

■ Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung [1755 A]
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, 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. 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 Eigenblutspendeprogramm | + | + | | | | |
| Prävention Frühgeb.-Anämie | | | | + | | |
| | Epoetin alfa | | Epoetin zeta | Epoetin beta | Epoetin theta | Darbepoetin 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-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 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 Eisenspeicher- 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 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.
- 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 Vermeidung 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 Lauertaxe: 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 10 000 I.E./ml | 150 I.E./kg KG 3 x/Woche ³⁾ | 133,06 | 399,18 | 3 193,40 |
| | Epex® 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 | 2 446,12 |
| | Binocrit® 10 000 I.E./1 ml ²⁾ | | 101,92 | 305,77 | 2 446,12 |
| | Epoetin alfa Hexal® 10 000 I.E./1 ml ²⁾ | | 101,92 | 305,77 | 2 446,12 |
| Epoetin zeta | Silapo® 10 000 I.E./1,0 ml ²⁾ | 150 I.E./kg KG 3 x/Woche ³⁾ | 101,92 | 305,77 | 2 446,12 |
| | Retacrit® 10 000 I.E./1,0 ml ²⁾ | | 101,92 | 305,77 | 2 446,12 |
| Epoetin beta | NeoRecormon® 30 000 I.E. | 30 000 I.E./Woche ⁴⁾ | 363,83 | 363,83 | 2 910,64 |
| Epoetin theta | Biopoin® 20 000 I.E./ml ²⁾ | 20 000 I.E./Woche ⁷⁾ | 211,97 | 211,97 | 1 695,73 |
| | Eporatio® 20 000 I.E./ml ²⁾ | | 211,97 | 211,97 | 1 695,76 |
| Darbepoetin alfa | Aranesp® 150 µg | 2,25 µg/kg KG/ Woche ³⁾ | 450,32 | 450,32 | 3 602,56 |
| 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. 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 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-mangel, 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 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) 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 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/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) 5)} | 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 loko- regional progressions- freies 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/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