigte die Europäische Zulassungsbehörde zuletzt 2008 das positive Nutzen-Risiko-Profil von Aranesp[®].

Die Wirksamkeitsunterschiede sind durch die verringerte Dosierung und Applikationsfrequenz offensichtlich. Canon et al zeigten, dass bei nahezu 3/4 der Patienten die Dosis im Laufe der Behandlung um bis zu 40% reduziert werden konnte.⁹

⁶ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme der AkdÄ zu Biosimilars vom 9.12.2008 www.akdae.de/46/10/index.html (Zuletzt geprüft: 31. August 2009). 2008.

⁷ Lalis G. EBE request for EU guidance on interchangeability and biosimilars (letter, Directorate F-Consumer goods, European Commission). 2007.

⁸ Lalis G. EBE request for EU guidance on interchangeability and biosimilars (letter, Directorate F-Consumer goods, European Commission). 2007.

⁹ Canon JL, et al. Randomized, double-blind, active-controlled trial of every-3-week darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *Journal of the National Cancer Institute* 2006; 98 (4): 273-84. <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/174/CN00555174/frame.html>.

Zudem gibt es aus nephrologischen Studien eindeutige Belege über deutliche Dosisersparungen bei der Therapie mit Darbepoetin alfa im Vergleich zu den kurzwirksamen Epoetinen. So weist die EMEA im European Public Assessment Report (EPAR) der Epoetin alfa Biosimilars auf den höheren Dosisbedarf und die Schwankungen im Hämoglobin (Hb)-Zielbereich hin:

„Following a switch from the reference to test drug the dose increased by approximately 10-15% and the haemoglobin level decreased transiently by approximately 5%.”¹⁰

Auch zeigen Umstellungsstudien in der Hämodialyse (Umstellung von Darbepoetin alfa auf Epoetin alpha oder beta), dass deutlich weniger Patienten den therapeutisch avisierten Hb-Zielwert halten konnten bzw. einen Dosis-Mehrbedarf aufwiesen. Insbesondere höherdosierte Hämodialyse-Patienten verzeichnen einen Dosis-Mehrbedarf bei Umstellung auf kurzwirksame ESFs.^{11,12,13,14}

Der Abschnitt sollte unserer Meinung nach gestrichen werden, da unter der Überschrift „Zugelassene Anwendungsgebiete“ die zugelassenen Indikationen dargestellt sind.

Bewertung:

Für eine Zulassung von biosimilaren Arzneimitteln müssen die durch die European Medicines Agency (EMA) definierten Anforderungen für den Beleg der pharmazeutischen Qualität des Arzneimittels, für die präklinische Sicherheit, die pharmakologische Wirkung sowie die klinische Wirksamkeit und Sicherheit erfüllt werden. Das in der EU zugelassene Referenzarzneimittel muss nach Struktur und Funktion dem Arzneimittelmolekül ähnlich sein, für das die Zulassung bean-

¹⁰ European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Retacrit (EMA/CHMP H-872-en6, S.27). 2007.
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/retacrit/H-872-en6.pdf>.

¹¹ European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Retacrit, (EMA/CHMP H-872-en6, S.27). 2007.
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/retacrit/H-872-en6.pdf>.

¹² Bock HA et al. Darbepoetin alpha in lower-than-equimolar doses maintains haemoglobin levels in stable haemodialysis patients converting from epoetin alpha/beta. *Nephrol.Dial.Transplant* 2008; 23 (1): 301-8. PM:17890745

¹³ Biggar P. et al. Switch of ESA therapy from darbepoetin-alpha to epoetin-beta in hemodialysis patients: a single-center experience. *Clinical Nephrology* 2008; 69 (3): 185-92. PM:18397717

¹⁴ Tolman C. et al.. Structured conversion from thrice weekly to weekly erythropoietic regimens using a computerized decision-support system: a randomized clinical study. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005; 16 (5): 1463-70.
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/396/CN 00520396/frame.html>.

trägt wird. Die pharmazeutische Darreichungsform, die Wirkstärke und der Darreichungsweg müssen der gleiche sein wie beim Referenzarzneimittel (siehe Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Biosimilars vom 09.12.2008,

<http://www.akdae.de/Stellungnahmen/Weitere/20081209.pdf>).

Für die Vergleichbarkeit von Wirkstoffen unter pharmakologischen Gesichtspunkten sind somit die Pharmakokinetik und die -dynamik wesentlich. Die Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe (ESAs) weisen Unterschiede in der Halbwertszeit auf, denen durch die angepassten Dosierschemata Rechnung getragen wird. Sie stellen keine therapeutische Verbesserung im Sinne eines therapielevanten höheren Nutzens dar. Alle Wirkstoffe einschließlich der Biosimilars beeinflussen die Erythropoese nach demselben Wirkmechanismus: Sie stimulieren nach Bindung an den Rezeptor für das körpereigene Erythropoetin auf erythroiden Progenitorzellen die Proliferation, die Differenzierung sowie die Resistenz gegenüber Apoptose und fördern so die Bildung von Erythrozyten. Es gibt keine Unterschiede im Hinblick auf die Wirksamkeit, da sowohl das Wirkspektrum (gleicher Rezeptor) wie auch die Art der Wirkung und, bei zwar unterschiedlicher Dosierung, das Ausmaß der Wirkung (= Wirksamkeit) identisch sind. Die pharmakotherapeutische Vergleichbarkeit ist somit gegeben. Dementsprechend lautet auch die aktuelle Empfehlung in der Clinical Practice Guideline der American Society of Hematology (ASH)/American Society of Clinical Oncology (ASCO): „Based on a comprehensive systematic review comparing outcomes of epoetin and darbepoetin in patients with chemotherapy-induced anemia; and on identical cancer-related indications, warnings, and cautions in the relevant FDA-approved package inserts, the Update Committee considers these agents to be equivalent with respect to effectiveness and safety“ (Rizzo J.D. et al., Blood 2008; 111: 25-41).

Beschluss:

keine Änderung

3.1.2 Grundlagen der Bewertung

(2) Einwand

Grundlagen der Bewertung: Therapiehinweise haben die Aufgabe, dem Arzt die therapiegerechte und wirtschaftliche Auswahl zwischen vergleichbaren Arzneimitteln zu erleichtern, indem sie eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis enthalten. Das Bundessozialgericht hat klargestellt, dass der Gemeinsame Bundesausschuss nicht aufgrund eigener Sachkunde über den medizinischen Nutzen eines Arzneimittels und dessen therapeutische Vergleichbarkeit mit einer anderen Behandlung zu urteilen hat, sondern sich einen Überblick über die veröffentlichte Literatur und die Meinung der einschlägigen Fachkreise verschaffen und den auf dieser Grundlage ermittelten anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als Ausgangsbasis der Beurteilung verwenden muss (BSG vom 19.02.2003 – B 1 KR 18/01 R). Dabei darf der Nutzen nicht abweichend von der Beurteilung der Zulassungsbehörde, also von der Fachinformation, bewertet werden (BSG vom 31.05.2006 – B 6 KA 13/05 R –, Rn. 71). Dies wird im vorliegenden Entwurf missachtet.

Insgesamt verfehlt daher der Therapiehinweis (Entwurf) die gesetzliche Aufgabe, Vertragsärzte über die Fachinformation hinausreichend, aber mit ihr in Einklang stehend, über den Nutzen eines Wirkstoffes zu informieren. Er wirft daher Fragen der Rechtswidrigkeit auf.

Bewertung:

Dem Stellungnehmer ist in dem Ausgangspunkt seiner Argumentation zuzustimmen, dass Therapiehinweise den von der Rechtsprechung aufgestellten Anforderungen zu entsprechen haben. Ob dies der Fall ist, ist bezogen auf die geltend gemachten Einwände hin zu überprüfen.

Beschluss:

keine Änderung

(3) Einwand

S. 6, 3. Absatz (zweiter Spiegelstrich):

Das Nutzen-Risiko-Profil von Darbepoetin alfa ist innerhalb der Zulassung positiv. Darbepoetin alfa ist uneingeschränkt zugelassen zur Therapie der Chemotherapie-induzierten Anämie (CIA) bei Patienten mit nicht-myeloischen Erkrankungen (incl. hämatologischer Systemerkrankungen wie Multiplem Myelom und maligner Lymphome) und die Fachinformation gibt keinen zusätzlichen Hinweis, dass die Verabreichung von Steroiden vor dem Einsatz von ESA bei genannten Tumortypen und CIA notwendig ist. Bei gleichzeitiger Verabreichung von ESA mit Lenalidomid oder Thalidomid ist zwar ein potentielles Risiko gegeben, jedoch konnten 3 retrospektive Studien zu Thalidomid und Lenalidomid keine signifikant erhöhte Inzidenz an TEs (Thromboembolischen Ereignissen) sen.^{15,16,17,18}

Lediglich zwei Studien gaben dazu einen Hinweis, der jedoch nicht schlüssig ist.^{19,20}

Bewertung:

Die Empfehlung zum Einsatz von von Steroiden vor dem Einsatz von ESA entspricht den aktuellen Empfehlungen der ASH/ASCO (Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. Rizzo J.D. et al., Blood 2008; 111: 25-41).

Bei der Arbeit von Galli et al. 2004 handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von insgesamt 199 Patienten mit multiplem Myelom, von denen 49 ESAs

¹⁵ Zangari M, Cavallo F, Prasad K. Erythropoietin therapy and venous thromboembolic events in patients with multiple myeloma receiving chemotherapy with or without thalidomide. (Abstract). Blood 2006; 108 3572.

¹⁶ Galli M, et al.; Recombinant human erythropoietin and the risk of thrombosis in patients receiving thalidomide for multiple myeloma. Haematologica. 2004; 89 (9): 1141-2. PM:15377478.

¹⁷ Baz RC, et al.; An analysis of erythropoietin (EPO) and venous thromboembolic events (VTE) in multiple myeloma (MM) patients (pts) treated with anthracycline-based chemotherapy and the immunomodulator agent thalidomide. (Abstract). J Clin Oncol 2007; 25 .

¹⁸ Menon SP, et al.; Thromboembolic events with lenalidomide-based therapy for multiple myeloma. Cancer 2008; 112 (7): 1522-8. PM:18278812.)

¹⁹ Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. Erythropoietin eingeschlossen. Am J Med 2004; 116 (Suppl 7A): 11S-26S.

²⁰ Zonder JA. Thrombotic complications of myeloma therapy. Hematology.Am Soc.Hematol.Educ.Program. 2006; 348-55. PM:17124082

erhalten hatten. In der Arbeit von Menon et al. 2008 wurden 125 Patienten mit zuvor unbehandeltem multiplem Myelom, die in drei unterschiedlichen klinischen Studien behandelt wurden, hinsichtlich der Inzidenz und Risikofaktoren von Thromboembolien, die mit einer Gabe von Lenalidomid assoziiert waren, zusammen ausgewertet. Konkrete Angaben zu den verabreichten ESAs sind den beiden Arbeiten nicht zu entnehmen. Beide Publikationen enthielten somit insgesamt nur 324 beobachtete Patienten, von denen 70 ESAs erhielten. Angesichts dieser sehr kleinen Patientenzahl, der retrospektiven Auswertung und möglicher Störgrößen (Confounder; z. B. Risikofaktoren für thromboembolische Komplikationen; Art der zuvor verabreichten Chemotherapie, Kortikosteroide in der Untersuchung von Galli M. et al.) ist eine wissenschaftlich fundierte Aussage zum Risiko von thromboembolischen Ereignissen anhand dieser beiden Studien nicht möglich. Demgegenüber stehen die Ergebnisse der von ihrem Evidenzgrad höheren Metaanalyse von Bennett C.L. et al. (JAMA: 2008; 299:914-924) mit einer Auswertung von 51 klinischen Studien mit 13.111 Patienten, die ein signifikant erhöhtes Risiko thromboembolischer Ereignisse unter Gabe von ESAs zeigte: *„Venous thromboembolism was evaluated for 38 trials that included 8172 patients (Figure 1). These trials identified a significantly increased risk of VTE among patients treated with ESA (334 events among 4610 patients treated with ESAs vs 173 events among 3562 control patients; RR 1.57; 95% CI 1.31–1.87)“*.

Ergebnisse aus Abstracts (Zangari et al. 2006 und Baz et al. 2007) können nicht berücksichtigt werden.

Beschluss:

keine Änderung

(4) Einwand

S. 7, letzter Absatz (Zeile 1):

Die Formulierung ist unzutreffend, da es nur ein Referenzprodukt für die verfügbaren ESA-Biosimilars gibt. Richtig wäre: „Nach Ablauf des Patentschutzes von Epoetin alfa (Erypo[®]) stehen als „Biosimilars“ derzeit fünf Präparate zur Verfügung.“

Bewertung:

Im letzten Absatz, Seite 7, Satz 2 wird eindeutig darauf hingewiesen, zu welchem Referenzarzneimittel (Epoetin alfa) Biosimilars zur Verfügung stehen: „...und sind wie das Referenzarzneimittel Eprex/Erypo zur Behandlung...“.

Beschluss:

keine Änderung

(5) Einwand

S. 12 ,1. Absatz Zeile 1 ff.):

Dem Hinweis, dass Erythrozytenkonzentrate (EK) generell als geeignete Behandlungsoption bei schweren Tumor-bedingten Anämien anzusehen sind, muss hinzugefügt werden, dass laut Leitlinien der Bundesärztekammer EKs ausschließlich Patienten mit Hämoglobinkonzentrationen < 8 – 7 g/dl transfundiert werden sollen. Eine Anwendung bereits bei Hb-Werten < 10 g/dl wird nicht empfohlen.²¹

In bestimmten klinischen Situationen stellen sie in Übereinstimmung mit der Fachinformation eine adäquate Therapie der Anämie dar. Generell sind die Risiken beider Behandlungsoptionen (Erythrozytenkonzentrate und ESA) gegeneinander abzuwägen.^{22,23,24}

Bewertung:

Laut angeführter Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Deutscher Ärzte-Verlag, 2009) der Bundesärztekammer (BÄK) ergibt sich die Indikation zur Erythrozytentransfusion aus der Beurteilung des klinischen Gesamtbildes und wird nicht allein anhand von Laborwerten (Hb, HK,

²¹ Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 4. Auflage. Bundesärztekammer (BÄK), 2009. http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/2009-02-13_Gesamtdokument.pdf.

²² Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 4. Auflage. Bundesärztekammer (BÄK), 2009. http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/2009-02-13_Gesamtdokument.pdf

²³ Khorana AA, et al.; Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. Arch Intern Med 2008; 168 (21): 2377-81. PM:19029504

²⁴ Nowrousian MR, Dunst J, Vaupel P. Erythropoiesis-stimulating agents: favorable safety profile when used as indicated. Strahlentherapie und Onkologie 2008; 184 (3): 121-36. PM:18330508

Erythrozytenzahl) bestimmt: „Die Indikation zur Erythrozytentransfusion ergibt sich aus der Beurteilung des klinischen Gesamtbildes und wird nicht allein anhand von Laborwerten (Hb, HK, Erythrozytenzahl) gestellt.“ (Leitlinien Absatz 1.5.1.3; vgl. auch Tabelle 1.5.1.2.2, Physiologische Transfusionstrigger). Die Querschnitts-Leitlinie empfiehlt, dass „bei chronisch anämischen Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen auch bei niedrigen Hämoglobinkonzentrationen bis zu 8,0–7,0 g/dl (HK 24–21 % = 5,0–4,3 mmol/l) eine Transfusion nicht indiziert ist, solange keine auf die Anämie zurückzuführenden Symptome auftreten“. Diese Empfehlung ist somit nicht dahingehend zu interpretieren, dass Erythrozytenkonzentrate ausschließlich Patienten mit Hämoglobinkonzentrationen < 8–7 g/dl transfundiert werden sollen. Sie betont vielmehr, dass bei Patienten mit chronischer Anämie ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren bis zu Werten des HK < 24–21 % bzw. zu einer Hämoglobinkonzentration < 8–7g/dl = < 5,0–4,3 mmol/l Erythrozytenkonzentrate nur bei von Symptomen, die auf die Anämiezurückzuführen sind, transfundiert werden sollten. Eine Formulierung unter Verwendung des Wortes ausschließlich, wie eingewendet, wäre somit irreführend.

Beschluss:

keine Änderung

3.1.3 Medizinische Inhalte

(6) Einwand

[...]

Die kritische Beurteilung der Nebenwirkungen und Risiken wird überwiegend mit Ergebnissen aus klinischen Studien belegt, die Off-Label-Indikationen untersuchten und/oder die Erreichung höherer Hämoglobinwerte als in der aktuellen Fachinformation festgelegt als Ziel hatten.

[...]

Bewertung:

Es ist korrekt, dass ein Hämoglobin-Zielwert ≥ 12 g/dl angestrebt wurde, jedoch lag in drei Studien unter Chemotherapie, von denen der erreichte Hämoglobin-

Zielwert mitgeteilt wurde, der Median-Wert deutlich unter (Tabelle 3: Cancer Study 2, Median: 11,0 g/dl) bzw. das erstes Quartil (Q1)²⁵ knapp über 12 g/dl (Cancer Study 1, 12,2 g/dl bzw. Cancer Study 4, 12,1 g/dl). In diesen Studien, ebenso wie in den weiteren in Tabelle 3 genannten Studien ergab sich ein vermindertes Gesamtüberleben bzw. rückfallfreies Überleben. Bei den in Tabelle 3 genannten ersten vier Studien zur Gabe von ESAs während Chemotherapie handelt es sich nicht um einen Off-Label-Use.

Beschluss:

keine Änderung

(7) Einwand

S. 4, 1. Absatz:

Der Kritik, dass die Bedeutung der in Studien belegten Verbesserung der Lebensqualität umstritten sei, stehen die Ergebnisse der Studien mit Darbepoetin alfa bei Patienten mit Chemotherapie-induzierter Anämie entgegen, die eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität bei 50 bis 60% der behandelten Patienten zeigten.^{26,27}

Ebenso schlussfolgert die „Cochrane Collaboration Group“ aus ihrer Analyse von 27 Studien mit über 6700 Patienten, dass Erythropoetin und Darbepoetin die Krebs-bezogene Lebensqualität klinisch relevant verbessern.²⁸

Dies wird auch durch die Expertengruppe der EORTC (European Organisation for Research and Treatment in Cancer) unterstützt, die in ihren 2008 aktualisierten Leitlinien eine Empfehlung für die Verabreichung von ESA zur Verbesserung

²⁵ Quartile sind die Quantile Q.25 (0,25-Quantil), Q.5 (0,5-Quantil=Median) und Q.75 (0,75-Quantil), die auch als Q1 („unteres Quartil“), Q2 („mittleres Quartil“) und Q3 („oberes Quartil“) bezeichnet werden. Der (Inter-) Quartilabstand oder auch (Inter-)Quartilsabstand bezeichnet die Differenz zwischen dem oberen und dem unteren Quartil, also $Q.75 - Q.25$ und umfasst 50 % der Verteilung. Der Quartilabstand wird als Streuungsmaß verwendet.

²⁶ Canon JL, et al.; Randomized, double-blind, active-controlled trial of every-3-week darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *Journal of the National Cancer Institute* 2006; 98 (4): 273-84. <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/174/CN-00555174/frame.html>

²⁷ Bastit L, et al.; Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alfa administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin.Oncol.* 2008; 26 (10): 1611-8. PM:18375890.)

²⁸ Minton O, et al.; Drug therapy for the management of cancer related fatigue. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2008; (1): CD006704. PM:18254112

der Lebensqualität aussprechen, was auch durch die DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie) in den aktuellen Leitlinien mit einem Empfehlungsgrad B bestätigt wurde („günstige Wirkung auf anämiebedingte Symptome (Fatigue) gut dokumentiert“).²⁹

Einen entsprechenden Hinweis gibt es auch von den Zulassungsbehörden (EMA und BfArM) in der im Oktober 2008 verabschiedeten Fachinformation: „Eine Besserung des Erschöpfungszustandes, gemessen anhand des „Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue“ (FACT-fatigue) Scores, wurde ebenfalls beobachtet.“³⁰

Bewertung:

Bei der Studie von Canon J.-C. et al. handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, die in insgesamt 110 europäischen Zentren durchgeführt wurde. Primärer Endpunkt dieser Studie war der Vergleich der Wirksamkeit von Darbepoetin alfa (500 µg) alle 3 Wochen vs. wöchentlicher Gabe (2,25 µg/kg) zur Behandlung dämien bei Patienten mit nicht - myeloischen Neoplasien, die mit einer zyklischen Chemotherapie behandelt wurden. Es handelt sich um eine Nicht-Unterlegenheitsstudie. Untersucht wurde in dieser Studie auch die „primary health-related quality-of-life“ anhand der „Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Fatigue (F) Subscale“. Ob es sich hierbei um einen sekundären Endpunkt der Studie gehandelt hat, wurde in der Publikation nicht angegeben. Von insgesamt 763 eingeschlossenen und 705 randomisierten Patienten konnten Untersuchungen zur Lebensqualität bei 295 (Darbepoetin-Gabe alle 3 Wochen) bzw. bei 288 Patienten (Darbepoetin-Gabe wöchentlich) durchgeführt werden. Etwas mehr als die Hälfte der in den beiden Gruppen untersuchten Patienten zeigten eine Verbesserung in der FACT-Fatigue-Subskala beim Vergleich der Ausgangswerte und der Werte am Ende der Behandlungsphase nach 15 Wochen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen zeigten sich nicht. Wie die Autoren in der Diskussion ihrer Publikation zu Recht betonen („Although the non-inferiority design is appropriate for the hypothesis tested in this study, it does not allow for a direct assessment of the treatment effect because there is no placebo group“.),

²⁹ Engelhardt B, Thierry V, Spoo A. Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, Stand: November 2008. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2008.

³⁰ Aranesp®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Aranesp® 150/300/500 Mikrogramm Injektionslösung in Fertigspritze, Amgen, Stand Okt. (Kapitel Pharmakodynamik 5.1)

erlaubt diese Studie keine sichere Aussage zur Verbesserung der Lebensqualität durch Darbepoetin (wöchentliche oder 3-wöchentliche Applikation) gegenüber z. B. der Gabe von Erythrozyten-Konzentraten.

In der offenen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie von Bastit L. et al. wurde untersucht, ob bei Patienten mit Chemotherapie-induzierter Anämie eine intravenöse Eisenapplikation im Zusammenhang mit einer 3-wöchentlichen Gabe von Darbepoetin alfa (500µg) einem „local standard practice (oral iron or no iron)“ hinsichtlich verschiedener Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter überlegen ist. Als primärer Endpunkt der Wirksamkeitsparameter wurde das hämatologische Ansprechen gewertet. Weitere Wirksamkeitsparameter waren die Zahl der verabreichten Erythrozyten-Konzentrate und die Lebensqualität (sekundäre Endpunkte). Die Lebensqualität wurde anhand der FACT-F-Fragebögen ermittelt. Die „mean baseline-FACT-F scores“ unterschieden nicht statistisch signifikant zwischen dem Arm, der mit intravenöser Eisengabe zusätzlich zu Darbepoetin behandelt wurde, und dem „standard practice arm“. Unter intravenöser Eisengabe zeigte sich nach Angaben der Autoren ein „...clinical meaningful decrease in fatigue...“ im Vergleich zum Kontrollarm; auch dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Die Studie besaß darüber hinaus nicht die Power, um einen Unterschied in den Ergebnissen der FACT-F Scores zu zeigen, und von den Autoren wurde in der Diskussion bezweifelt, dass der FACT-F-Fragebogen ein geeignetes Instrument darstellt, um Unterschiede in der Lebensqualität bei dieser Patientengruppe zu belegen.

Die systematische Übersichtsarbeit von Minton O. et al. der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2009 (erstmals online am 23.01.2008 publiziert) untersuchte die Wirksamkeit verschiedener Arzneimittel zur Behandlung der „Cancer Related Fatigue (CRF)“. Von insgesamt 45 eingeschlossenen Studien wurden 27 Studien mit insgesamt 6.746 Patienten ausgewählt, da nur in diesen ausreichend valide Instrumente zur Bestimmung der Fatigue verwendet wurden. Neben Psychostimulanzien, Antidepressiva und Hormonpräparaten wurde auch die Wirksamkeit von ESAs analysiert. Es zeigte sich: „Erythropoetin showed a small, but significant improvement in fatigue (for anaemic patients receiving chemotherapy) compared to placebo“ und „Darbepoetin also demonstrated a smaller but significant improvement in fatigue over placebo“. Gleichzeitig wurde darauf hingewiesen, dass aufgrund der beträchtlichen statistischen und klinischen Heterogenität in diesen Studien es nicht möglich war, eine optimale Dosis der untersuchten Arzneimittel zu bestimmen. In der Diskussion dieser systematischen Übersichtsarbeit wurde zu Darbepoetin u .a. geschrieben: „The result seen is as expected as

darbepoetin is a derivative of erythropoetin and has an almost identical mechanism of action“. Darüber hinaus wurde betont „...future trials need to focus on fatigue measurement with a simplified or fixed dosing regime to avoid the complex analysis from previous trials which has made data extraction so difficult“. In den „Implications for practice“ schreiben die Autoren:

“Erythropoietin and darbepoetin trials provided evidence that erythropoietin is effective in relieving CRF in anaemic undergoing chemotherapy. Current prescribing guidelines should be adhered to and safety concerns shared with patients to allow for informed decision making. It is not possible to recommend doses but this should be the minimum effective dose for the shortest duration”.

Die Empfehlung von Engelhardt M. et al. der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) zur „Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren“ in 3.2. (Anämiebehandlung bei Tumorpatienten) basiert hinsichtlich der „günstigen Wirkung von ESA auf anämiebedingte Symptomen“ auf einem „FDA briefing document“ der ODAC zur Bewertung der Risiken von ESAs sowie der zuvor dargestellten systematischen Übersichtsarbeit von Minton O. et al. Die somit eher als Expertenmeinung von Engelhardt M. et al. zu bewertende Empfehlung wird durch die aktuelle „Clinical Practice Guideline“ der ASH/ASCO („Based on available QOL studies, the best clinical opinion of the Update-Committee is that a trial of ESAs may be warranted for such patients“.) und die aktuelle Metaanalyse von Bohlius J. et al. (“More data are needed for the effect of these drugs on quality of life...”) nicht bestätigt.

Zusammenfassend sind die in der Übersichtsarbeit von Bottomley A. et al. („Human recombinant erythropoietin and quality of life. A wonder drug or something to wonder about?“ Lancet Oncology, 2002, 3: 145-153) vorgeschlagenen Standards (z. B. “For robust conclusions the trial should be a randomised double-blind study. Studies of other designs provide interesting, but inconclusive, data“.) bis heute nicht erfüllt worden.

Beschluss:

keine Änderung

(8) Einwand

S. 4, Z: 13:

Als Beleg für die schwerwiegenden Risiken (z.B. thromboembolische Komplikationen, verkürztes krankheitsfreies- bzw. Gesamtüberleben) werden undifferenziert Studien aus dem nicht-zugelassenen sowie zugelassenen Bereich herangezogen. Nowrousian et al. und Glaspy et al. haben die Datengrundlage der EORTC-Leitlinien und der indikationskonformen Anwendung bei anämischen Tumorpatienten diskutiert und sind zu dem Schluss gekommen, dass ESA bei indikationskonformer Anwendung wertvolle und sichere Medikamente zur Behandlung der Anämie sind und das Überleben der Patienten nicht negativ beeinflussen.^{31,32}

Das in der Fachinformation bereits seit 2005 beschriebene relative Risiko für thromboembolische Ereignisse ist unter ESA erhöht (RR 1,67, 95% KI: 1,35; 2,06), jedoch nicht über alle Tumortypen und Behandlungen gleich verteilt, sondern häufiger bei Patientinnen mit malignen Erkrankungen im Beckenbereich, unter Radiotherapie oder spezifischen anderen Therapien. (Glaspy JA et al., 2008) Demgegenüber werden häufige und bekannte Risiken unter der Gabe von Erythrozytenkonzentraten nicht aufgeführt bzw. diese nicht in Relation gesetzt. (Khorana AA et al., 2008) So zeigten Khorana et al., dass es unter der Gabe von Erythrozytenkonzentraten sowohl zu einer erhöhten Entwicklung von Thromboembolien als auch einer erhöhten Mortalität bei hospitalisierten Tumorpatienten kam, (VTE: OR 1,6; 95% KI:1,53-1,67; Mortalität: OR: 1.34 (95% KI: 1,29-1,38)).³³

Auch wenn die Kausalität noch nicht ausreichend belegt ist, so zeigte diese Analyse das nicht unerhebliche Risikopotential auch von Erythrozytenkonzentraten.

Im Rahmen der Aktualisierung der neuen Fachinformation zu Aranesp® im Oktober 2008 wurden alle verfügbaren Daten zu ESA bereits sorgfältig von den Be-

³¹ Nowrousian MR, Dunst J, Vaupel P. Erythropoiesis-stimulating agents: favorable safety profile when used as indicated. *Strahlentherapie und Onkologie* 2008; 184 (3): 121-36. PM:18330508

³² Glaspy JA. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology. *J Natl.Compr.Canc.Netw.* 2008; 6 (6): 565-75. PM:18597710.

³³ Khorana AA, et al.; Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med* 2008; 168 (21): 2377-81. PM:19029504.

hörden (EMA, BfArM) analysiert und bewertet und fanden Eingang in den aktuell gültigen Fachinformationstext.³⁴

Bewertung:

Die Beschreibung der schwerwiegenden Risiken und des verkürzten krankheitsfreien und Gesamt-Überlebens unter bzw. nach Gabe von ESAs beruht auf systematischen Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und den Fachinformationen. Eine Darstellung der gut bekannten unerwünschten Wirkungen nach Transfusion von Erythrozytenkonzentraten ist nicht Ziel dieses Therapiehinweises. Eine ausführliche Darstellung der unerwünschten Wirkungen von Erythrozytenkonzentraten findet sich in der o. g. Querschnitts-Leitlinie der BÄK. Unerwünschte Wirkungen wie thromboembolische Komplikationen und ein verkürztes krankheitsfreies bzw. Gesamtüberleben werden bei Leitlinien-konformen Einsatz von Erythrozytenkonzentraten nicht beobachtet.

Bei den o. g. Arbeiten von Nowrouzian M.R. et al. bzw. Glaspy J.A. handelt es sich um eine nicht-systematische Literaturübersicht bzw. Expertenmeinung. Interessenkonflikte der Autoren sind in beiden Publikationen nicht angegeben. Die wissenschaftliche Aussagekraft beider Arbeiten ist deshalb sehr gering.

Die Auswertung von Khorana et al. 2008 lässt nur ganz eingeschränkte Schlüsse über einen Zusammenhang zwischen Transfusionen und dem Auftreten thromboembolischer Ereignisse bei Tumorpatienten zu. Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung von 504.208 Patientenakten in 60 Krankenhäusern, die anhand der ICD-Codes und „procedure codes“ bei Entlassung als „cancer patients“ identifiziert wurden. Venöse thromboembolische Ereignisse waren bei Patienten, die während des stationären Aufenthaltes Erythrozytenkonzentrate (EK) erhalten hatten, höher als bei Patienten ohne Transfusionen, ohne dass z. B. der zeitliche Ablauf bekannt war (z. B. Transfusion vor oder nach dem thromboembolischen Ereignis). Die somit offensichtlichen Limitationen dieser Auswertung bestehen in der Datenbasis, die auf administrativen Kodierungsdaten beruht, und vorhandenen Störgrößen. Transfusionsbedürftigkeit könnte lediglich als Surrogat-Marker für die Morbidität dienen, eine Kausalität lässt sich definitiv nicht daraus ableiten. Es wird nicht bestritten, dass auch unter EK – insbesondere wenn der Hb-Wert in einen zu hohen Bereich angehoben wird – thromboembolische Ereignisse möglich sind.

³⁴ Aranesp®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Aranesp® 150/300/500 Mikrogramm Injektionslösung in Fertigspritze, Amgen, Stand Okt. 2008.

Ergebnisse auf einer valideren Basis zum Risiko thrombembolischer Ereignisse unter der Therapie mit ESAs zeigt eine aktuelle Metanalyse von Tonelli et al. 2009: „*However, it led to an increased risk of thrombotic events (RR 1.69; 95 % CI 1.27 to 2.24)...*“ (Tonelli et al. 2009, CMAJ 2009; 180(11): E62-E71).

Beschluss:

keine Änderung

(9) Einwand

S. 4, 2. + 3. Absatz:

Wir weisen darauf hin, dass Aranesp[®] nur in Kombination mit einer Chemotherapie zugelassen ist. Ein Off-Label-Einsatz steht nicht zur Diskussion.

Die Abschnitte sollten daher gestrichen werden.

Bewertung:

Eine Wiederholung des Textes in der Fachinformation erscheint als Information für den verordnenden Arzt hilfreich.

Beschluss:

keine Änderung

(10) Einwand

S. 5, 1. Absatz:

Der Hinweis auf die kurative Zielsetzung stammt aus den informativen Texten der US - Zulassung, ist jedoch nicht im Text der deutschen Aranesp[®]-Fachinformation enthalten. Die Relevanz der US-amerikanischen Texte ist für die Therapieempfehlung in Europa nicht gegeben, insbesondere da die gleichen Daten umfassend vom wissenschaftlichen Ausschuss (CHMP) der Europäischen Zulas-

sungsbehörde (EMA) diskutiert^{35,36} und durch die EU-Kommission genehmigt wurde.³⁷

Ein Vermerk auf die kurative Behandlung wurde als nicht notwendig erachtet.

Wir schlagen vor, die Formulierung aus der aktuellen deutschen Fachinformation zu Aranesp[®] vom Oktober 2008 zu übernehmen:

„Daher sollte in einigen klinischen Situationen die symptomatische Anämie bei Tumorpatienten bevorzugt mit Bluttransfusionen behandelt werden. Die Entscheidung zur Anwendung rekombinanter Erythropoetine sollte auf einer Nutzen-Risiko-Abwägung unter Einbeziehung des einzelnen Patienten beruhen, unter Berücksichtigung der jeweils spezifischen klinischen Umstände. Faktoren wie Tumorart und -stadium, Schweregrad der Anämie, Lebenserwartung, Behandlungsumfeld des Patienten und Wunsch des Patienten sollten in diese Beurteilung mit einbezogen werden.“³⁸

Bewertung:

Der Text im Therapiehinweis (*„Bei mit symptomatischer Anämie unter Chemotherapie, ...“*) stellt eine Präzisierung der unbestimmten Formulierungen *„...in einigen klinischen Situationen...“* und *„...Behandlungsumfeld des Patienten...“* dar. Insofern dient er dem konkreten therapeutischen Vorgehen.

Auch die EMA stellte fest:

„However, in cancer patients with a reasonably long life-expectancy, the benefit of using epoetins does not outweigh the risk of tumour progression and shorter overall survival and therefore the Committee concluded that in these patients anaemia should be corrected with blood transfusions“

<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/press/pr/33396308en.pdf>

³⁵ European Medicines Agency (EMA). EMA recommends a new warning for epoetins for their use in cancer patients (Doc. Ref. EMA/CHMP/333963/2008). European Medicines Agency, 2008. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/press/pr/33396308en.pdf>

³⁶ European Medicines Agency (EMA). Procedural steps taken and scientific information after the authorization (Doc.Ref. 129901en8a). European Medicines Agency, 2004. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aranesp/129901en8a.pdf>

³⁷ European Medicines Agency (EMA). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Aranesp, (H-332-PI-de). 2006.

³⁸ Aranesp[®]. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Aranesp[®] 150/300/500 Mikrogramm Injektionslösung in Fertigspritze, Amgen, Stand Okt. 2008 (siehe Abschnitt 4.4)

Beschluss:

Änderung:

~~Bei Patienten mit symptomatischer Anämie unter Chemotherapie, deren Tumorerkrankung eine gute Prognose aufweist und/oder deren Therapie mit kurativer Zielsetzung erfolgt (z. B. adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms), sollten aufgrund oder des gehäuftten Auftretens von Thromboembolien unter einer Gabe von ESAs (s. Abschnitt Nebenwirkungen) bevorzugt EKs verabreicht werden.~~

In einigen klinischen Situationen sollte die symptomatische Anämie bei Tumorpatienten aufgrund der Möglichkeit einer Stimulation des Tumorwachstums oder des gehäuftten Auftretens von Thromboembolien bevorzugt mit Bluttransfusionen behandelt werden. Insbesondere Patienten mit symptomatischer Anämie unter Chemotherapie, deren Tumorerkrankung eine gute Prognose aufweist und/oder deren Therapie mit kurativer Zielsetzung erfolgt (z. B. adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms) sollten bevorzugt EKs verabreicht werden.

(11) Einwand

S. 5, 2. Absatz:

Prädiktive Faktoren, die routinemäßig und zuverlässig in der klinischen Praxis verwendet werden können, gibt es bei den wenigsten Therapien. Doch zeigten z.B. Studienergebnisse von Steinmetz et. al., dass ein früher Hb-Anstieg innerhalb der ersten 4 Wochen bei Patienten mit soliden Tumoren und CIA (Chemotherapie-induzierte Anämie) ein signifikanter prädiktiver Faktor für das Ansprechen einer ESA Therapie ist.³⁹

Bei hämatologischen Erkrankungen stellt eine niedrige Serum- Epo-Konzentration einen anerkannten prädiktiven Faktor von praktischer Bedeutung dar.⁴⁰

³⁹ Steinmetz HT, et al.: Prediction of the responsiveness to treatment with erythropoiesis- stimulating factors: A prospective clinical study in patients with solid tumors. The Oncologist 2007; 12 (6): 748-55. <http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/reprint/12/6/748.pdf>

⁴⁰ Bokemeyer C, et al.; EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. Eur J Cancer 2004; 40 (15): 2201-16.

Bewertung:

Bei der Studie von Steinmetz handelt es sich um eine Beobachtungsstudie, in der bei insgesamt 196 ambulanten Patienten, die wegen solider Tumoren mit Chemotherapie behandelt wurden, selektive Faktoren für das Ansprechen auf ESA ermittelt werden sollten. Folgende prädiktive Faktoren wurden untersucht: Erythropoetin-Konzentration im Serum, Retikulozyten $> 40.000 \mu\text{l}$ nach 2 Wochen, Anstieg des löslichen Transferrinrezeptors (sTfR) $\geq 25 \%$ nach 2 Wochen, Retikulozyten $> 40.000 \mu\text{l}$ nach 4 Wochen und ein Anstieg ~~des Hämoglobin~~ Hämoglobin $> 1 \text{ g/dl}$ nach 4 Wochen. In dieser Beobachtungsstudie sprachen 61 % der Intention-to-Treat(ITT)- und 68 % der Per-Protocol(PP)-Population auf die Behandlung mit ESAs an. Der Hämoglobin-Anstieg nach 4 Wochen erwies sich in der ITT-Population als der am besten prädiktive Faktor für ein Ansprechen auf die Behandlung mit ESA. Auch die Kombination von sTfR (bestimmt nach 2 Wochen) und Hämoglobin-Konzentration (bestimmt nach 4 Wochen) war prädiktiv für ein Ansprechen auf ESA.

Das Ergebnis dieser Beobachtungsstudie ändert nichts an der Aussage in früheren systematischen Übersichtsarbeiten und den aktuellen „EORTC-Guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 Update“ (European Journal of Cancer 2007; 43:258-270) in Tabelle 4 unter 17. („There are no predictive factors of response to erythropoietic proteins that can be routinely used in clinical practice if functional iron deficiency or vitamin deficiency is ruled out; a low serum EPO level [in particular in haematological malignancies] is the only verified predictive factor of some importance“).

Auch Steinmetz T. et al. weisen in der Diskussion zu ihrer o. g. Beobachtungsstudie darauf hin: „Thus, further studies are needed to identify factors that allow for the assessment of the efficacy of ESA therapy prior to or during early treatment in order to prevent side effects, reduce costs, and improve quality of life“.

Beschluss:

keine Änderung

(12) Einwand

S. 5, 3. Absatz:

Wie bei allen Therapien muss ein Patient über mögliche Risiken und Nutzen aufgeklärt werden. Dies ist bei Arzneimitteln Bestandteil der Fachinformation und gilt für jede therapeutische Maßnahme. Zusätzlich enthält die Gebrauchsinformation zu Aranesp® einen entsprechenden Hinweis für Tumorpatienten: *„Falls Sie Tumorpatient sind, beachten Sie bitte, dass Aranesp als Wachstumsfaktor für Blutzellen wirken und unter Umständen eine negative Auswirkung auf Ihre Krebserkrankung haben kann. Abhängig von Ihrer individuellen Situation, ist eine Bluttransfusion möglicherweise vorzuziehen. Bitte besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt.“*⁴¹

Die verfügbaren Dokumente der Behörden decken den notwendigen Informationsbedarf ab. Daher sind keine weiteren Hinweise notwendig. Die vorliegende Empfehlung erscheint insbesondere in Anbetracht der umfassenden Aufklärungsanforderungen bei einer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bemerkenswert.

Bewertung:

Der Hinweis auf die Notwendigkeit einer Nutzen-Risiko-Abwägung unter Einbeziehung des Patienten im vorliegenden Entwurf Therapiehinweis steht im Gesamtkontext der Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise.

Beschluss:

keine Änderung

(13) Einwand

S. 5, 4. Absatz:

Die Therapieziele werden unvollständig dargestellt: Diese beschränken sich nicht nur auf den Anstieg des Hb-Wertes und eine Verringerung bzw. Vermeidung von Bluttransfusionen, sondern schließen auch die Verbesserung der Lebensqualität mit ein. Beide genannten Therapieziele finden sich sowohl in den EORTC-

⁴¹ European Medicines Agency (EMA). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Aranesp, (H-332-PI-de) 2006.

Guidelines als auch im vorliegenden Entwurf des Therapiehinweises. (siehe Punkt Wirksamkeit, S. 10)^{42,43}

Bewertung:

Im vorliegenden Entwurf des therapiehinweises heißt es: „Durch RCTs belegte Therapieziele sind...“

Bewertung der Lebensqualität: siehe Einwand (9)

Beschluss:

keine Änderung

(14) Einwand

S. 5, 5. Absatz:

Die Ergebnisse zur Vermeidung von Bluttransfusionen sind überaus positiv. So konnte in der Studie von Vansteenkiste et al. der absolute Transfusionsbedarf unter Darbepoetin alfa von $1,92 \pm 3,27$ EKs in der Placebogruppe signifikant auf $0,67 \pm 1,7$ EKs gesenkt werden.⁴⁴

Weitere Belege lieferten Studien mit Patienten und der Diagnose einer Chemotherapie-induzierten Anämie, in denen der Transfusionsbedarf unter Darbepoetin alfa um ca. die Hälfte reduziert werden konnte, sodass nur noch 9 bis 28% der Patienten Erythrozytenkonzentrate benötigten.^{45,46,47,48,49}

⁴² Bokemeyer C, et al.; EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. Eur J Cancer 2004; 40 (15): 2201-16

⁴³ Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. Oncologist. 2008; 13 Suppl 3 33-6. PM:18458123

⁴⁴ Vansteenkiste J, et al.; Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. J Natl Cancer Inst 2002; 94 (16): 1211-20

⁴⁵ Vansteenkiste J, et al.; Darbepoetin alfa in lung cancer patients on chemotherapy: a retrospective comparison of outcomes in patients with mild versus moderate-to-severe anaemia at baseline. Support Care Cancer 2004; 12 (4): 253-62

⁴⁶ Vansteenkiste J, et al.; Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. J Natl Cancer Inst 2002; 94 (16): 1211-20.

⁴⁷ Hedenus M, et al.; Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Erythropoietin eingeschlossen. Br J Haematol 2003; 122 (3): 394-403.

Zwar ist jeder Arzt zur wirtschaftlichen Verordnungsweise angehalten, jedoch sind sehr spezifische pharmakoökonomische Parameter wie z.B. NNT keine gängigen Beurteilungskriterien in der ärztlichen Routine. Zudem ist gerade in der Onkologie vor allem die individuelle Krankheitssituation des Patienten entscheidend.

Bewertung:

Number-Needed-to-Treat (NNT) bzw. Number-Needed-to-Harm (NNH) sind keinesfalls „sehr spezifische pharmakoökonomische Parameter“, sondern auch für den verordnenden Arzt gebräuchliche, in der Evidenz-basierten Medizin regelmäßig verwendete Zahlen, um Wirksamkeit und Sicherheit von Therapiemaßnahmen, die in klinischen Studien ermittelt wurden, zu verdeutlichen (Altman DG & Andersen PK, BMJ: 1999; 319: 1492-1495).

Beschluss:

keine Änderung

(15) Einwand

S. 6, 2 Absatz:

Für Tumorpatienten unter Chemotherapie sind keine physiologischen Normbereiche definiert. Dies ist zudem medizinisch nicht sinnvoll.

Bewertung:

Dem Einwand des Stellungnehmers kann zugestimmt werden.

Beschluss:

Streichen: Seite 6, 2. Absatz, 3. Satz

~~Damit liegen die Zielwerte unterhalb des physiologischen Normbereiches (s. Abschnitt Wirkungen).~~

⁴⁸ Canon JL, et al.; Randomized, double-blind, active-controlled trial of every-3-week darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia. Journal of the National Cancer Institute 2006; 98 (4): 273-84. <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/174/CN-00555174/frame.html>

⁴⁹ Bastit L, et al.; Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. J Clin.Oncol. 2008; 26 (10): 1611-8. PM:18375890

(16) Einwand

S. 6, 4. Absatz:

Dieser Abschnitt widerspricht der Aranesp[®]-Fachinformation und **sollte folgendermaßen umformuliert werden:** *"Die Behandlung mit Aranesp[®] sollte ungefähr 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie abgesetzt werden."*⁵⁰

Bewertung:

Der Text der Fachinformation ist im Einwand korrekt wiedergegeben. Allerdings gibt es aktuelle Hinweise der FDA, die auch aufgrund der in der Tabelle 3 aufgelisteten klinischen Studien, empfehlen, nach Abschluss der Chemotherapie auch die Gabe der ESAs zu beenden.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200297.htm>

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM085918.pdf>

sowie Hinweise des Bfarm und der EMA zum erhöhten Risiko der Progression des Tumorwachstums; venöser Thromboembolien und eines verkürzten Gesamtüberlebens.

http://www.bfarm.de/cln_012/nn_421158/sid_15AF81B554126D706BC11CF8715379FD/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2008/epo.html

<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/press/pr/33396308en.pdf>

Aufgrund dieser Risiken ist es geboten, den Einsatz der ESAs zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorbpatienten, die eine Chemotherapie erhalten, möglichst kurz zu halten.

Beschluss:

Spätestens 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie sollte die Behandlung mit ESAs abgesetzt werden.

⁵⁰ Aranesp[®]. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Aranesp[®] 150/300/500 Mikrogramm Injektionslösung in Fertigspritze, Amgen, Stand Okt. 2008 (Abschnitt 4.2)

(17) Einwand

S. 8, 1. Absatz, Zeile 5:

Es ist unzutreffend, Darbepoetin alfa als Epoetin-Analogon zu bezeichnen, da sich dieser Wirkstoff zwar in die Klasse der ESA einordnen lässt, jedoch eine innovative Weiterentwicklung darstellt. Darbepoetin alfa ist somit das einzige langwirksame biotechnologisch hergestellte Erythropoetin in der Onkologie.

Bewertung:

siehe Einwand (1)

Beschluss:

keine Änderung

(18) Einwand

S. 8, Zeile 10 ff:

Korrekt dargestellt ist, dass Darbepoetin alfa aufgrund des höheren Sialinsäureanteils eine etwa dreimal längere Serumhalbwertszeit aufweist und eine geringere Affinität zum Rezeptor besitzt.^{51,52}

Dies bedingt jedoch durchaus deutliche Unterschiede der pharmakologischen Eigenschaften, wie eine verlängerte Erythrozytenproduktionsdauer sowie die Möglichkeit der weniger häufigen Anwendung von 1x pro Woche bis 1x alle 3 Wochen.^{53,54,55,56,57}

⁵¹ Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). Br.J Cancer 2001; 84 Suppl 1 3-10. PM:11308268

⁵² Macdougall IC. Novel erythropoiesis stimulating protein. Seminars in Nephrology 2000; 20 (4): 375-81. PM:10928340

⁵³ Aranesp®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Aranesp® 150/300/500 Mikrogramm Injektionslösung in Fertigspritze, Amgen, Stand Okt. 2008

⁵⁴ Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). Br.J Cancer 2001; 84 Suppl 1 3-10. PM:11308268

⁵⁵ Glaspy J, et al.; Effects of chemotherapy on endogenous erythropoietin levels and the pharmacokinetics and erythropoietic response of darbepoetin alfa: a randomised clinical trial of synchronous versus asynchronous dosing of darbepoetin alfa. Eur J Cancer 2005; 41 (8): 1140-9.

⁵⁶ Krzyzanski W, et al.; Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of recombinant human erythropoietin after multiple subcutaneous doses in healthy subjects. Eur J Pharm.Sci. 2005; 26 (3-4): 295-306. PM:16102948

Bewertung:

siehe Einwand (1)

Beschluss:

keine Änderung

(19) Einwand

S. 10, 1. Absatz:

Siehe Kommentar zu prädiktiven Faktoren S. 5, Absatz 1

Bewertung:

siehe Einwand (11)

Beschluss:

keine Änderung

(20) Einwand

S. 11: „Hämatologisches Ansprechen“, „Transfusionsrisiko“:

Zur Bewertung der Wirksamkeit von ESA wird im vorliegenden Entwurf die Cochrane-Metaanalyse von 2006 herangezogen. Diese Analyse beinhaltet jedoch sowohl Studien im zugelassenen, als auch Off-Label-Bereich sowie Studien, die mit der doppelten der zugelassenen Epoetin-Dosis durchgeführt wurden⁵⁸ und lässt daher keine schlüssige Beurteilung der indikationskonformen Anwendung zu. Die Wirksamkeit von Darbepoetin alfa ist durch zahlreiche Studien zur wöchentlichen und dreiwöchentlichen Verabreichung bei chemotherapieinduzierter Anämie belegt: Ein hämatopoetisches Ansprechen konnte demnach bei 65% bis 86% der Patienten je nach Therapiedauer und abhängig von zusätzlicher i.v. Eisengabe

⁵⁷ Cheung W, Minton N, Gunawardena K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa once weekly and three times weekly. Eur J Clin.Pharmacol. 2001; 57 (5): 411-8. PM:11599659.

⁵⁸ Henke M, et al.; Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2003; 362 (9392): 1255-60

erreicht werden. Der Bedarf an Bluttransfusionen konnte darüber hinaus mit Darbepoetin alfa um ca. die Hälfte reduziert werden, sodass nur noch 9 bis 28% der Patienten Erythrozytenkonzentrate benötigen.^{59,60,61,62,63}

Insofern ist die Bewertung, dass der Einfluss der ESA auf das Transfusionsrisiko „ein klinisch bescheidener Effekt“ ist, nicht richtig.

Bewertung:

Das Zitat von Henke et al. 2003 trifft nicht zu. Der Einwand bezieht sich auf die Cochrane-Analyse von Bohlius et al. 2006.

In den vier im Einwand vorgelegten Studien betrug die mittlere Reduktion des Anteils der Patienten, die weniger Bluttransfusionen im Vergleich zur Kontrolle erhielten, zwischen 6,8 % und 25 % (6,8 %, 11 %, 17 %, 25 %). Die dazugehörigen Konfidenzintervalle betragen -0,1 bis 13,6 %, 3 bis 18 %, 6 bis 27 %, 14 bis 36 %. Dies untermauert die Bewertung „klinisch bescheidener Effekt“.

Beschluss:

keine Änderung

(21) Einwand

S. 12, „Überlebensdauer“:

Dem vorliegenden Entwurf des Therapiehinweises liegt vermutlich die Cochrane Analyse von 2006 zugrunde. Die Bewertung der Sicherheit von ESA und des Einflusses auf das Überleben ist jedoch inzwischen durch eine aktualisierte Cochra-

⁵⁹ Bastit L, et al.; Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin.Oncol.* 2008; 26 (10): 1611-8. PM:18375890.

⁶⁰ Canon JL, et al.; Randomized, double-blind, active-controlled trial of every-3-week darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *Journal of the National Cancer Institute* 2006; 98 (4): 273-84. <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/174/CN00555174/frame.html>.

⁶¹ Hedenus M, et al.; Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Erythropoietin eingeschlossen. Br J Haematol* 2003; 122 (3): 394-403.

⁶² Vansteenkiste J, et al.; Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94 (16): 1211-20.

⁶³ Vansteenkiste J, et al.; Darbepoetin alfa i lung cancer patients on chemotherapy: a retrospective comparison of outcomes in patients with mild versus moderate- to-serve anaemia at baseline. *Support Care Cancer.* 2004; 12:253-262

ne-Analyse über 53 Studien mit 13 933 Patienten vom Dezember 2008 überholt.⁶⁴

Insgesamt zeigte sich ein relatives Risiko (HR) von 1,04 (KI: 0,97- 1,11) für ein vermindertes Gesamtüberleben von **chemotherapierten** Patienten unter ESA (zugelassene Indikation), wobei dieser Wert keine statistische Signifikanz erreichte. Bekannte prognostische Faktoren und Patientencharakteristika hatten nur einen geringen Einfluss auf die Risikowahrscheinlichkeiten.

Bewertung:

Die Zahlen zur Überlebensdauer auf Seite 12 des Therapiehinweises beziehen sich auf die Cochrane-Analyse von Bohlius et al. 2006. Die im Einwand zitierten Zahlen (Bohlius J et al.; ASH Annual Meeting Abstract 2008) werden in der Metaanalyse von Bohlius et al. 2009, Lancet 373: 1532–42 abgebildet. Die Gabe von ESA erhöhte aber für alle eingeschlossenen Patienten jeweils signifikant die Mortalität während der aktiven Studienphase (Hazard Ratio [HR]: 1,17; CI: 1,06–1,30) und verschlechterte das Gesamtüberleben (HR: 1,06; CI: 1,00–1,12). Auch bei den 10.441 Patienten mit Chemotherapie erhöhte die Gabe von ESA die Mortalität (HR: 1,10; CI: 0,98–1,24) und verschlechterte das Gesamtüberleben (HR: 1,04; CI: 0,97–1,11). Die Ergebnisse waren für diese Subgruppe zwar nicht signifikant, jedoch ergibt der Interaktionstest mit $P=0,42$ keinen Anhalt dafür, dass das Ergebnis dieser Subgruppe von dem Ergebnis der Gesamtgruppe abweichen könnte. Die Qualität der randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zeigte Defizite. So wurde nur in 16 der 53 Studien (30 %) über die Art der Randomisierung adäquat berichtet. Das Überleben war primärer Endpunkt in nur fünf (9 %) und sekundärer Endpunkt in 15 (28 %) der RCT. Etwa ein Viertel der Studien wurde vorzeitig beendet. Obwohl die eingeschlossenen Studien klinisch sehr unterschiedliche Patientenkollektive und verschiedene ESA bzw. Applikationsintervalle der ESA umfassten, war die Heterogenität der Ergebnisse hinsichtlich der primären Endpunkte in den RCT sehr gering.

Unterscheidungen zwischen On-label- bzw. Off-label-use der ESA wurden durch die Autoren nicht vorgenommen. Die Ergebnisse der Subgruppenauswertungen der Metaanalyse zeigen aber, dass unter ESA–Therapie auch in der Subgruppe der chemotherapierten Patienten - welches einem On-Label use entspricht – die Mortalität erhöht ist.

⁶⁴ Bohlius J, et al.; Recombinant Human Erythropoiesis Stimulating Agents in Cancer patients: Individual Patient Data Meta-Analysis on Behalf of the EPO IPD Meta-Analysis Collaborative Group. ASH Annual Meeting Abstracts 2008:112: LBA-6

Beschluss:

Ergänzung Seite 12, Abschnitt „Überlebensdauer“:

In einer aktuellen, auf der Auswertung individueller Patientendaten basierenden Metaanalyse bei 13.933, in 53 RCT untersuchten Krebspatienten erhöhte die Gabe von ESAs die Mortalität während der aktiven Studienphase (HR: 1,17; CI: 1,06–1,30) und verschlechterte das Gesamtüberleben (HR: 1,06; CI: 1,00–1,12). Auch bei den 10.441 Patienten mit Chemotherapie wurde durch die Gabe von ESAs die Mortalität (HR: 1,10; CI: 0,98–1,24) erhöht und das Gesamtüberleben (HR: 1,04; CI: 0,97–1,11) vermindert.

(22) Einwand

S. 12, „Tumoransprechen“:

Grundsätzlich gilt festzustellen, dass das Kriterium des Tumoransprechens kein primäres Studienziel innerhalb der klinischen Prüfung von ESA darstellte und aus diesem Grund keine einheitlichen Messungen des Tumoransprechens nach anerkannten Kriterien berichtet wurden. Insofern sind keine validen Aussagen zum Einfluss von ESA auf das Tumoransprechen möglich. Dies gilt im Übrigen auch für Auswertungen zum Gesamtüberleben, welches in den meisten Studien ebenfalls kein primäres Zielkriterium darstellte. Wir schlagen daher vor, diesen Absatz zu streichen.

Bewertung:

In zwei der 13 Studien der Cochrane-Analyse Bohlius et al. 2006 wurde die Tumor-Response als ein Outcome untersucht. Die Autoren der Cochrane-Analyse schlussfolgern: „*Whether and how Epo/Darbepo effects tumour response and overall survival remains uncertain*“. Dies wird in dem Abschnitt **Tumoransprechen** auf Seite 12 korrekt dargestellt.

Beschluss:

keine Änderung

(23) Einwand

S. 13, „Lebensqualität“:

Dieser kritischen Einschätzung steht die aktuelle Analyse der „Cochrane Collaboration Group“ von Minton et al. entgegen, die in ihrer Bewertung von 27 Studien mit über 6700 Patienten, eine klinisch relevante Verbesserung der Krebsbezogenen Lebensqualität durch Erythropoetin und Darbepoetin darstellte.⁶⁵

Dies wird auch durch die Expertengruppe der EORTC unterstützt, die in ihren 2008 aktualisierten Leitlinien eine Empfehlung für die Verabreichung von ESA bei Chemotherapie-induzierter Anämie zur Verbesserung der Lebensqualität aussprechen,^{66,67} was auch durch die Leitlinie der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie) mit einem Empfehlungsgrad B bestätigt wurde („günstige Wirkung auf anämiebedingte Symptome (Fatigue) gut dokumentiert“).⁶⁸

Aufgrund dieser mehrfachen Expertenmeinung muss davon ausgegangen werden, dass in Deutschland und Europa die Datenlage zur Lebensqualitätsverbesserung als valide angesehen wird.

Bewertung:

siehe Einwand (7)

Beschluss:

keine Änderung

⁶⁵ Minton O, et al.; Drug therapy for the management of cancer related fatigue. Cochrane Database Syst.Rev. 2008; (1): CD006704.

⁶⁶ Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. Oncologist. 2008; 13 Suppl 3 33-6. PM:18458123.

⁶⁷ Bokemeyer C, et al.; EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. Eur J Cancer 2004; 40 (15): 2201-16.

⁶⁸ Engelhardt B, Thierry V, Spoo A. Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, Stand:November 2008. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2008.

(24) Einwand

S. 14, 1. Absatz „Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen“:

Im Rahmen der langjährigen Pharmakovigilanzdokumentation und umfangreicher Studienprogrammen mit Aranesp[®] sind bislang keine PRCA-Fälle im Indikationsgebiet der Onkologie gemeldet worden. Ein separater und pauschaler Hinweis auf diese Nebenwirkung ist daher in der Onkologie überflüssig. Dieser Hinweis sollte daher gestrichen werden.

Bewertung:

In der Fachinformation zu Aranesp[®] heißt es: *„Erythroblastopenien, durch neutralisierende Antikörper gegen Erythropoetin ausgelöst, wurden im Zusammenhang mit ESAs, einschließlich Darbepoetin alfa, berichtet“*. Diese Information findet sich im Therapiehinweis.

Beschluss:

keine Änderung

(25) Einwand

S. 14, 2. Absatz:

Im Entwurf wird argumentiert: *„Die Expression von EPO und EPO-R wurde nicht nur in normalen, nichthämatologischen Geweben (z.B. Gehirn, Darm, Gefäßendothel), sondern auch auf der Oberfläche zahlreicher solider Tumoren wie Prostata-, Lungen- oder gynäkologischen Karzinomen (Brust, Ovar, Zervix, Endometrium) nachgewiesen. Daraus resultieren Bedenken, dass ESA das Wachstum von Tumoren anregen können.“*

Der Hinweis zur Tumorstimulation über EPO-R ist unzureichend und unvollständig dargestellt. Das EPO-R-Gen ist in den meisten Geweben und Zelllinien exprimiert, wobei auf RNA-Ebene keine erhöhte Expression im Tumorgewebe oder –zelllinien beschrieben ist.⁶⁹

⁶⁹ Sinclair AM, et al.; Expression and function of erythropoietin receptors in tumors: implications for the use of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients. Cancer 2007; 110 (3): 477-88. PM:17582631.

Der Nachweis einer erhöhten EPO-R-Expression auf der Oberfläche von Tumorzellen ist bisher hingegen äußerst umstritten. Die Studien, die eine Überexpression nachwiesen, verwendeten einen Antikörper, der keine ausreichende Spezifität für den EPO-R besitzt, sondern zum Beispiel auch HSP70 darstellen kann.^{70,71}

Auch konnte in Tiermodellen eine Tumorstimulation durch ESA bis dato nicht nachgewiesen werden.⁷²

Es gibt daher keine wissenschaftlichen Belege, die die formulierten Bedenken, dass ESA das Wachstum von Tumoren anregen könnten, unterstützen. Wir empfehlen daher, diesen Passus zu streichen, da er irreführend ist und diese Fragestellung durch die Fachinformation ausreichend abgedeckt ist.

Bewertung:

Die Darstellung entspricht der in dem aktuellen Warnhinweis der U.S. Food and Drug Administration (FDA) vom 16.02.2010 zu den Risiken von Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen.

Die Darstellung steht auch nicht im Widerspruch zur Fachinformation unter 4.4.

„[...] Epoetinrezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen expremiert werden. Wie bei allen Wachstumsfaktoren gibt es Bedenken, dass Epoetine das Wachstum von Tumoren anregen können[...]“

Beschluss:

In der Fußnote der Tabelle 3 den Link zu dem aktuellen Warnhinweis der FDA ergänzen:

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm200391.htm>

⁷⁰ Elliott S, et al.; Anti-Epo receptor antibodies do not predict Epo receptor expression. Blood 2006; 107 (5): 1892-5. PM:16249375

⁷¹ Osterborg A, et al.; Preclinical studies of erythropoietin receptor expression in tumour cells: impact on clinical use of erythropoietic proteins to correct cancer-related anaemia. Eur J Cancer 2007; 43 (3): 510-9. PM:17150352

⁷² Sinclair AM, et al.; Expression and function of erythropoietin receptors in tumors: implications for the use of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients. Cancer 2007; 110 (3): 477-88. PM:17582631.

S. 14, 3. Absatz:

Aufgrund der dargestellten Datenlage gehen wir davon aus, dass es sich bei der zitierten Studie um die methodisch problematische Metaanalyse von Bennett et al. handelt. Diese Metaanalyse (Bennett 2008) ist bereits durch eine Aktualisierung der Analysen der Cochrane Group (Bohlius 2008/2009) überholt.

Sie enthält darüber hinaus Studien im zugelassenen und Off-label-Bereich und sollte daher zur Beurteilung der indikationskonformen Anwendung nicht herangezogen werden, da hier auch Studien eingeschlossen waren, die besonders hohe Hb-Werte (und eine Anämieprophylaxe) anstrebten⁷³ bzw. Patienten ohne Chemotherapie berücksichtigten.^{74,75,76,77}

Das beschriebene relative Risiko für thromboembolische Ereignisse ist vergleichbar mit dem bereits in der Fachinformation der Präparate beschriebenen (Fachinformation Aranesp®: RR 1,67 (95% KI: 1,35;2,0)).⁷⁸

Im Gegensatz zur dargestellten Metaanalyse von Bennett et al.⁷⁹ erreichte die Berechnung des Mortalitätsrisikos bei **chemotherapierten** Patienten unter ESA-Gabe in der aktuellen Auswertung der Cochrane Group von 2008 keine statistische Signifikanz (HR 1,04;10; 95% KI: 0,97- 1,11).⁸⁰

⁷³ Leyland-Jones B, et al.; Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. Erythropoietin eingeschlossen. J Clin Oncol 2005; 23 (25): 5960-72.

⁷⁴ Henke M, et al.; Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2003; 362 (9392): 1255-60.

⁷⁵ Overgaard J. Interim Analysis of DAHANCA10.2006 Dec 1. 2006.
http://www.dahanca.dk/get_media_file.php?mediaid=125/

⁷⁶ Smith RE, Jr., et al.; Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Erythropoietin eingeschlossen. J Clin Oncol 2008; 26 (7): 1040-50.

⁷⁷ Wright JR, et al.; Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. J Clin Oncol 2007; 25 (9): 1027-32.

⁷⁸ Aranesp®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Aranesp® 150/300/500 Mikrogramm Injektionslösung in Fertigspritze, Amgen, Stand Okt. 2008.

⁷⁹ Bennett CL, et al.; Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. JAMA 2008; 299 (8): 914-24. PM:18314434.

⁸⁰ Bohlius J, Brillant C, Clarke M. Recombinant Human Erythropoiesis Stimulating Agents in Cancer Patients: Individual Patient Data Meta-Analysis on Behalf of the EPO IPD Meta-Analysis Collaborative Group. ASH Annual Meeting Abstracts 2008, 2008; 112

Bewertung:

Bewertung des Mortalitätsrisikos: siehe Einwand (21)

Beschluss:

siehe Einwand (21)

(27) Einwand

S. 14, 4. Absatz:

Der Hinweis auf die Ergebnisse aus Studien, die außerhalb des zugelassenen Anwendungsbereiches im rein experimentellen Bereich durchgeführt wurden ist willkürlich. Seit der Zulassung wurden > 3 Millionen Patienten über alle Indikationen (> 2 Millionen Patientenjahre) mit Darbepoetin alfa behandelt, ohne dass die hier aufgeführten Komplikationen auftraten. Alle bekannten relevanten Risiken und Nebenwirkungen sind in der Fachinformation enthalten. Der Absatz sollte gestrichen werden.

Bewertung:

In dem Therapiehinweis heißt es: „...der Befund bedarf einer Abklärung“.

Beschluss:

keine Änderung

(28) Einwand

Tabelle 3:

Die Tabelle der Studienergebnisse, die ein negatives Sicherheitssignal unter einer ESA-Therapie zeigten ist, unvollständig abgebildet, da sie auf die Wiedergabe der genauen Ergebnisse verzichtet sowie keine p-Werte und Konfidenzintervalle berichtet. Daher haben wir die fehlenden Werte entsprechend ergänzt (siehe Anlage). Darüber hinaus sollten für eine ausgewogene Darstellung auch Stu-

dien angeführt werden, die ein neutrales Ergebnis zum Überleben ten.^{81,82,83,84}

Bewertung:

Die Darstellung der Studien entspricht der in dem aktuellen Warnhinweis der U.S. Food and Drug Administration (FDA) vom 16.02.2010 zu den Risiken von Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen: (FDA: Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs): Procrit, Epogen and Aranesp:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200297.htm>.

FDA Drug Safety Communication, 16 February 2010. Zuletzt geprüft: 19. April 2010.) Zudem sei auf die „Risk Evaluation and Mitigation Strategy“ (REMS) der FDA zu allen ESAs verwiesen. Die Hersteller erhielten diese Auflage, da Studien zeigten, dass unter der Gabe von ESAs das Risiko der Stimulation des Tumorstwachstums und von Thromboembolien erhöht ist

(<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM200104.pdf>).

Beschluss:

In der Fußnote der Tabelle 3 den Link zu dem aktuellen Warnhinweis der FDA ergänzen:

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm200391.htm>

⁸¹ Pirker R, et al.; Safety and efficacy of darbepoetin alpha in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer treated with platinum plus etoposide. J Clin.Oncol. 2008; 26 (14): 2342-9. PM:18467726.

⁸² Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. Oncologist. 2008; 13 Suppl 3 33-6. PM:18458123

⁸³ Möbus V, et al.; The impact of epoetin-alpha on anemia, red blood cell (RBC) transfusions, and survival in breast cancer patients (pts) treated with dose-dense sequential chemotherapy: mature results of an AGO phase III study (ETC trial). J Clin.Oncol. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Marketing Edition). Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007: 569

⁸⁴ Blohmer J-U., et al.; Results with sequential adjuvant chemoradiotherapy with vs without epoetin alfa for patients with high-risk cervical cancer: Results of a prospective, randomized, open and controlled AGO- and NCCO intergroup study. Ann Oncol. 2004; 15 Suppl 3. Abstract 477PD

3.1.4 *Ökonomische Bewertung*

(29) Einwand

Ökonomische Bewertung:

Die Kostenvergleiche innerhalb der ESA spiegeln nicht die realen Kosten, die sich aus den Wirksamkeitsunterschieden ergeben, wider. Der Kostenvergleich mit Erythrozytenkonzentraten ist unzulässig, da es sich hier um einen Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen handelt. Der vorgeschlagene Kostenvergleich läßt Erythrozytenkonzentrate als die „wirtschaftlichste“ Behandlungsoption erscheinen, obwohl diese nur in definierten Fällen medizinisch indiziert sind und die Gesamtkosten einer Transfusion nicht aufgeführt werden.

Bewertung:

Tabelle 2 des Therapiehinweises bildet die Kosten der Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe enthaltenden Fertigarzneimittel auf Basis des Apothekenabgabepreises unter Angabe der jeweiligen Dosis der Fertigarzneimittel ab (bezogen auf eine ca. 70 kg schwere Person). Die Wahl der Dosis bezieht sich auf die Angabe in der Fachinformation der Fertigarzneimittel. Diese Vorgehensweise bietet einen transparenten Kostenvergleich der Fertigarzneimittel untereinander.

Zur Behandlung der schweren symptomatischen Anämie werden auch Erythrozytenkonzentrate (EK) eingesetzt (siehe S. 14 Transfusionsrisiko des Therapiehinweises). Die Anwendung der EKs erfolgt somit in der Indikation der ESAs und stellt unter Berücksichtigung einer Nutzen-Schaden-Abwägung eine Therapieoption dar. Deshalb erfolgte die Abbildung der Produktkosten in der Kostenübersicht.

Die Kostenübersicht bildet grundsätzlich nur die Kosten der Arzneimittel ab. Die Berücksichtigung von Kosten, die durch den Einsatz des Arzneimittels (ärztliches Honorar, Labor e.c.) entstehen, ist nach § 92 Abs. 2 nicht vorgesehen.

Beschluss:

keine Änderung

S. 7, Tabelle 2:

Der Kostenvergleich innerhalb der ESA ist fragwürdig. Die Dosisempfehlung basiert auf Vergleich des Konversionsfaktors 1µg Darbepoetin alfa: 200 IE Epoetin. **Diese Dosierungsempfehlung entspricht nicht der tatsächlichen Praxis in der Onkologie. Dies belegt auch die Anpassung der Festbetrags-Vergleichsgrößen, für die Kassendaten zugrunde gelegt werden. Demnach liegt der Konversionsfaktor bei einer Vergleichsgrößenrelation von 222:50892 bei 1:229.**⁸⁵

Im laufenden Stellungnahmeverfahren zur Festbetragsgruppenbildung der Antianämika vom 25.02.2009 wurde sogar eine weitere Anpassung mit einer Vergleichsgrößenrelation von 208:61.685 (Konversionsfaktor 1:297) vorgeschlagen.^{86,87}

Dies ist ein weiterer Beleg für die Wirksamkeitsunterschiede und die daraus resultierenden Unterschiede beim Dosisbedarf innerhalb der ESA, die den Kostenvergleich im vorliegenden Entwurf relativieren. Dieser ist aufgrund der ökonomischen Fehlbeurteilung irreführend und sollte somit angepasst werden.

Siehe auch Begründung zu S. 5, 6. Absatz bis S. 6

Bewertung:

Wie in Einwand 32 dargestellt, erfolgte die Berechnung der Therapiekosten auf Basis der Dosisempfehlungen der Fachinformationen.

Die Ermittlung von Festbetrags-Vergleichsgrößen und die Abbildung der Therapiekosten nach § 92 Abs. 2 besitzen unterschiedliche Zweckbestimmungen und Ermittlungsmodi.

⁸⁵ Gemeinsamer Bundesausschuss; Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie / AMR in Anlage 2 Festbetragsgruppenbildung (Stufe 2) Anitanämika, andere vom 15. Februar 2007; BAnz 07. Mai 2007

⁸⁶ Gemeinsamer Bundesausschuss; Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie: Festbetragsgruppenbildung Anitanämika, andere Gruppe 1, in Stufe 2 vom 18. Dezember 2008; BAnz 19. Februar 2009

⁸⁷ Gemeinsamer Bundesausschuss; Stellungnahmeverfahren zur Festbetrags-gruppenbildung vom 25.02.2009, Tranche 2009-03 „Antiänämika, andere“ (Stand 13.01.2009) <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/ab/30/>

Vergleichsgrößen stellen ordnungsgewichtete Angaben dar und sind weder mit Äquipotenzen, wie sie mitunter in den Fachinformationen angegeben werden, noch mit Dosierempfehlungen gleichzusetzen. Äquipotenzen o.ä. nehmen keinen Bezug zu Verordnungen sondern setzen Wirkpotenzen in Relation und können insofern eine Hilfe bei Umstellungen von Therapien sein. Lt. Fachinformation von Aranesp® ist bei einer Umstellung der Therapie von r-HuEPO auf Aranesp® als Dosierempfehlung ein Wert von 200 zu berücksichtigen.

Beschluss:

keine Änderung

(31) Einwand

Die angegebenen Kosten eines Erythrozytenkonzentrates geben zwar die Abrechnungskosten des DRK wieder, doch wurden die Gesamtkosten für eine Transfusion verkürzt dargestellt. **Diese verursacht neben den direkten Kosten für die Konserve ungleich höhere indirekte und direkte Kosten als ESA** z.B. für Diagnose, Therapie, Technik, Labor, Verwaltung, Information und Qualitätssicherung. Kosten entstehen zudem für die Vorbereitung, Verabreichung und das Monitoring der Patienten. Unberücksichtigt bleibt auch, dass der Mangel an Blutkonserven höchst problematisch ist. Die Prognosen über die Verfügbarkeit von Blutkonserven scheinen alarmierend und es wird intensiv über Maßnahmen zur Mobilisierung von Blutspendern diskutiert.^{88,89,90}

Zudem ist der Kostenvergleich mit den Erythrozytenkonzentraten unzulässig, da es sich im vorliegenden Dokument um einen Therapiehinweis zu ESA handelt. Der vorgeschlagene Kostenvergleich lässt die Bluttransfusion als die „wirtschaftlichste“ Behandlungsoption erscheinen, obwohl diese gemäß der Fachinformation nur in bestimmten Fällen medizinisch indiziert sind. Für den **medizinisch indizierten Einsatz von Erythrozytenkonzentraten gibt es eindeutige Therapieempfehlungen, die sich in den Leitlinien der Bundesärztekammer wieder** finden. Demnach sollen EKs ausschließlich Pati-

⁸⁸ Ärztezeitung:eb; Uniklinik Bonn ruft mit Podcast zum Blutspenden auf; Ärztezeitung, 17.02.2009

⁸⁹ Ärztezeitung:sto; Demographische Entwicklung wirkt sich auf die Zahl der Blutspenden aus; Ärztezeitung, 28.01.2009

⁹⁰ Ärztezeitung:eb; Blutkonservenmangel: So kann die Spendenbereitschaft erhöht werden; Ärztezeitung, 17.02.2009

enten mit Hämoglobinkonzentrationen $< 8 - 7$ g/dl verabreicht werden. Eine Anwendung bereits bei Hb-Werten < 10 g/dl wird nicht empfohlen.⁹¹

Siehe auch Argumentation zu Punkt „Äquivalenz des therapeutischen Einsatzes“

Insofern ist der absolute Kostenvergleich zwischen ESA und Erythrozytenkonzentraten unzulässig. Wir schlagen vor, dass die Kosten für Erythrozytenkonzentraten aus der Tabelle gestrichen werden, da es sich hier um einen Therapiehinweis für ESA handelt.

Bewertung:

Die Angabe der Kosten für ein Erythrozytenkonzentrat ist gerechtfertigt, da die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in allen aktuellen Empfehlungen der Zulassungsbehörden und auch in den o. g. „Clinical Practice Guidelines“ als sinnvolle therapeutische Option zur Behandlung der Chemotherapie-induzierten Anämie genannt wird.

Im Abschnitt „Kosten“ des Therapiehinweises wird darauf hingewiesen, dass es sich in der Kostenübersicht Tabelle 2 um die Kosten der Arzneimittel handelt. Es bedarf deshalb keiner weiteren Klarstellung.

Beschluss:

keine Änderung

⁹¹ Bundesärztekammer (BÄK); Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten; 4. Auflage;
http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/2009-02-13_Gesamtdokument.pdf

3.2. Stellungnahme Roche

3.2.1 *Bewertung der therapeutischen Äquivalenz der ESAs*

Im Abschnitt „Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ wird festgestellt, dass für den therapeutischen Einsatz alle heute verfügbaren ESAs als äquivalent gelten. Dieser Meinung können wir aus folgenden Gründen nicht ausschließen:

(32) Einwand

Tabelle 1 „Indikationsübersicht von Präparaten, die zur Behandlung der Anämie onkologischer Patienten zugelassen sind“ weist Unterschiede in den zugelassenen Indikationen auf. Es ist für uns nicht nachvollziehbar, wie aus einem unterschiedlichen Zulassungsstatus Äquivalenz für den therapeutischen Einsatz abgeleitet werden kann.

Bewertung:

Wir stimmen zu, dass die für die Epoetine bzw. Darbepoetin alfa zugelassenen Indikationen zur Behandlung der Anämie onkologischer Patienten nicht identisch sind. Fachlich-inhaltlich sehen wir aber keinen Bedarf einer Änderung unserer Aussage.

siehe auch Einwand (1)

Beschluss:

keine Änderung

(33) Einwand

Für die Zulassung von Biosimilars existieren spezifische Regularien der EMEA, speziell auch für die Zulassung von rekombinantem Erythropoetin, die in Anlage 1 genannt werden. Demnach muss ein Biosimilar in Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, dem jeweiligen Referenzarzneimittel entsprechen, um eine Zulassung zu erhalten. Die verfügbaren Biosimilars vom Typ Epoetin alfa bzw. Epoetin zeta haben als Referenzsubstanz Erypo/Eporex gewählt. Daraus auf the-

therapeutische Äquivalenz z.B. Epoetin beta zu schließen, halten wir für nicht zulässig.

Bewertung:

Grundsätzlich können Arzneimittel, die nicht als Referenzarzneimittel verwendet wurden, therapeutisch gleichwertig mit Referenzarzneimittel und Biosimilars eingesetzt werden (siehe Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Biosimilars vom 09.12.2008, <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/Weitere/20081209.pdf>).

In der „Clinical Practice Guideline“ der ASH bzw. ASCO aus dem Jahr 2007 (Rizzo et al. 2008, Blood) wird auf Seite 31 unter *II. Special Commentary on the Comparative Effectiveness of Epoetine and Darbepoetine* das *2007-Update Commentary Statement* von einer therapeutischen Äquivalenz und vergleichbaren Sicherheit zwischen Epoetin alfa, Epoetin beta und Darbepoetin alfa ausgegangen.

Beschluss:

keine Änderung

(34) Einwand

Für Biosimilars muss der Antragsteller aufgrund der besonderen Zulassungsinformation und aufgrund von Unterschieden in der Glykosylierung, die sowohl die Wirksamkeit als auch die Verträglichkeit beeinflussen kann, einen Plan zum Risikomanagement vorlegen und Daten zur Sicherheit aus einer Kohorte von Patienten sammeln, die alle zugelassenen Indikationen aufweisen. Auch aus diesem Grund halten wir Biosimilars nicht für äquivalent mit einem Originalpräparat wie Epoetin beta, dessen Sicherheitsprofil bekannt ist und das solchen Anforderungen nicht unterliegt. Die unterschiedliche Erkenntnislage zur Sicherheit bedingt auch unterschiedliche Zulassungen hinsichtlich der Applikationswege.

Bewertung:

Wir stimmen nur teilweise zu. Therapeutische Äquivalenz besteht für den zugelassenen Applikationsweg.

Beschluss:

Ergänzen: Seite 5, letzter Absatz, Zeile 1: hinter „...verfügbaren ESAs..“ einfügen:
„entsprechend ihrem zugelassenen Applikationsweg“.

(35) Einwand

Die im Anhang 1 genannten systematischen Reviews und Metaanalysen entstanden vor Zulassung der Biosimilars. Ob medizinisches Erkenntnismaterial vorliegt, das absichert, dass alle heute verfügbaren ESAs als äquivalent gelten können, ist nicht nachvollziehbar.

[...]

Bewertung:

siehe Einwand (1)

Beschluss:

keine Änderung

3.2.2 Kostenberechnung

(36) Einwand

Im Abschnitt „Kosten“ erfolgt die Kostenabrechnung anhand des kostengünstigsten Präparates auf Basis des Apothekenverkaufspreises unter Einbeziehung von Importen.

- Nach unserer Ansicht ist es fehlerhaft für die Bemessung der Wirtschaftlichkeit allein auf den Apothekenverkaufspreis unter Außerachtlassung der Rabatte abzustellen. Ein Hinweis darauf, dass der Kostenvergleich ohne Berücksichtigung von Rabattverträgen erfolgt, sollte eingefügt werden.

Bewertung:

So wie der Stellungnehmer aufführt, ist im Abschnitt Kosten die Berechnungsgrundlage der Therapiekosten eindeutig dargestellt.

„Die Kostenberechnung erfolgte anhand des kostengünstigsten Präparates (Apothekenverkaufspreis) einschließlich Import.“

Rabattverträge nach § 130a Abs. 8 werden zwischen den pharmazeutischen Unternehmen und den Krankenkassen oder ihren Verbänden in der Regel bilateral abgeschlossen. Diese Verträge gelten somit nicht grundsätzlich für den gesamten GKV Bereich. Deshalb finden die Rabattverträge nach § 130a Abs. 8 keine Berücksichtigung bei der Darstellung der Therapiekosten in Therapiehinweisen.

Beschluss:

keine Änderung

(37) Einwand

Abschließend möchten wir darauf hinweisen, dass der aktuelle Stand der Fachinformation von Neorecormon Oktober 2008 ist.

Bewertung:

Der aktuelle Stand der Fachinformation wird im Rahmen der Auswertung der Stellungnahmen berücksichtigt.

Beschluss:

keine Änderung

3.3. **Stellungnahme ASORS**

Arbeitsgemeinschaft supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft

(38) Einwand

Insgesamt stört bei dem Papier, dass die erwähnte Literatur weder als Literaturverzeichnis aufgeführt wird und auch nicht wie in einer wissenschaftlichen Arbeit oder einer Abhandlung im Text adäquat zitiert wird. Dieser Mangel sollte korrigiert werden.

Bewertung:

Die zitierte Literatur wurde in den Tragenden Gründen zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens dargestellt.

Beschluss:

keine Änderung

(39) Einwand

Abschnitt „Empfehlung zur wirtschaftlichen Versorgungsweise“ (erster Spiegelstrich):

Dieser Ausschluss einer anderen Anämieursache hat nichts mit der wirtschaftlichen Ordnungsweise zu tun, sondern ist medizinisch geboten. Eine andere Art vorzugehen, ist nicht sinnvoll. Außerdem ist der Hinweis auf die Eisensubstitution inadäquat, da bekanntermaßen bei Patienten mit Tumoranämie die Eisensorption nicht ausreicht und eine intravenöse Eisensubstitution erforderlich ist. Hierzu wurden in den letzten beiden Jahren mehrere Arbeiten veröffentlicht, siehe auch meinen Beitrag in der Zeitschrift „der Onkologe“, vom Frühjahr 2009.⁹²

⁹² Link H.; Anämie bei Krebs - Diagnostik, Therapie, Transfusionen, Erythropoese stimulierende Agentien, Eisensubstitution; Onkologe 2009, 15: 129-141

Bewertung:

Der Ausschluss einer anderen Anämieursache wird in den aktuellen EORTC-Guidelines (Bokemeyer C. et al., Eur J Cancer 2007; 43: 258-270) und der „Clinical Practice Guideline“ der ASH/ASCO (Rizzo J.D. et al., Blood 2008; 111: 25-41) an erster Stelle der Empfehlungen genannt. Das frühzeitige Erkennen einer anderen Ursache für die Anämie und entsprechende therapeutische Maßnahmen stehen mit der wirtschaftlichen Verordnungsweise im Zusammenhang, da sie eine unwirtschaftliche und nicht indizierte Verabreichung von ESAs vermeiden.

Die vom Einwender zitierte, nicht-systematische Übersichtsarbeit in der Zeitschrift „Der Onkologe“ diskutiert unter der Überschrift „Eisentherapie bei Tumoranämie und Therapie mit ESA“ sowohl die orale als auch die parenterale Erythrozytensubstitution im Zusammenhang mit der Applikation von ESAs. Die Empfehlung in der aktuellen „Clinical Practice Guideline“ der ASH/ASCO zur Überwachung des Eisenstoffwechsels und der Eisensubstitution wird jedoch nicht korrekt wiedergegeben. Sie lautet: *„8. Iron monitoring and supplementation: Baseline and periodic monitoring of iron, total iron-binding capacity, transferrin saturation, or ferritin levels and instituting iron repletion when indicated may be valuable in limiting the need for epoetin, maximizing symptomatic improvement for patients, and determining the reason for failure to respond adequately to epoetin. There is inadequate evidence to specify the optimal timing, periodicity, or testing regimen for such monitoring“*.

Gleichzeitig werden in der Arbeit von Link H. die derzeit vorliegenden prospektiven klinischen Studien zur Wertigkeit einer parenteralen Eisensubstitution zusätzlich zur Behandlung mit ESAs bei Patienten mit Chemotherapie-induzierter Anämie diskutiert, ohne allerdings auf die Limitationen dieser Studien ausführlich einzugehen. Eine detaillierte Bewertung der 5 bisher als Vollpublikation vorliegenden klinischen Studien zum Stellenwert einer intravenösen Eisensubstitution bei Patienten, die wegen Chemotherapie-assoziiertes Anämie mit ESAs behandelt werden, findet sich u.a. in der „Clinical Practice Guideline“ der ASH/ASCO sowie in einer Übersichtsarbeit von Auerbach M. et al. (Am J Haematology 2008; 83: 580-588).

Eine international akzeptierte Empfehlung bzw. „Clinical Practice Guideline“ zur Eisensubstitution bei Patienten mit Chemotherapie-assoziiertes Anämie unter Behandlung mit ESAs existiert bis heute nicht.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse von 5 klinischen Studien kann davon ausgegangen werden, dass durch die parenterale Eisensubstitution das hämatologische Ansprechen im Vergleich zur oralen Eisensubstitution bzw. zu keiner Eisensubstitution verbessert wird und zumindest in einer Studie (Bastit L. et al., J Clin Oncol 2008; 26: 1611-1618) auch die Zahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate vermindert werden kann. Zu dieser Einschätzung kommt auch die aktuelle NICE Technology Appraisal Guidance 142 vom Februar 2009 (*“4.1.14: Analysis of the trials that included people receiving erythropoietin analogues and iron supplementation showed that the administration of supplemental intravenous iron resulted in a statistically significantly higher haematological response (that is, a higher proportion of people had an increase in haemoglobin concentration of 2 g/100 ml or greater, or achieved a haemoglobin concentration of 12 g/100 ml, without transfusion) and greater absolute change in haemoglobin concentration. In addition, where reported, there was a reduction in the RR for receiving blood transfusions. However, the Assessment Group noted that these effects differed in magnitude across trials. It considered the evidence was insufficient to allow a definitive conclusion that coadministration of erythropoietin analogues and supplemental intravenous iron was associated with an additional improvement in HRQoL.”*.)

Beschluss:

Der Text auf S. 4 (erster Spiegelstrich) wird wie folgt verändert:

„Vor Verordnung der ESAs müssen andere mögliche Ursachen einer Anämie (s. Abschnitt „Wirkungen“) ausgeschlossen und bei laborchemischen Hinweisen für einen Eisenmangel bzw. ~~leere Eisenspeicher im Knochenmark eine Eisensubstitution~~ Speichereisen- bzw. funktionellen Eisenmangel eine parenterale Eisensubstitution parallel zur Gabe von ESAs begonnen werden. Auch während der Behandlung mit ESAs sind die Eisenspeicher zu überprüfen und ggf. Eisen zu substituieren.“

(40) Einwand

Abschnitt „Empfehlung zur wirtschaftlichen Versorgungsweise“ (dritter Spiegelstrich):

Der Abschnitt „bei Patienten mit symptomatischer Anämie unter Chemotherapie, deren Tumorerkrankung eine gute Prognose aufweist und / oder deren Therapie

mit kurativer Zielsetzung erfolgt (z.B. adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms) sollten aufgrund der Möglichkeit einer Stimulation des Tumorwachstums oder des gehäuften Auftretens von Thromboembolien unter einer Gabe von ESAs bevorzugt EK's verabreicht werden.

Diese Aussage kann so nicht wissenschaftlich begründet werden.

Die weiter unten zitierten Studien, bei denen eine erhöhte Rate an Todesfällen und Komplikationen auftraten, waren sämtliche Patienten in der palliativen Situation bei fortgeschrittener Tumorerkrankung bzw. in der Off-Label-Situation. Die Therapiestudien mit Patienten in der Remission z.B. in der adjuvanten Situation beim Mammakarzinom oder Morbus Hodgkin belegen eindeutig, dass gerade hier kein erhöhtes Risiko der Tumorprogression besteht.

Daher sollte dieser Abschnitt aufgrund fehlender Datenlage gestrichen werden.

Bewertung:

siehe Einwand (28)

Beschluss:

keine Änderung

(41) Einwand

Abschnitt „Empfehlung zur wirtschaftlichen Versorgungsweise“

Seite 6 (zweiter Spiegelstrich): „bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen (z.B. multiples Myelom, maligne Lymphome) sollten vor der individuellen Entscheidung über die Gabe von ESAs zunächst eine Behandlung mit Chemotherapie und/oder Kortikosteroiden erfolgen um die Zahl der Tumorzellen im Knochenmark zu reduzieren“.

Diese Aussage mag pathophysiologisch zwar stimmen und könnte auch als Hypothese richtig sein. Es gibt jedoch keine Studien, die diese Aussage belegen. Im Übrigen sind die ESAs nur bei Chemotherapie zugelassen, so dass die Sinnhaftigkeit dieses Abschnittes so wie so infrage gestellt wird. Eine Off-Label-Anwendung ist nicht Gegenstand dieser Empfehlung.

Bewertung:

Hierbei handelt es sich nicht um eine "Off-label-Anwendung" von ESAs. Das Vorgehen entspricht den aktuellen Empfehlungen der ASH/ASCO (Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. Rizzo J.D. et al., Blood 2008; 111: 25-41).

Die Empfehlung im Therapiehinweis zielt darauf ab, dass im Verlauf der Chemotherapie zunächst der Effekt im Hinblick auf die Tumoranämie abgewartet werden sollte.

Beschluss:

keine Änderung

(42) Einwand

Der Hinweis auf die Kosten der verschiedenen Präparate und auch der Hinweis auf die Erythrozytenkonzentrate ist nicht adäquat, da sich die Preise permanent ändern und außerdem Erythrozytenkonzentrate hier nicht Gegenstand der Betrachtung sind.

Bewertung:

Die Angabe des Apothekenabgabepreises der Präparate in einem Therapiehinweis erfolgt nach § 92 Abs. 2 SGB V.

Die Angaben der Kosten der Präparate erfolgt unter Nennung des Datums des Preisstandes. Dieses Vorgehen gewährleistet die Nachvollziehbarkeit der Kostenberechnung.

Berücksichtigung der Erythrozytenkonzentrate: siehe Einwand (29)

Beschluss:

keine Änderung

(43) Einwand

Abschnitt „Wirkungen“ (Seite 8):

Der Abschnitt über die angebliche Stimulation von Tumorzelllinien und primären Tumorgewebe.

Dieser Abschnitt ist wissenschaftlich nicht haltbar. Die Antikörperreaktion die zum Nachweis von Erythropoetin und –Rezeptoren auf Tumorzellen verwendet wurde, ist auch dann positiv, wenn Zellen untersucht werden, in denen das Gen des Erythropoetinrezeptors fehlt. Das bedeutet, dass andere Strukturen als der Erythropoetinrezeptor nachgewiesen wurden. Solche fragwürdigen Untersuchungen sollten nicht als Beleg herangezogen werden, dass die ESAs angeblich die Tumorzellen zum Wachstum anregen.

Bewertung:

siehe Einwand (28)

Beschluss:

keine Änderung

(44) Einwand

Abschnitt „Wirksamkeit“ (Seite 10):

Sicherlich haben nicht alle Studien den Einfluss auf die Lebensqualität untersucht und anfänglich wurde ein Anstieg des Hb-Wertes mit einem Anstieg der Lebensqualität gleich gesetzt.

Es gibt jedoch sehr viele Studien, die durchaus einen positiven Effekt auf die Lebensqualität belegen.

Dementsprechend wurden auch die EORTC-Leitlinien abgefasst. Das bedeutet, die Indikation zur Therapie mit ESAs ist nur gegeben bei Anämie mit Anämiesymptomen. Diese Aussage bezieht sich gerade auf diesen Punkt, dass mit ESAs-Therapie die Lebensqualität verbessert werden kann.⁹³

⁹³ Matti S. et al.; September 2007 Update on EORTC Guidelines and Anemia Management with Erythropoiesis-Stimulating Agents; The Oncologist 2008; 13 (suppl 3): 33-36

Bewertung:

siehe Einwand (7)

Beschluss:

keine Änderung

(45) Einwand

Abschnitt „Wirksamkeit“ (Seite 11/12 Transfusionsrisiko):

Seite 11 unten und 12 oben Erythrozytentransfusion

Es ist nicht adäquat, hier die Erythrozytentransfusion als Therapie der ersten Wahl darzustellen, ohne die dabei gleichzeitig bestehenden Risiken der Erythrozytentransfusionen zu erwähnen.

Im Übrigen schreibt die Bundesärztekammer, in ihren jüngst publizierten Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten unter dem Abschnitt Erythrozytenkonzentrate 1.5.1.1 – Allgemeine Grundsätze:

„Die Gabe von EK ist angezeigt, wenn Patienten ohne Transfusion durch eine anämische Hypoxie aller Voraussicht nach einen gesundheitlichen Schaden erleiden würden und eine andere, zumindest gleichwertige Therapie nicht möglich ist. Eine restriktive Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion vermindert die Exposition mit Fremdblut und geht bei den meisten Patientengruppen nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher“.

Bei Patienten in der palliativen Situation mit einer limitierten Lebenserwartung mögen die Aspekte der Langzeitfolgen und weiteren Risiken der Transfusion nicht relevant sein. Anders jedoch bei Patienten in der kurativen Situation, wie zum Beispiel bei Mammakarzinom, Lymphomen und anderen. Gerade bei diesen Patienten würden diese Transfusionsrisiken durchaus eine Rolle spielen. Insofern sollte hier die ärztliche Entscheidung und die Entscheidung des Patienten Vorrang haben und keinesfalls in einer Stellungnahme eine der beiden Therapieformen herausgehoben werden.

Bewertung:

siehe Einwand (5)

Beschluss:

keine Änderung

(46) Einwand

Abschnitt „Wirksamkeit“ (Seite 12 Tumoransprechen):

Keine Studie hatte zum Ziel, das Tumoransprechen zu beurteilen, da dies auch nicht im Geringsten zu erwarten wäre.

Bewertung:

siehe Einwand (22)

Beschluss:

keine Änderung

(47) Einwand

Abschnitt „Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen“ (Seite 14):

Seite 14 der Kommentar zum Abschnitt Erythropoetinrezeptor wurde bereits gegeben mit der Metaanalyse bei 51 Phase 3-Studien.

Diese Metaanalyse ist mit einem sehr hohen Anspruch gestartet, leider hat sie versäumt, tatsächlich qualitativ gute Studien separat zu analysieren. Es wurde hier der Fehler begangen, sämtliche z.T. miserablen Studien, Studien mit off-Label Anwendung etc. gemeinsam auszuwerten. Dementsprechend sind Ergebnisse nicht brauchbar. Dennoch konnte gezeigt werden, dass bei Chemotherapie-Patienten das Letalitäts-Risiko nicht signifikant höher ist.

Die zitierten Zahlen mit dem erhöhten Sterberisiko bei allen Tumorkranken beziehen auch die Patienten mit ein, die keine Chemotherapie erhalten hatten. In der vorliegenden Stellungnahme geht es jedoch ausschließlich um Patienten mit Anämie nach Chemotherapie. Insofern sollte, wenn überhaupt diese kritikwürdige Studie herangezogen wird, diese auch korrekt zitiert werden.

Insgesamt möchten wir anregen, die sehr intensiv diskutierten Veränderungen der Erythropoetinzulassung der EMEA zu verwenden, den Text des gemeinsamen Bundesausschusses zu überarbeiten und die aktuelle Literatur adäquat zu verwenden.

Weitere Details können auch den beigefügten Texten entnommen werden.

Bewertung:

siehe Einwand (21)

Beschluss:

siehe Einwand (21)

3.4. Stellungnahme Dr. Steinmetz

(48) Einwand

In ihrer Gesamtheit werden die Therapiehinweise zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen wesentlich eher akzeptiert und ihre zu Recht erwünschte Wirksamkeit entfalten, wenn die derzeit geführte wissenschaftliche Diskussion vollständiger wiedergegeben wird.

In den vorliegenden Entwurf vom 19.02.2009 werden vorwiegend diskussionswürdige negative Arbeiten zu ESF zitiert, sodass eher der Eindruck entsteht, hier würde ein politischer Entschluss und kein wissenschaftlich, medizinisch begründeter Beschluss gefasst.

Bewertung:

Der Therapiehinweis basiert auf aktuellen Metaanalysen bzw. systematischen Übersichtsarbeiten, Cochrane Reviews, international akzeptierten „Clinical Practice Guidelines“ (z. B. der ASH/ASCO), RCT und den in den Warnhinweisen der FDA und EMA ausgesprochenen Empfehlungen für die Verordnung von ESAs bei Tumorpatienten mit Chemotherapie-induzierter Anämie (siehe Literaturanhang des Therapiehinweises). Die vom Einwänder vermutete selektive Darstellung der *„diskussionswürdigen negativen Arbeiten zu ESF“* liegt somit nicht vor!

Beschluss:

Keine Änderung

(49) Einwand

Zu Seite 5, Absatz 1:

Auch bei Patienten mit Guter Prognose bzw. kurativer Chemotherapie, liegt bis heute keine Studie vor, die einen Hinweis auf eine Stimulation des Tumorstwachstums gibt. Im Gegenteil haben die bisher vorliegenden Zwischenanalysen aus Studien bei Patientinnen mit Mammakarzinom unter adjuvanter Chemotherapie kein Signal für eine erhöhte Rezidivrate ergeben und auch in der sogenannten negativen ESF Studie bei Patienten mit Metastasiertem Mammakarzinom (BEST, **Leyland-Jones** 2005) haben sorgfältige Analysen keinen Zusammenhang der gering erhöhten Mortalität mit einem Tumorprogress aufzeigen können.

Die Hinweise auf eine mögliche Stimulation des Tumorwachstums basieren nur auf Vermutungen und dem Nachweis von Rezeptoren deren funktionelle Bedeutung fragwürdig ist.

Es liegen jedenfalls keine Daten vor, die eine Warnung vor dem Einsatz von ESAs bei Patienten mit guter Prognose rechtfertigen würden. Die in diesem Zusammenhang abgegebene Empfehlung, bevorzugt EKs zu verabreichen, ist sehr problematisch weil es hierzu keine Studien gibt, die die Unbedenklichkeit von EKs für diese Frage nachweisen und es im Gegenteil relativ viele Hinweise für eine immunologisch, zumindest nicht unbedenkliche Wirksamkeit von Bluttransfusionen bei Tumorkranken gibt.

Bewertung:

Die aktuelle Metaanalyse von Bohlius J. et al., auf deren Ergebnisse wir in dem Kommentar zu Einwand 21 ausführlich eingegangen sind, basiert auf der Auswertung von individuellen Ergebnissen zu 13.933 Patienten, von denen im Rahmen randomisierter, kontrollierter Studien 7.634 mit ESAs behandelt wurden. Primäre Endpunkte dieser Metaanalyse waren Letalität während der aktiven Studienphase (Zeitraum von Randomisierung bis 28 Tage nach Beendigung der Studie) und Gesamtüberleben aller Patienten unter Chemotherapie. Erhöhte Letalität und Verschlechterung des Gesamtüberlebens unter bzw. nach Gabe von ESAs waren in randomisierten kontrollierten Studien mit guter methodischer Qualität eher deutlicher, und es fand sich keine eindeutige Korrelation zwischen Behandlung mit ESAs, Hämoglobin-Wert bei Studienbeginn, Hämoglobin-Zielwert und Letalität. Auffällig war jedoch, dass Patienten mit niedrigen Hämatokrit-Werten ($< 0,235$) bei Studienbeginn, die mit ESA behandelt wurden, ein höheres Letalitätsrisiko hatten als andere Subgruppen. Dies wurde von den Autoren der Metaanalyse als Hinweis darauf interpretiert, dass niedrige Hämatokrit-Werte als Marker einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung und erhöhter Anfälligkeit gegenüber den negativen Effekten der ESAs gelten könnten. Vor dem Hintergrund dieser aktuellen Metaanalyse, der aktuellen „Drug safety communication“ der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) vom 16.02.2010 (vgl. Bewertung zu Einwand 28) und der aktuellen „clinical practice guideline“ der ASH/ASCO (Rizzo J.D. et al., Blood 2008; 111: 25-41) ist die Empfehlung auf S. 5 des Therapiehinweises (erster Spiegelstrich) gerechtfertigt. Die aktuelle „Drug safety communication“ der FDA empfiehlt ausdrücklich: „ESAs are not indicated for patients receiving myelosuppressive therapy when the anticipated outcome is cure“.

Im Therapiehinweis wird unter der Überschrift "Wirkungen" (S. 8, 3. Absatz) die Rolle von EPO als pleiotropes Zytokin und die Expression von EPO bzw. EPO-Rezeptoren in Tumorzelllinien, aber auch in primärem Tumorgewebe von Patienten erwähnt. Gleichzeitig wird darauf hingewiesen, dass „die pathophysiologische Bedeutung dieser Befunde für eine Stimulation des Tumorwachstums, z. B. durch direkte Wirkungen von EPO bzw. ESAs auf Tumorzellen oder indirekt über eine Induktion der Neoangiogenese in Tumoren, jedoch noch unklar ist“. Diese Aussagen werden durch Übersichtsarbeiten zu den biologischen Wirkungen von Erythropoetin bzw. der ESAs auf nicht-hämatopoetische Gewebe (z. B. Hardee M.E. et al.: Clin Cancer Res 2006; 12: 332-339; bzw. Arcasoy M.O. Br. J. Haematology 2008; 141: 14-31) unterstützt. In der „Clinical Practice Guideline“ der ASH/ASCO wird deshalb auch unter den „Research priorities“ gefordert: „Increase effort, using both basic laboratory and clinical research, to understand the functional impact and clinical consequences of exposing tumors with erythropoetin receptors to exogenous ESAs“. In keiner der in die Metaanalyse von Bohlius J. et al. eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien wurde der EPO-Rezeptor-Status analysiert! Sichere Aussagen zur funktionellen Bedeutung und der klinischen Relevanz der Expression von EPO-Rezeptoren auf Tumorzellen erfordern deshalb weitere Studien und sind derzeit nicht möglich.

In den aktuellen Hinweisen der FDA, EMA und des BfArM zur Verordnung von ESA bei Tumorpatienten mit Chemotherapie-assoziierten Anämie wird ausdrücklich die Transfusion von Erythrozyten-Konzentraten bei Patienten mit symptomatischer Anämie unter Chemotherapie, deren Tumorerkrankung eine gute Prognose aufweist, empfohlen (siehe auch Einwand 10)

http://www.bfarm.de/clin_012/nn_421158/sid_15AF81B554126D706BC11CF8715379FD/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2008/epo.html;
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm200391.htm>;
<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/press/pr/33396308en.pdf>).

Auch in der „Clinical Practice Guideline“ der ASH/ASCO wird die Transfusion von Erythrozyten-Konzentraten bei Patienten mit Chemotherapie-assoziierten Anämie als Option – abhängig vom Schweregrad der Anämie und den klinischen Begleitumständen – empfohlen. Aussagekräftige klinische Studien, die die Unbedenklichkeit von Erythrozyten-Konzentraten bei Patienten mit Chemotherapie-assoziierten Anämie in Frage stellen, werden im Einwand nicht genannt.

Beschluss:

keine Änderung

(50) Einwand

Zu Seite 5, Absatz 3:

Eine pauschale Warnung für alle Patienten, dass es zu den bekannten Risiken von ESAs gehören würde, das Tumorwachstum zu stimulieren und das krankheitsfreie bzw. Gesamtüberleben zu verkürzen, ist in keiner Weise gerechtfertigt. Diese Warnung ist allenfalls bei nicht bestimmungsgemäßigem Gebrauch der Medikamente angebracht. In mehreren Publikationen konnte gezeigt werden, dass Erythropoese-stimulierende Faktoren, ohne die Gefahr der Tumorstimulation oder Verkürzung des Gesamtüberlebens eingesetzt werden können, wenn die Zulassungsindikationen und Leitlinien der Fachgesellschaften berücksichtigt werden (siehe dazu auch Seite 6, Absatz 2).

In diesem Zusammenhang möchten wir auch darauf hinweisen, dass der Einsatz von ESAs in der onkologischen Regelversorgung bereits von den Warnhinweisen durch die FDA und die EMEA wesentlich zurückhaltender erfolge, als dies in den publizierten Studien der Fall war, in denen es immer darauf ankam einen hohen Hb-Wert zu erreichen.

Bereits in den Jahren 2004-2005 wurde die Behandlung im Durchschnitt bei einem Hb-Wert von 9,4 g/dl begonnen und bei den meisten Patienten beendet bevor ein Hb-Wert von 13 g/dl erreicht war. Dies könnte auch die relativ geringe Nebenwirkungsrate der ESAs in der Routinebehandlung erklären

(siehe dazu „Hemoglobin Levels that Trigger ESA Treatment Decisions: Results from the German Cancer Anemia Registry (CAR)“ **Steinmetz et al**, Current Medical Research and Opinion, Vol. 24, No. 10, 2008, Seite 2751-2756).

Bewertung:

siehe Einwand (28) und (49)

Die Aussage zu der relativ „geringen Nebenwirkungsrate der ESAs in der Routinebehandlung“, die „im Durchschnitt bei einem Hb-Wert von 9,4 g/dl begonnen und bei den meisten Patienten beendet wurde, bevor ein Hb-Wert von 13 g/dl erreicht war“ basiert offensichtlich auf Registerdaten, deren klinische Aussage-

kraft eher gering ist. Im Widerspruch zu diesem Einwand stehen die Ergebnisse der Metaanalyse von Bohlius J. et al. (s. Einwand [49]), die zeigen konnten, dass insbesondere Patienten mit niedrigen Hämatokrit-Werten vor Beginn der Therapie mit ESAs eine erhöhte Letalität aufwiesen im Vergleich zu anderen Subgruppen.

Beschluss:

keine Änderung

(51) Einwand

Seite 6/7, Kostenübersicht:

Die Angaben zu den Kosten von Erythrozytenkonzentraten sind unseriös und sollten in Therapieempfehlungen für Erythropoetische Wachstumsfaktoren keine Rolle spielen. Auch wenn die direkten Kosten für einen Beutel eines Erythrozytenkonzentrates mit 90,00 € zutreffen mögen, so sind die wirklichen Kosten für eine Bluttransfusion um ein vielfaches höher und können derzeit für Deutschland nicht genau beziffert werden.

Zu den direkten Kosten für einen Beutel Blut müssen selbstverständlich die Kosten für die Bluttransfusion selber sowie die Fülle von serologischen Laboruntersuchungen und die Folgekosten durch Komplikationen mit eingerechnet werden.

Bewertung:

siehe Einwand (31)

Beschluss:

siehe Einwand (31)

(52) Einwand

Wie bei den oben beschriebenen Kosten so wird an mehreren Stellen des vorliegenden Entwurfes suggeriert, eine Bluttransfusion sei eine sichere und kostengünstigere Behandlungsmöglichkeit für Tumorpatienten. Diesem Eindruck muss

vehement widersprochen werden. Es liegen für die Gabe von Bluttransfusionen keinerlei vergleichbare Sicherheitsuntersuchungen vor, wie sie mittlerweile für Erythropoetische Wachstumsfaktoren verfügbar sind.

Die Bedenken über einen negativen Effekt durch Transfusionen bei Tumorpatienten sind wesentlich größer als für die Gabe von erythropoetischen Wachstumsfaktoren und es existieren Leit- und Richtlinien der Deutschen Ärzteschaft die ausdrücklich formulieren, dass Bluttransfusionen erst dann eingesetzt werden sollen, wenn keine andere, möglicherweise kausale Therapie der Anämie in Frage kommt.

Sich in ihrem Tenor widersprechende Richtlinien sollten vermieden werden.

Bewertung:

In den Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten sind die obengenannten Einwände so nicht zu finden. Der Wortlaut ist dort wie folgt: *„Patienten mit einer chronischen Anämie infolge primärer oder sekundärer Knochenmarkinsuffizienz sollten grundsätzlich so wenig wie möglich transfundiert werden, insbesondere wenn eine spätere Knochenmark-/Stammzelltransplantation infrage kommt (s. 1.5.2 und 1.5.5). Bei schweren chronischen Erkrankungen und bei Patienten mit malignen Erkrankungen und Chemotherapie vermindert die Gabe von Erythropoetin den Transfusionsbedarf. Nach derzeitigem Kenntnisstand kann Erythropoetin bei Patienten mit malignen Erkrankungen negative Wirkungen zeigen, daher sollte die Anwendung auf Patienten unter Chemotherapie beschränkt bleiben. Die Häufigkeit der Gaben und Dosierung richten sich nach der Ursache und der Schwere der Anämie.“*

Eine Bevorzugung der Transfusion vor der Gabe von Erythropoetin zur Behandlung der Symptome der Anämie bei Tumorpatienten geht hervor aus: Doc. Ref. EMEA/CHMP/333962/2008. Die Schlussfolgerung aus Beratungen mit Experten ist dort zusammengefasst: *“Based on the group’s recommendation, the Committee agreed that the product information for all epoetins that are authorised for use in cancer patients should be updated to include a warning that transfusion should be the preferred method for correcting anaemia in cancer patients, especially those with a long life expectancy.”*

An dieser Stelle sei noch einmal auf die aktuellen Warnhinweise der FDA zum Einsatz von Erythropoetinen bei Tumoranämie hingewiesen (FDA: Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs): Procrit, Epogen and Aranesp: <http://www.fda.gov/>

[Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200297.htm](https://www.fda.gov/oc/ohrt/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200297.htm). FDA Drug Safety Communication, 16 February 2010).

Beschluss:

keine Änderung

(53) Einwand

Zu Seite 13, Absatz 1, Lebensqualität:

Es ist formal richtig, dass eine Steigerung der Lebensqualität durch den Einsatz von ESAs in den bisher vorliegenden Studien nicht eindeutig bewiesen werden konnte. Dieselbe Aussage aber trifft formal für alle anderen Bereiche der Medizin, Medikamente und Therapieverfahren ebenfalls zu, weil aus methodischen Gründen der Messung der Lebensqualität in Studien Grenzen gesetzt sind. Im Gegensatz zu den negativen Wirkungen oder vermuteten negativen Wirkungen der Erythropoese stimulierenden Faktor, die aufgrund ihrer Seltenheit in der klinischen Routineanwendung nicht als Problem wahrgenommen werden können, ist die Steigerung der Lebensqualität jedoch eine klinische Realität, die jeder Arzt, der Erfahrung bei der Behandlung einer Anämie hat, bestätigen kann.

Bewertung:

siehe Einwand (7)

Beschluss:

keine Änderung