

## Verordnung aktuell

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns

Stand: 25. Oktober 2010

[Verordnungsberatung@kvb.de](mailto:Verordnungsberatung@kvb.de)  
[www.kvb.de/Praxis/Verordnungen](http://www.kvb.de/Praxis/Verordnungen)

### ■ Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage IV Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen



Arzneimittel

Foto: iStockphoto.com

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschloss die Ergänzung der Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie um den Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen. Der Beschluss ist am 20. Oktober 2010 in Kraft getreten. Den kompletten Beschluss finden Sie [hier](#).

### 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, Epoetin theta sowie Darbepoetin alfa sind zugelassen zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei erwachsenen Tumorpatienten mit nicht-myeloischen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten.

In [Tabelle 1](#) (siehe Seite 4) finden Sie eine Indikationsübersicht von Präparaten, die zur Behandlung der Anämie onkologischer Patienten zugelassen sind.

Nicht dargestellt an dieser Stelle:

- symptomat. Anämie bei chron. Niereninsuffizienz
- Steigerung der autologen Blutgewinnung
- Reduktion an Fremdblut
- Prävention der Frühgeborenenanämie

### Empfehlung zur wirtschaftlicher Verordnungweise

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 (Hb)-Wertes  $\geq 2$  g/dl) verbessern und

Verordnung aktuell – Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen

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 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 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 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 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  $\leq 10$  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  $\geq 13$  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 multiplen Myelom) ist eine besonders kritische Nutzen-Risiko-Abwägung der Verordnung von ESAs erforderlich.
- Spätestens vier Wochen nach Beendigung der Chemotherapie sollte die Behandlung mit ESAs abgesetzt werden.

### **Kosten**

Die in der nachfolgenden [Kostentabelle](#) (siehe Seite 5) angegebene Dosierung bezieht sich auf die Anfangsdosis gemäß Fachinformation. Die Kostenberechnung erfolgte anhand des kostengünstigsten Präparates (Apothekenverkaufspreis) einschließlich Import.

Hilfe erhalten Sie auch von unserem **Service-Telefon Verordnung unter 0 18 05 / 90 92 90 – 30**  
0,14 € /Min. aus dem dt. Festnetz, Mobilfunk max. 0,42 € / Min.

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

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

**Tabelle 2: Kostenübersicht** (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2010)

Wirkstoff	Präparat (Injektionslösung in Fertigspritze)	Dosis	Kosten/Einzeldosis in € <sup>1</sup>	Kosten/Woche in € <sup>1</sup>	Kosten für acht Wochen in € <sup>1</sup>
<b>Epoetin alfa</b>	Erypo <sup>®</sup> FS 10.000 I. E./ml	150 I. E/kg KG; 3x/Woche <sup>3</sup>	133,06	399,18	3.193,40
	Eporex <sup>®</sup> FS 10.000 I. E./ml		130,55	391,65	3.133,16
	Abseamed <sup>®</sup> 10.000 I. E./1 ml <sup>2</sup>		101,92	305,77	2.446,12
	Binocrit <sup>®</sup> 10.000 I. E./1 ml <sup>2</sup>		101,92	305,77	2.446,12
	Epoetin alfa Hexal <sup>®</sup> 10.000 I. E./1 ml <sup>2</sup>		101,92	305,77	2.446,12
<b>Epoetin zeta</b>	Silapo <sup>®</sup> 10.000 I. E./1 ml <sup>2</sup>	150 I. E./kg KG; 3x/Woche <sup>3</sup>	101,92	305,77	2.446,12
	Retacrit <sup>®</sup> 10.000 I. E./1 ml <sup>2</sup>		101,92	305,77	2.446,12
<b>Epoetin beta</b>	NeoRecormon <sup>®</sup> 30.000 I. E.	30.000 I. E./Woche <sup>4</sup>	363,83	363,83	2.910,64
<b>Epoetin theta</b>	Biopoin <sup>®</sup> 20.000 I. E./ml <sup>2</sup>	20.000 I. E./Woche <sup>7</sup>	211,97	211,97	1.695,73
	Eporatio <sup>®</sup> 20.000 I. E./ml <sup>2</sup>		211,97	211,97	1.695,76
<b>Darbepoetin alfa</b>	Aranesp <sup>®</sup> 150 µg	2,25 µg/kg KG/Woche <sup>5</sup>	450,32	450,32	3.602,56
<b>Erythrozytenkonzentrat</b>					
<b>Erythrozytenkonzentrat</b>		<b>225 – 375 ml/ Beutel<sup>6</sup></b>	<b>ca. 90 €/Beutel<sup>6</sup></b>		

<sup>1</sup> Kostenberechnung für eine ca. 70 kg schwere Person

<sup>2</sup> Biosimilar

<sup>3</sup> alternative Dosierung: 450 I. E./kg einmal pro Woche

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

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

<sup>6</sup> Angaben: DRK, Blutspendedienst Deutschland, 22. Oktober 2008

<sup>7</sup> empfohlene Anfangsdosis, unabhängig vom Körpergewicht einmal pro Woche