

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

**Anlage IV**

**Therapiehinweis zu  
Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen**  
(zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie)

Vom 23. Juni 2011

**Inhaltsverzeichnis**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b>	<b>3</b>
<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlagen</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	<b>3</b>
2.1.	Würdigung der Stellungnahmen	5
<b>3.</b>	<b>Verfahrensablauf</b>	<b>8</b>
<b>4.</b>	<b>Beschluss</b>	<b>9</b>
<b>5.</b>	<b>Anhang</b>	<b>22</b>
5.1	Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V	22
5.2	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	23
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b>	<b>28</b>
1.	Bewertungsgrundlagen	28
2.	Bewertungsentscheidung und Umsetzung	35

<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b>	<b>49</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	52
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	107
3.	Auswertung der Stellungnahmen	108

## **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 zu den Therapiekosten und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können in den Richtlinien nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; § 92 Absatz 2 die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz SGB V gelten entsprechend.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

In den Sitzungen am 20. September 2007 und 11. Oktober 2007 hat der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über die Erstellung eines Therapiehinweises zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie beraten. Der Unterausschuss kam zu dem Ergebnis, dass eine Beauftragung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Erstellung eines Gutachtens als Grundlage für die Erstellung eines Therapiehinweises zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie erfolgen soll. Die AkdÄ erhielt mit Schreiben vom 25. Oktober 2007 den entsprechenden Auftrag.

In den Sitzungen des Unterausschusses Arzneimittel am 6. Oktober 2009 und 11. März 2010 informierte der Gutachter der AkdÄ die Mitglieder des Unterausschusses über den Stand des Gutachtens zur Erstellung eines Therapiehinweises. In einem fachlichen Diskurs wurden von den Sitzungsteilnehmern Fragen gestellt, sowie Anmerkungen zu Textabschnitten gegeben.

Die AkdÄ übermittelte der Geschäftsstelle des G-BA am 25. März 2010 die finale Fassung des Gutachtens zur Erstellung eines Therapiehinweises zu „Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen bei der Behandlung der symptomatischen renalen Anämie“. Dieses Gutachten der AKdÄ lag dem Unterausschuss am 6. April 2010 zur Beratung vor.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ übernahm das vorgelegte Gutachten als Therapiehinweis unter Berücksichtigung folgender Änderung: Es wurde eine Präzisierung des Begriffs Letalität zu Mortalität unter Bezugnahme auf die Originalliteratur vorgenommen.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in der Sitzung am 6. April 2010 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die Anlage IV nach § 17, Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie wird um den Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie gemäß Anlage ergänzt.

Nach Auswertung der Stellungnahmen wurde der Entwurf des Therapiehinweises zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 10. Mai 2011 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-stimulierenden Wirkstoffen zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie aus.

## 2.1. Würdigung der Stellungnahmen

Nach Auswertung der Stellungnahmen ergaben sich folgende Änderungen zum Stellungnahmeentwurf des Therapiehinweises zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie:

Ehemalige Formulierung	Neue Formulierung
Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise	
S. 3, Abs. 2, Satz 1:  [...]gelten heute alle verfügbaren ESAs als äquivalent.	S. 3, Abs. 2, Satz 1:  [...]gelten heute alle verfügbaren ESAs als <u>vergleichbar</u> .
S. 4, Abs. 2, 2. Spiegelstrich, Satz 2:  [...]von ESAs (erhöhtes Mortalitätsrisiko, thromboembolische Komplikationen,[...]	S. 4, Abs. 2, 2. Spiegelstrich, Satz 2:  [...]von ESAs (erhöhtes Mortalitätsrisiko <u>bei Patienten mit zu hohen Hb-Werten</u> , thromboembolische Komplikationen,[...]
S. 4 Abs. 2., 4. Spiegelstrich:  Die Behandlung der symptomatischen renalen Anämie sollte bei Hämoglobin-Werten < 10,0 g/dl erwogen und bei Werten < 9 g/dl begonnen werden,[...]	S. 4 Abs. 2., 4. Spiegelstrich:  Die Behandlung der symptomatischen renalen Anämie sollte <u>abhängig von der individuellen klinischen Symptomatik ab Hämoglobin-Werten <math>\leq</math> 10 g/dl</u> erwogen werden,[...]
Kosten (Tabelle 2: Kostenübersicht)	
Fußnote 3: „Kostenberechnung für eine ca. 70 kg schwere Person	Fußnote 3: „Kostenberechnung für eine 70 kg schwere Person
Preisdarstellung von Aranesp 30µg	Preisdarstellung von Aranesp 40µg
	Ergänzung der Tabelle um die Kostenangabe von Eporatio® und die Streichung der Fußnote 12

	Streichen der Spalte „Kosten pro Jahr“
	Ergänzen einer Fußnote: Darstellung des maximalen Zeitraums der Anfangsdosis kann unterschritten werden.
<b>Wirksamkeit</b>	
<p>S. 9 Abs. Beginn der Dialysepflicht</p> <p>In der CREATE-Studie wurden signifikant mehr Patienten in der Gruppe mit hohem Hämoglobinzielwert als in der Gruppe mit niedrigem Hämoglobinzielwert dialysepflichtig (127 vs. 111, p = 0,03). In der CHOIR-Studie war ebenso wie in der TREAT-Studie kein signifikanter Unterschied bezüglich der Einleitung eines Nierenersatzverfahrens nachweisbar.</p>	<p>S. 9 Abs. Beginn der Dialysepflicht</p> <p>In der CREATE-Studie (<u>Hb-Zielwerte 10,5-11,5 vs. 13,0-15,0 g/dl</u>) wurden signifikant mehr Patienten in der Gruppe mit hohem Hämoglobinzielwert als in der Gruppe mit niedrigem Hämoglobinzielwert dialysepflichtig (127 vs. 111, p = 0,03). In der CHOIR-Studie (<u>Hb-Zielwerte 11,3 vs. 13,5 g/dl</u>) war ebenso wie in der TREAT-Studie (<u>Zielwerte &gt; 9 g/dl vs. 13,0 g/dl</u>) kein signifikanter Unterschied bezüglich der Einleitung eines Nierenersatzverfahrens nachweisbar.</p>
<p>S. 9 Abs. 3 (Fortsetzung S. 10)</p> <p>[...]zeigt nur eine moderate, klinisch nicht relevante Verbesserung bezüglich der Verringerung von Fatigue-Symptomen.</p>	<p>S. 9 Abs. 3 (Fortsetzung S. 10)</p> <p>[...]zeigt nur eine moderate, klinisch <u>fragliche</u> Verbesserung bezüglich der Verringerung von Fatigue-Symptomen.</p>
<b>weitere Änderungen</b>	
<p>Folgende Bezeichnung wurde im gesamten Therapiehinweis geändert: pegyliertes Epoetin beta</p>	<p>Änderung in: Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta</p>

	Ergänzung im Therapiehinweis: subkutane Applikation der Epoetin zeta-haltigen Präparate Retacrit und Silapo
	Anpassung der Nummerierung der Fußnoten in Tabelle 2: Kostenübersicht.
	Anpassung der Aussagen im Therapiehinweis bezüglich den aktuell verfügbaren biosimilaren Präparaten.

### 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“	06.10.2009 11.03.2010	Information des Gutachters über den Stand der Erstellung des Gutachtens
Sitzung UA „Arzneimittel“	06.04.2010	Beratung des Gutachtens und Konsentierung eines Therapiehinweises zur Einleitung des Stellennahmeverfahrens
Sitzung UA „Arzneimittel“	10.05.2011	Konsentierung des Therapiehinweises
Sitzung des Plenums	23.06.2011	Beschluss zur Ergänzung der Anlage IV der AM-RL

Berlin, den 23. Juni 2011

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 renalen Anämie)

Vom 23. Juni 2011

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 23. Juni 2011 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 21. Juli 2011 (BAnz S. 3165), wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage IV zu § 17, Abschnitt H der AM-RL wird nach dem Therapiehinweis „Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten)“ der folgende Therapiehinweis eingefügt:

Wirkstoff: Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe  
(zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie)

**Beschluss vom: 23. Juni 2011**

**In Kraft getreten am: 22.09.2011**

**BAnz. 2011, Nr. 143 vom 21.09.2011, S. 3313**

#### **☒ Zugelassene Anwendungsgebiete**

Alle Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe (Erythropoiesis Stimulating Agents, ESAs) sind in Deutschland zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz zugelassen. Arzneimittel, die Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta, Epoetin zeta, Darbepoetin alfa oder Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta enthalten, sind bei Patienten mit renaler Anämie zur intravenösen wie auch zur subkutanen Anwendung zugelassen. Epoetin alfa-haltige Biosimilars sind bei Patienten mit renaler Anämie nur für die intravenöse Verabreichung zugelassen, da die Daten für die Sicherheit der subkutanen Anwendung nicht ausreichen. Mit Ausnahme von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta und Epoetin theta bezieht sich die Zulassung auch auf pädiatrische Patienten mit renaler Anämie unter Hämodialysebehandlung.

Weitere Indikationen wie die Behandlung der symptomatischen Anämie und die Reduktion des Transfusionsbedarfs bei onkologischen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, sind an dieser Stelle nicht dargestellt. Diesbezüglich wird auf den Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten [Beschluss vom 17. Juni 2010, BAnz. S. 3473]) verwiesen. Auch zusätzliche, seltenere Indikationen zur Vorbereitung von autologen Bluttransfusionen sind nicht Gegenstand dieses Therapiehinweises.

Tabelle 1: Fertigarzneimittel zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie

Wirkstoff	Präparat	Art der Verabreichung <sup>*)</sup>	Anwendungsgebiete <sup>*)</sup>
Epoetin alfa	Erypo <sup>®</sup> FS Eprex <sup>®</sup> FS	i.v., s.c.	<p><b>Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</b></p> <p><i>Kinder + Erwachsene:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung</li> </ul> <p><i>Erwachsene:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Peritonealdialysebehandlung</li> <li>schwere symptomatische renale Anämie mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig ist</li> </ul>
	Abseamed <sup>®</sup> Binocrit <sup>®</sup> Epoetin alfa Hexal <sup>®</sup>	i.v.	
Epoetin zeta	Silapo <sup>®</sup> Retacrit <sup>®</sup>	i.v., s.c.	<p><b>Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</b></p> <p><i>Kinder + Erwachsene:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung</li> </ul> <p><i>Erwachsene:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Peritonealdialysebehandlung</li> <li>schwere symptomatische renale Anämie mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig ist</li> </ul>
Epoetin beta	Neo-Recormon <sup>®</sup>	i.v., s.c.	<p><i>Kinder + Erwachsene:</i></p> <p><b>Symptomatische Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD)</b></p>
Epoetin theta	Biopoin <sup>®</sup> Eporatio <sup>®</sup>	i.v., s.c.	<p><b>Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</b></p> <p><i>Erwachsene:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</li> </ul>

Wirkstoff	Präparat	Art der Verabreichung <sup>*)</sup>	Anwendungsgebiete <sup>*)</sup>
Darbepoetin alfa	Aranesp <sup>®</sup>	i.v., s.c.	<i>Kinder + Erwachsene:</i> <b>Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</b>
Methoxy-Polyethylen-glycol-Epoetin beta	Mircera <sup>®</sup>	i.v., s.c.	<i>Erwachsene:</i> <b>Symptomatische Anämie bei chronischen Nierenerkrankungen (CKD)</b>

<sup>\*)</sup> gemäß Fachinformationen

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

ESAs werden intravenös oder subkutan (Ausnahme: Biosimilars Epoetin alfa nur intravenös) 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.

Für den therapeutischen Einsatz gelten heute alle verfügbaren ESAs als vergleichbar. Für die als sogenannte „Biosimilars“ von der Europäischen Kommission zugelassenen ESAs wurde nachgewiesen, dass ihre Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit in den zugelassenen Indikationen ausreichend belegt sind und dem Zulassungsstandard entsprechen.

Durch randomisierte kontrollierte Studien (RCT) belegte Therapieziele sind ein Anstieg des Hämoglobin (Hb)-Wertes und eine Verringerung bzw. Vermeidung von Bluttransfusionen. Eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität konnte anhand der vorliegenden Studien bisher nicht eindeutig gezeigt werden. Dem gegenüber stehen RCTs, die belegen, dass ein zu hoher Hämoglobinzielwert (> 12 g/dl) schwerwiegende Risiken (z. B. Erhöhung der Schlaganfallrate, thromboembolische Komplikationen) beinhaltet.

Bei der Verordnung von ESAs zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie müssen folgende Punkte berücksichtigt werden:

- Vor Verordnung der ESAs müssen andere mögliche Ursachen einer Anämie (siehe 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.
- Vor Verordnung von ESAs sollte unter Einbeziehung der Patienten eine Nutzen-Risiko-Abwägung 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 Risiken bei der Gabe von ESAs (erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten mit zu hohen Hb-Werten, thromboembolische Komplikationen, erhöhtes Risiko von Schlaganfällen, mögliche Stimulation des Tumorwachstums) sorgfältig und aktuell informiert werden.
- Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) hat nach Abschluss eines Risikobewertungsverfahrens für alle Indikationen einheitliche Therapieziele empfohlen. Danach soll der Zielwert des Hb für Erwachsene zwischen 10 und 12 g/dl (entsprechend 6,2 - 7,45 mmol/l) und für Kinder zwischen 9,5 und 11 g/dl (entsprechend 5,9 - 6,8 mmol/l) liegen und damit den physiologischen Normbereich unterschreiten.
- Die Behandlung der symptomatischen renalen Anämie sollte abhängig von der individuellen klinischen Symptomatik ab Hämoglobin-Werten  $\leq 10,0$  g/dl erwogen werden, nachdem andere Ursachen der Anämie ausgeschlossen wurden.
- Bei Hämoglobinwerten  $< 9$  g/dl muss das Risiko vermehrt notwendiger Transfusionen gegenüber einem erhöhten Schlaganfallsrisiko abgewogen werden. Insbesondere bei Patienten, die für eine Transplantation infrage kommen, muss die mögliche Bildung von Alloantikörpern gegen Blutgruppenantigene durch Erythrozytenkonzentrate berücksichtigt werden.
- Ein Anheben des Hb-Wertes über 12 g/dl bringt für den Patienten keine messbaren Vorteile, sondern kann mit erhöhten Risiken verbunden sein.

Außerdem wäre dafür eine Erhöhung der Epoetin- bzw. Darbepoetin-Dosis erforderlich.

- Die Dosis der ESAs sollte angepasst werden, wenn der Hb-Wert um mehr als 2 g/dl/Monat steigt oder sinkt und/oder wenn der Hb-Wert außerhalb des oben genannten Zielbereichs gerät.
- Für die Biosimilars wurden von der EMA im Vergleich zum Referenzpräparat in den Zulassungsstudien keine klinisch relevanten Dosisunterschiede festgestellt. In den der Zulassung entsprechenden Applikationsformen stellen Biosimilars eine kostengünstige Alternative dar.
- Für Epoetin alfa und beta wurde gezeigt, dass ein Einsparpotential durch Reduktion der Dosis bei subkutaner im Vergleich zur intravenösen Anwendung besteht.

**⊗ 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

Wirkstoff	Präparat	Dosis <sup>1</sup>	Kosten für 12 Wochen <sup>2,3,12</sup>
Epoetin alfa	Erypo® FS 4000 I.E./0,4 ml	50 I.E./kg KG	1362,54 €
	Eporex® FS 4000 I.E./0,4 ml	3 x/Woche (i.v./s.c.) <sup>4,5</sup>	1321,68 €
	Abseamed® 4000 I.E./0,4 ml	50 I.E./kg KG	1214,04 €
	Binocrit® 4000 I.E./0,4 ml	3 x/Woche (i.v.) <sup>5,6</sup>	1136,34 €
	Epoetin alfa Hexal® 4000 I.E./0,4 ml		1226,34 €
	Epoetin zeta	Silapo® 4000 I.E./0,4 ml	50 I.E./kg KG
Retacrit® 4000 I.E./0,4 ml		3 x/Woche (i.v./s.c.) <sup>5</sup>	1226,34 €

Wirkstoff	Präparat	Dosis <sup>1</sup>	Kosten für 12 Wochen <sup>2,3,12</sup>
Epoetin beta	NeoRecormon® 2000 I.E.	20 I.E./kg KG 3 x/Woche (s.c.) <sup>7</sup>	675,36 €
	NeoRecormon® 3000 I.E.	40 I.E./kg KG 3 x/Woche (i.v.) <sup>7</sup>	1008,18 €
Epoetin theta	Biopoin® 2000 I.E./0,5 ml	20 I.E./kg KG	616,38 €
	Eporatio® 2000 I.E./0,5 ml	3 x/Woche (s.c.) <sup>8</sup>	616,38 €
	Biopoin® 3000 I.E./0,5 ml	40 I.E./kg KG	920,28 €
	Eporatio® 3000 I.E./0,5 ml	3 x/Woche (i.v.) <sup>8</sup>	920,28 €
Darbepoetin alfa	Aranesp® 40 µg	0,45 µg/kg KG/ Woche (i.v./s.c.) <sup>9</sup>	1293,15 €
Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta	Mircera® 50 µg/0,3 ml	0,6 µg/kg KG/ alle 2 Wochen (i.v./s.c.) <sup>10</sup>	808,10 €
<b>Erythrozytenkonzentrat (EK)</b>			
Erythrozytenkonzentrat	225–375 ml / Beutel <sup>11</sup>	ca. 88 €/ Beutel <sup>11</sup>	

Stand Lauertaxe: 1.September 2011

<sup>1</sup> Dosierung gemäß Fachinformation (Anfangsdosis bzw. Korrekturphase).

<sup>2</sup> Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import sowie kostengünstiger Stückelungen; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.

<sup>3</sup> Kostenberechnung für eine 70 kg schwere Person.

<sup>4</sup> Verabreichung vorzugsweise intravenös.

<sup>5</sup> Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Hämodialysepatienten und erwachsene Patienten mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind. Dosierung für erwachsene Peritonealdialyse-Patienten: 50 I.E./kg KG, 2 x/Woche.

<sup>6</sup> Nur zur intravenösen Applikation zugelassen.

<sup>7</sup> Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Patienten.

<sup>8</sup> Dosisangabe für erwachsene Patienten. Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen.

<sup>9</sup> Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Patienten. Alternative subkutane Gabe bei nicht-dialysepflichtigen erwachsenen und pädiatrischen Patienten: 0,75 µg/kg KG/alle 2 Wochen.

<sup>10</sup> Dosisangabe für erwachsene Patienten, die aktuell nicht mit einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) behandelt werden. Anwendung wird für Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

<sup>11</sup> Angaben: DRK, Blutspendedienst Berlin, 17. August 2009.

<sup>12</sup> Die Darstellung des maximalen Zeitraums der Anfangsdosis kann unterschritten werden.

Nach Ablauf des Patentschutzes für die erstzugelassenen ESAs stehen als „Biosimilars“ mehrere Präparate zur Verfügung. Sie enthalten ebenfalls gentechnologisch hergestelltes Epoetin und sind wie die Referenzarzneimittel zur Behandlung der renalen Anämie zugelassen. Zur Zulassung wurden der Europäischen Kommission entsprechend den für die Nachfolgeprodukte erythropoetinhaltiger biologischer Arzneimittel entwickelten Richtlinien die Ergebnisse geeigneter Untersuchungen vorgelegt. Diese charakterisieren nicht nur den enthaltenen Wirkstoff hinreichend, sondern weisen auch nach, dass die Anforderungen in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit des geprüften Arzneimittels erfüllt werden.

Ein Erythrozytenkonzentrat (EK) kostet ca. 88 €. Die Gabe ist nur bei symptomatischer schwerer Anämie gerechtfertigt. Neben dem Infektionsrisiko besteht auch die Gefahr einer Bildung von Alloantikörpern gegen Blutgruppenantigene vor einer geplanten Transplantation.

## ⊗ Wirkungen

In Deutschland sind verschiedene gentechnologisch hergestellte Varianten des körpereigenen Glykoproteins EPO zur Behandlung der chronischen Anämie bei Niereninsuffizienz zugelassen (siehe Tabelle 1). Hierzu zählen: Epoetin alfa, beta, theta und zeta, Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta 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-Rezeptor 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-Rezeptor 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-Rezeptoren auf Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark werden Proliferation und Differenzierung stimuliert sowie das Überleben dieser Zellen verlängert, vor allem durch eine Hemmung des früh-

zeitigen, programmierten Zelltods (Apoptose). Jede Form von Sauerstoffmangel (Hypoxie) führt zu einer verstärkten Produktion von EPO und somit zu einer Zunahme der Sauerstofftransportkapazität.

## ☒ **Wirksamkeit**

Die Verordnung von ESAs bei Patienten mit renaler Anämie hat folgende Therapieziele: Anstieg des Hb-Wertes, Vermeidung von Anämie-bedingten Symptomen bzw. Organschäden, Reduktion bzw. Verhinderung der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, Verbesserung der Lebensqualität, Verminderung der Morbidität und Sterblichkeit.

Die Wirksamkeit von ESAs wird bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit und ohne Dialysepflicht im Vergleich zur Nichtgabe oder Placebo und im Vergleich verschiedener Hämoglobinzielwerte dargestellt.

### **Hämatologisches Ansprechen**

Die Gabe von ESAs kann die Anämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz verbessern, Hämoglobin und Hämatokrit steigen an. Dies wurde in neun Studien an Prädialysepatienten, in einer Untersuchung bei Peritonealdialysepatienten und in fünf Studien bei Dialysepatienten bestätigt.

### **Reduktion der Transfusionsrate**

Entsprechend einer Auswertung von drei Studien mit 300 Probanden konnte das relative Risiko des Bedarfs an Erythrozytenkonzentraten (EK) durch die Gabe von ESAs statistisch signifikant um 85 % reduziert werden (RR: 0,15 [95 % KI: 0,05–0,47]).

Hinweise für eine Reduktion der Transfusionsrate ergaben sich ebenfalls bei Prädialysepatienten in der TREAT-Studie, in der die Gabe von EK nur bei 297 Patienten in der Interventionsgruppe (Hämoglobinzielwert > 13 g/dl) im Vergleich zu 496 Patienten in der Placebogruppe notwendig ( $p < 0,001$ ) war.

In einer weiteren Studie waren bei Dialysepatienten mit niedrigem Hämoglobinzielwert (Hb 9,5–11,5 g/dl) 0,66 (95 % KI: 0,59–0,74) Transfusionen pro Jahr und Patient gegenüber 0,26 (95 % KI: 0,22–0,32) in der Gruppe mit hohem Hämoglobinzielwert (Hb 13,5–14,5 g/dl) erforderlich ( $p = 0,0001$ ).

## **Beginn der Dialysepflicht**

In fünf Untersuchungen wurde weder die Zahl der Patienten, die im Studienzeitraum dialysepflichtig wurden, noch die Dauer bis zum Beginn der Nierenersatztherapie (eine Studie) durch den Gebrauch von ESAs signifikant beeinflusst.

In drei Studien war ein Hämoglobinzielwert  $< 12$  g/dl nicht mit einem erhöhten Risiko für das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz, die ein Nierenersatzverfahren notwendig machte, gegenüber einem Hämoglobinzielwert von  $> 13$  g/dl verbunden.

In der CREATE-Studie (Hb-Zielwerte 10,5-11,5 vs. 13,0-15,0 g/dl) wurden signifikant mehr Patienten in der Gruppe mit hohem Hämoglobinzielwert als in der Gruppe mit niedrigem Hämoglobinzielwert dialysepflichtig (127 vs. 111,  $p = 0,03$ ). In der CHOIR-Studie (Hb-Zielwerte 11,3 vs. 13,5 g/dl) war ebenso wie in der TREAT-Studie (Zielwerte  $> 9$  g/dl vs. 13,0 g/dl) kein signifikanter Unterschied bezüglich der Einleitung eines Nierenersatzverfahrens nachweisbar.

## **Lebensqualität**

Studien zur Lebensqualität, die den Gebrauch von ESAs gegenüber dem Nichtgebrauch oder Placebo bei Dialysepatienten untersuchen, fehlt häufig die Randomisierung oder Verblindung. Außerdem werden sehr unterschiedliche Messverfahren benutzt. Valide Studien könnten nur noch den Einfluss verschiedener Hämoglobinzielwerte auf die Lebensqualität bei Dialysepatienten überprüfen.

In einem Cochrane Review, in dem Studien mit sehr unterschiedlichen Untersuchungsmethoden an Prädialysepatienten zur Lebensqualität ausgewertet wurden, sowie in einer Arbeit bei Dialysepatienten mit dem Kidney Disease Questionnaire und in der CREATE Studie konnte in einzelnen Parametern (z. B. physische Funktionen, Vitalität) eine Erhöhung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit gezeigt werden.

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei Dialysepatienten ( $n = 596$ ) ohne symptomatische Herzerkrankung zeigte in einer Gruppe mit einem hohen Hämoglobinzielwert (13,5–14,5 g/dl) Verbesserungen lediglich in einem Energie/Ermüdungsscore gegenüber einer Gruppe mit niedrigem Hämoglobinzielwert (9,5–11,5 g/dl). Die übrigen 19 untersuchten Variablen zeigten keine Veränderung.

In der CHOIR-Studie (1432 Probanden, durchschnittliche Behandlungsdauer 16 Monate) kam es zu keiner Verbesserung der Lebensqualität in der Gruppe mit einem hohen Hämoglobinzielwert gegenüber der Gruppe mit einem niedrigen Hämoglobinzielwert. Eine Meta-Analyse von neun Studien, in der der Einfluss höherer angestrebter Hämoglobinzielwerte (> 12 g/dl) mit denen niedriger und mittlerer Hämoglobinzielwerte (Hb 9–12 g/dl) auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ausgewertet wurde, bestätigt die Ergebnisse: Die gefundenen Unterschiede hinsichtlich der Lebensqualität werden als gering und klinisch nicht bedeutsam eingestuft.

Die TREAT-Studie (4038 Prädialysepatienten, durchschnittliche Behandlungsdauer 29,1 Monate), welche als einzige Studie doppelblind und placebo-kontrolliert durchgeführt wurde und die in oben genannte Meta-Analyse noch nicht eingeflossen ist, zeigt nur eine moderate, klinisch fragliche Verbesserung bezüglich der Verringerung von Fatigue-Symptomen. Die Skalen Vitalität und körperliche Funktionsfähigkeit des SF-36 weisen keine signifikanten Unterschiede auf. Weitere Ergebnisse des SF-36 werden in der Publikation nicht berichtet.

### **Sterblichkeit**

In zwei Meta-Analysen und in der TREAT-Studie zeigte sich bei der Behandlung mit ESA vs. kein ESA/Placebo bei Patienten mit renaler Anämie keine Verringerung der Gesamtmortalität. Bezüglich der Reduktion kardiovaskulärer Mortalität konnte in einer Meta-Analyse, in die drei ältere Studien minderer Qualität mit 564 Patienten eingingen, eine signifikante Reduktion festgestellt werden. Dem steht die hochwertige TREAT-Studie mit 4038 Patienten (ausschließlich Prädialysepatienten) gegenüber, die keine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität ergab und ein signifikant erhöhtes Schlaganfallrisiko (1,38–2,68,  $p < 0,001$ ) zeigte.

Die Behandlung von Patienten mit renaler Anämie zu einem Hämoglobinzielwert > 12 g/dl im Vergleich zu niedrigeren Hämoglobinzielwerten führte zu keinem signifikanten Unterschied sowohl bezüglich der Gesamtmortalität als auch der kardiovaskulären Letalität. In einer weiteren Meta-Analyse, in der hohe (12–16 g/dl) mit niedrigen Hämoglobinzielwerten (9,0–12 g/dl) bei nierenkranken Patienten mit und ohne Dialyse untersucht wurden, wurde eine signifikant höhere Gesamtmortalität (RR 1,17 [95 % KI: 1,01–1,35],  $p = 0,031$ ) in der Gruppe mit dem hohen Hämoglobinzielwert festgestellt.

## Hämoglobinzielwerte

Die Frage nach geeigneten Hämoglobinzielwerten wurde in drei Studien bei Patienten, die noch nicht mit einer Nierenersatztherapie behandelt wurden, und in einer Studie bei Dialysepatienten anhand patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

Keine dieser Studien konnte ebenso wie zwei Meta-Analysen Vorteile höherer Hämoglobinzielwerte bezüglich Sterblichkeit oder Erreichen einer Dialysepflicht bei chronisch niereninsuffizienten Patienten mit und ohne Dialyse bestätigen. Zwei dieser Studien wurden sogar wegen eines negativen Trends der kardiovaskulären Mortalität in der Gruppe mit höheren Hämoglobinzielwerten abgebrochen.

### ⊗ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Häufigste unerwünschte Wirkung während der Behandlung mit ESAs ist ein dosisabhängiger Anstieg des Blutdrucks oder die Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie. Der Blutdruckanstieg kann medikamentös behandelt werden. Mit den anfangs üblichen sehr hohen Dosen wurden Therapieunterbrechungen wegen schlecht kontrollierter Hypertonie beschrieben. Hypertensive Krisen mit enzephalopathieähnlichen Symptomen (z. B. Kopfschmerzen und Konfusion) und sehr selten generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle traten bei einzelnen Patienten mit normalem oder erniedrigtem Blutdruck auf.

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 ESAs zu beachten, nach denen bei nachlassender Wirksamkeit neben den anderen möglichen Ursachen (siehe 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.

Besonders zu Therapiebeginn wurden Influenza-ähnliche Symptome mit Gelenk- und Muskelschmerzen, Fieber, Hautausschlag und Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet. Weiterführende Informationen zu den unerwünschten Wirkungen sind den Fachinformationen zu entnehmen.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollte die Hämoglobin-Konzentration in der Erhaltungsphase die empfohlene Obergrenze des Hämoglobinzielwertes nicht überschreiten. Ergebnisse der CHOIR- und der CREATE-Studie zeigten, dass bei renaler Anämie eine Anhebung des Hämoglobinzielwertes auf 13 bis 15 g/dl im Vergleich mit niedrigen Hämoglobinzielwerten (10,5 bis 11,5 g/dl) mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse verbunden sein kann. In die Fachinformationen wurde ein entsprechender Hinweis aufgenommen.

Insbesondere bei Hämodialysepatienten, die eine Tendenz zur Hypotonie aufweisen oder deren arteriovenöse Fisteln Komplikationen aufweisen (z. B. Stenosen, Aneurysmen, etc.), sind Shuntthrombosen aufgetreten. Eine frühzeitige Korrektur des Shunts und eine Thromboseprophylaxe (z. B. Gabe von Acetylsalicylsäure) werden bei dieser Patientengruppe empfohlen.

Hinweise auf ein häufigeres Auftreten von Schlaganfällen (101 versus 53,  $p < 0,001$ ) und venösen Thromboembolien (41 versus 23,  $p = 0,02$ ) zeigte sich unter der Gabe von Darbepoetin bei noch nicht dialysepflichtigen Diabetikern mit renaler Anämie im Vergleich zu Placebo.

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

Berlin, den 23. Juni 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

## 5. Anhang

### 5.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

REFERAT 213  
BEARBEITET VON Walter 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 walter.schmitz@bmg.bund.de  
INTERNET www.bmg.bund.de

Bonn, 30. August 2011  
AZ 213 - 21432 - 01

vorab per Fax: 030 - 275838105

**Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 23.06.2011**  
hier: **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**  
**Anlage IV:**  
**Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen**  
**Anlage VI – Off-Label-Use:**  
**Doxorubicin beim Merkelzellkarzinom**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 23.06.2011 zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Langenbacher

## 5.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz. Nr. 143 (S. 3313) vom 21.09.2011

### ■ Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung** [1204 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 renalen Anämie)**

Vom 23. Juni 2011

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 23. Juni 2011 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 21. Juli 2011 (BAnz. S. 3165), wie folgt zu ändern:

I.

In der Anlage IV zu § 17, Abschnitt H der AM-RL, wird nach dem Therapiehinweis „Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten)“ der folgende Therapiehinweis eingefügt:

Wirkstoff: Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe  
(zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie)

#### **Zugelassene Anwendungsgebiete**

Alle Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe (Erythropoiesis Stimulating Agents, ESAs) sind in Deutschland zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz zugelassen. Arzneimittel, die Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta, Epoetin zeta, Darbepoetin alfa oder Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta enthalten, sind bei Patienten mit renaler Anämie zur intravenösen wie auch zur subkutanen Anwendung zugelassen. Epoetin alfa-haltige Biosimilars sind bei Patienten mit renaler Anämie nur für die intravenöse Verabreichung zugelassen, da die Daten für die Sicherheit der subkutanen Anwendung nicht ausreichen. Mit Ausnahme von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta und Epoetin theta bezieht sich die Zulassung auch auf pädiatrische Patienten mit renaler Anämie unter Hämodialysebehandlung.

Weitere Indikationen wie die Behandlung der symptomatischen Anämie und die Reduktion des Transfusionsbedarfs bei onkologischen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, sind an dieser Stelle nicht dargestellt. Diesbezüglich wird auf den Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten [Beschluss vom 17. Juni 2010, BAnz. S. 3473]) verwiesen. Auch zusätzliche, seltenere Indikationen zur Vorbereitung von autologen Bluttransfusionen sind nicht Gegenstand dieses Therapiehinweises.

Tabelle 1: Fertigarzneimittel zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie

Wirkstoff	Präparat	Art der Verabreichung*)	Anwendungsgebiete*)
Epoetin alfa	Erypo FS Eprex FS	i. v., s. c.	Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz Kinder + Erwachsene: – Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung
	Abseamed Binocrit Epoetin alfa Hexal	i. v.	Erwachsene: – Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Peritonealdialysebehandlung – schwere symptomatische renale Anämie mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig ist
Epoetin zeta	Silapo Retacrit	i. v., s. c.	Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz Kinder + Erwachsene: – Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung Erwachsene: – Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Peritonealdialysebehandlung – schwere symptomatische renale Anämie mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig ist
Epoetin beta	NeoRecormon	i. v., s. c.	Kinder + Erwachsene: Symptomatische Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD)
Epoetin theta	Biopoin Eporatio	i. v., s. c.	Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz Erwachsene: – Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz
Darbepoetin alfa	Aranesp	i. v., s. c.	Kinder + Erwachsene: Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz
Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta	Mircera	i. v., s. c.	Erwachsene: Symptomatische Anämie bei chronischen Nierenerkrankungen (CKD)

\*) gemäß Fachinformationen

**Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

ESAs werden intravenös oder subkutan (Ausnahme: Biosimilars Epoetin alfa nur intravenös) 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.

Für den therapeutischen Einsatz gelten heute alle verfügbaren ESAs als vergleichbar. Für die als sogenannte „Biosimilars“ von der Europäischen Kommission zugelassenen ESAs wurde nachgewiesen, dass ihre Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit in den zugelassenen Indikationen ausreichend belegt sind und dem Zulassungsstandard entsprechen.

Durch randomisierte kontrollierte Studien (RCT) belegte Therapieziele sind ein Anstieg des Hämoglobin (Hb)-Wertes und eine Verringerung bzw. Vermeidung von Bluttransfusionen. Eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität konnte anhand der vorliegenden Studien bisher nicht eindeutig gezeigt werden. Dem gegenüber stehen RCTs, die belegen, dass ein zu hoher Hämoglobinzielwert (> 12 g/dl) schwerwiegende Risiken (z. B. Erhöhung der Schlaganfallrate, thromboembolische Komplikationen) beinhaltet.

Bei der Verordnung von ESAs zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie müssen folgende Punkte berücksichtigt werden:

- Vor Verordnung der ESAs müssen andere mögliche Ursachen einer Anämie (siehe 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.
- Vor Verordnung von ESAs sollte unter Einbeziehung der Patienten eine Nutzen-Risiko-Abwägung 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 Risiken bei der Gabe von ESAs (erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten mit zu hohen Hb-Werten, thromboembolische Komplikationen, erhöhtes Risiko von Schlaganfällen, mögliche Stimulation des Tumorwachstums) sorgfältig und aktuell informiert werden.
- Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) hat nach Abschluss eines Risikobewertungsverfahrens für alle Indikationen einheitliche Therapieziele empfohlen. Danach soll der Zielwert des Hb für Erwachsene

- zwischen 10 und 12 g/dl (entsprechend 6,2–7,45 mmol/l) und für Kinder zwischen 9,5 und 11 g/dl (entsprechend 5,9–6,8 mmol/l) liegen und damit den physiologischen Normbereich unterschreiten.
- Die Behandlung der symptomatischen renalen Anämie sollte abhängig von der individuellen klinischen Symptomatik ab Hämoglobin-Werten  $\leq 10,0$  g/dl erwogen werden, nachdem andere Ursachen der Anämie ausgeschlossen wurden.
  - Bei Hämoglobinwerten  $<9$  g/dl muss das Risiko vermehrt notwendiger Transfusionen gegenüber einem erhöhten Schlaganfallsrisiko abgewogen werden. Insbesondere bei Patienten, die für eine Transplantation infrage kommen, muss die mögliche Bildung von Alloantikörpern gegen Blutgruppenantigene durch Erythrozytenkonzentrate berücksichtigt werden.
  - Ein Anheben des Hb-Wertes über 12 g/dl bringt für den Patienten keine messbaren Vorteile, sondern kann mit erhöhten Risiken verbunden sein. Außerdem wäre dafür eine Erhöhung der Epoetin- bzw. Darbepoetin-Dosis erforderlich.
- Die Dosis der ESAs sollte angepasst werden, wenn der Hb-Wert um mehr als 2 g/dl/Monat steigt oder sinkt und/oder wenn der Hb-Wert außerhalb des oben genannten Zielbereichs gerät.
  - Für die Biosimilars wurden von der EMA im Vergleich zum Referenzpräparat in den Zulassungsstudien keine klinisch relevanten Dosisunterschiede festgestellt. In den der Zulassung entsprechenden Applikationsformen stellen Biosimilars eine kostengünstige Alternative dar.
  - Für Epoetin alfa und beta wurde gezeigt, dass ein Einsparpotential durch Reduktion der Dosis bei subkutaner im Vergleich zur intravenösen Anwendung besteht.

**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

Wirkstoff	Präparat	Dosis <sup>1</sup>	Kosten für 12 Wochen <sup>2, 3, 12</sup>
Epoetin alfa	Erypo FS 4000 I.E./0,4 ml	50 I.E./kg KG 3×/Woche	1362,54 €
	Eprex FS 4000 I.E./0,4 ml	(i.v./s.c.) <sup>4, 5</sup>	1321,68 €
	Abseamed 4000 I.E./0,4 ml	50 I.E./kg KG	1214,04 €
	Binocrit 4000 I.E./0,4 ml Epoetin alfa Hexal 4000 I.E./0,4 ml	3×/Woche (i.v.) <sup>5, 6</sup>	1136,34 € 1226,34 €
Epoetin zeta	Silapo 4000 I.E./0,4 ml	50 I.E./kg KG 3×/Woche	1226,34 €
	Retacrit 4000 I.E./0,4 ml	(i.v./s.c.) <sup>6</sup>	1226,34 €
Epoetin beta	NeoRecormon 2000 I.E.	20 I.E./kg KG 3×/Woche (s.c.) <sup>7</sup>	675,36 €
	NeoRecormon 3000 I.E.	40 I.E./kg KG 3×/Woche (i.v.) <sup>7</sup>	1008,18 €
Epoetin theta	Biopoin 2000 I.E./0,5 ml	20 I.E./kg KG	616,38 €
	Eporatio 2000 I.E./0,5 ml	3×/Woche (s.c.) <sup>8</sup>	616,38 €
	Biopoin 3000 I.E./0,5 ml	40 I.E./kg KG	920,28 €
	Eporatio 3000 I.E./0,5 ml	3×/Woche (i.v.) <sup>8</sup>	920,28 €
Darbepoetin alfa	Aranesp 40 µg	0,45 µg/kg KG/Woche (i.v./s.c.) <sup>9</sup>	1293,15 €
Methoxyl-Polyethylenglycol-Epoetin beta	Mircera 50 µg/0,3 ml	0,6 µg/kg KG/ alle 2 Wochen (i.v./s.c.) <sup>10</sup>	808,10 €

**Erythrozytenkonzentrat (EK)**

Erythrozytenkonzentrat	225–375 ml/Beutel <sup>11</sup>	ca. 88 €/Beutel <sup>11</sup>
------------------------	---------------------------------	-------------------------------

Stand Luertaxe: 1. September 2011.

<sup>1</sup> Dosierung gemäß Fachinformation (Anfangsdosis bzw. Korrekturphase).  
<sup>2</sup> Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import sowie kostengünstiger Stückelungen; gesetzliche Pflichtabgabe der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.  
<sup>3</sup> Kostenberechnung für eine 70 kg schwere Person.  
<sup>4</sup> Verabreichung vorzugsweise intravenös.  
<sup>5</sup> Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Hämodialysepatienten und erwachsene Patienten mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind. Dosierung für erwachsene Peritonealdialyse-Patienten: 50 I.E./kg KG, 2×/Woche.  
<sup>6</sup> Nur zur intravenösen Applikation zugelassen.  
<sup>7</sup> Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Patienten.  
<sup>8</sup> Dosisangabe für erwachsene Patienten. Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen.  
<sup>9</sup> Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Patienten. Alternative subkutane Gabe bei nicht-dialysepflichtigen erwachsenen und pädiatrischen Patienten: 0,75 µg/kg KG/alle 2 Wochen.  
<sup>10</sup> Dosisangabe für erwachsene Patienten, die aktuell nicht mit einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) behandelt werden. Anwendung wird für Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.  
<sup>11</sup> Angaben: DRK, Blutspendedienst Berlin, 17. August 2009.  
<sup>12</sup> Die Darstellung des maximalen Zeitraums der Anfangsdosis kann unterschritten werden.

Nach Ablauf des Patentschutzes für die erstzugelassenen ESAs stehen als „Biosimilars“ mehrere Präparate zur Verfügung. Sie enthalten ebenfalls gentechnologisch hergestelltes Epoetin und sind wie die Referenzarzneimittel zur Behandlung der renalen Anämie zugelassen. Zur Zulassung wurden der Europäischen Kommission entsprechend den für die Nachfolgeprodukte erythropoetinhaltiger biologischer Arzneimittel entwickelten Richtlinien die Ergebnisse geeigneter Untersuchungen vorgelegt. Diese charakterisieren nicht nur den enthaltenen Wirkstoff hinreichend, sondern weisen auch nach, dass die Anforderungen in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit des geprüften Arzneimittels erfüllt werden.

Ein Erythrozytenkonzentrat (EK) kostet ca. 88 Euro. Die Gabe ist nur bei symptomatischer schwerer Anämie gerechtfertigt. Neben dem Infektionsrisiko besteht auch die Gefahr einer Bildung von Alloantikörpern gegen Blutgruppenantigene vor einer geplanten Transplantation.

**Wirkungen**

In Deutschland sind verschiedene gentechnologisch hergestellte Varianten des körpereigenen Glykoproteins EPO zur Behandlung der chronischen Anämie bei Niereninsuffizienz zugelassen

(siehe Tabelle 1). Hierzu zählen: Epoetin alfa, beta, theta und zeta, Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta 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-Rezeptor 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-Rezeptor 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-Rezeptoren 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.

#### Wirksamkeit

Die Verordnung von ESAs bei Patienten mit renaler Anämie hat folgende Therapieziele: Anstieg des Hb-Wertes, Vermeidung von Anämie-bedingten Symptomen bzw. Organschäden, Reduktion bzw. Verhinderung der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, Verbesserung der Lebensqualität, Verminderung der Morbidität und Sterblichkeit.

Die Wirksamkeit von ESAs wird bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit und ohne Dialysepflicht im Vergleich zur Nichtgabe oder Placebo und im Vergleich verschiedener Hämoglobinzielwerte dargestellt.

#### Hämatologisches Ansprechen

Die Gabe von ESAs kann die Anämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz verbessern, Hämoglobin und Hämatokrit steigen an. Dies wurde in neun Studien an Prädialysepatienten, in einer Untersuchung bei Peritonealdialysepatienten und in fünf Studien bei Dialysepatienten bestätigt.

#### Reduktion der Transfusionsrate

Entsprechend einer Auswertung von drei Studien mit 300 Probanden konnte das relative Risiko des Bedarfs an Erythrozytenkonzentraten (EK) durch die Gabe von ESAs statistisch signifikant um 85 % reduziert werden (RR: 0,15 [95 % KI: 0,05–0,47]).

Hinweise für eine Reduktion der Transfusionsrate ergaben sich ebenfalls bei Prädialysepatienten in der TREAT-Studie, in der die Gabe von EK nur bei 297 Patienten in der Interventionsgruppe (Hämoglobinzielwert > 13 g/dl) im Vergleich zu 496 Patienten in der Placebogruppe notwendig (p < 0,001) war.

In einer weiteren Studie waren bei Dialysepatienten mit niedrigem Hämoglobinzielwert (Hb 9,5–11,5 g/dl) 0,66 (95 % KI: 0,59–0,74) Transfusionen pro Jahr und Patient gegenüber 0,26 (95 % KI: 0,22–0,32) in der Gruppe mit hohem Hämoglobinzielwert (Hb 13,5–14,5 g/dl) erforderlich (p = 0,0001).

#### Beginn der Dialysepflicht

In fünf Untersuchungen wurde weder die Zahl der Patienten, die im Studienzeitraum dialysepflichtig wurden, noch die Dauer bis zum Beginn der Nierenersatztherapie (eine Studie) durch den Gebrauch von ESAs signifikant beeinflusst.

In drei Studien war ein Hämoglobinzielwert < 12 g/dl nicht mit einem erhöhten Risiko für das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz, die ein Nierenersatzverfahren notwendig machte, gegenüber einem Hämoglobinzielwert von > 13 g/dl verbunden.

In der CREATE-Studie (Hb-Zielwerte 10,5–11,5 vs. 13,0–15,0 g/dl) wurden signifikant mehr Patienten in der Gruppe mit hohem Hämoglobinzielwert als in der Gruppe mit niedrigem Hämoglobinzielwert dialysepflichtig (127 vs. 111, p = 0,03). In der CHOIR-Studie (Hb-Zielwerte 11,3 vs. 13,5 g/dl) war ebenso wie in der TREAT-Studie (Zielwerte > 9 g/dl vs. 13,0 g/dl) kein signifikanter Unterschied bezüglich der Einleitung eines Nierenersatzverfahrens nachweisbar.

#### Lebensqualität

Studien zur Lebensqualität, die den Gebrauch von ESAs gegenüber dem Nichtgebrauch oder Placebo bei Dialysepatienten untersuchen, fehlt häufig die Randomisierung oder Verblindung. Außerdem werden sehr unterschiedliche Messverfahren benutzt. Valide Studien könnten nur noch den Einfluss verschiedener Hämoglobinzielwerte auf die Lebensqualität bei Dialysepatienten überprüfen.

In einem Cochrane Review, in dem Studien mit sehr unterschiedlichen Untersuchungsmethoden an Prädialysepatienten zur Lebensqualität ausgewertet wurden, sowie in einer Arbeit bei Dialysepatienten mit dem Kidney Disease Questionnaire und in der CREATE-Studie konnte in einzelnen Parametern (z. B. physische Funktionen, Vitalität) eine Erhöhung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit gezeigt werden.

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei Dialysepatienten (n = 596) ohne symptomatische Herzerkrankung zeigte in einer Gruppe mit einem hohen Hämoglobinzielwert (13,5–14,5 g/dl) Verbesserungen lediglich in einem Energie/Ermüdungsscore gegenüber einer Gruppe mit niedrigem Hämoglobinzielwert (9,5–11,5 g/dl). Die übrigen 19 untersuchten Variablen zeigten keine Veränderung.

In der CHOIR-Studie (1432 Probanden, durchschnittliche Behandlungsdauer 16 Monate) kam es zu keiner Verbesserung der Lebensqualität in der Gruppe mit einem hohen Hämoglobinzielwert gegenüber der Gruppe mit einem niedrigen Hämoglobinzielwert. Eine Meta-Analyse von neun Studien, in der der Einfluss höherer angestrebter Hämoglobinzielwerte (> 12 g/dl) mit denen niedriger und mittlerer Hämoglobinzielwerte (Hb 9–12 g/dl) auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ausgewertet wurde, bestätigt die Ergebnisse: Die gefundenen Unterschiede hinsichtlich der Lebensqualität werden als gering und klinisch nicht bedeutsam eingestuft.

Die TREAT-Studie (4038 Prädialysepatienten, durchschnittliche Behandlungsdauer 29,1 Monate), welche als einzige Studie doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt wurde und die in oben genannte Meta-Analyse noch nicht eingeflossen ist, zeigt nur eine moderate, klinisch fragliche Verbesserung bezüglich der Verringerung von Fatigue-Symptomen. Die Skalen Vitalität und körperliche Funktionsfähigkeit des SF-36 weisen keine signifikanten Unterschiede auf. Weitere Ergebnisse des SF-36 werden in der Publikation nicht berichtet.

#### Sterblichkeit

In zwei Meta-Analysen und in der TREAT-Studie zeigte sich bei der Behandlung mit ESA vs. kein ESA/Placebo bei Patienten mit renaler Anämie keine Verringerung der Gesamtmortalität. Bezüglich der Reduktion kardiovaskulärer Mortalität konnte in einer Meta-Analyse, in die drei ältere Studien minderer Qualität mit 564 Patienten eingingen, eine signifikante Reduktion festgestellt werden. Dem steht die hochwertige TREAT-Studie mit 4038 Patienten (ausschließlich Prädialysepatienten) gegenüber, die keine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität ergab und ein signifikant erhöhtes Schlaganfallrisiko (1,38–2,68, p < 0,001) zeigte.

Die Behandlung von Patienten mit renaler Anämie zu einem Hämoglobinzielwert > 12 g/dl im Vergleich zu niedrigeren Hämoglobinzielwerten führte zu keinem signifikanten Unterschied sowohl bezüglich der Gesamtmortalität als auch der kardiovaskulären Letalität. In einer weiteren Meta-Analyse, in der hohe (12–16 g/dl) mit niedrigen Hämoglobinzielwerten (9,0–12 g/dl) bei nierenkranken Patienten mit und ohne Dialyse untersucht wurden, wurde eine signifikant höhere Gesamtmortalität (RR 1,17 [95 % KI: 1,01–1,35], p = 0,031) in der Gruppe mit dem hohen Hämoglobinzielwert festgestellt.

#### Hämoglobinzielwerte

Die Frage nach geeigneten Hämoglobinzielwerten wurde in drei Studien bei Patienten, die noch nicht mit einer Nierenersatztherapie behandelt wurden, und in einer Studie bei Dialysepatienten anhand patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

Keine dieser Studien konnte ebenso wie zwei Meta-Analysen Vorteile höherer Hämoglobinzielwerte bezüglich Sterblichkeit oder Erreichen einer Dialysepflicht bei chronisch niereninsuffizienten Patienten mit und ohne Dialyse bestätigen. Zwei dieser Studien wurden sogar wegen eines negativen Trends der kardiovaskulären Mortalität in der Gruppe mit höheren Hämoglobinzielwerten abgebrochen.

#### **Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Häufigste unerwünschte Wirkung während der Behandlung mit ESAs ist ein dosisabhängiger Anstieg des Blutdrucks oder die Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie. Der Blutdruckanstieg kann medikamentös behandelt werden. Mit den anfangs üblichen sehr hohen Dosen wurden Therapieunterbrechungen wegen schlecht kontrollierter Hypertonie beschrieben. Hypertensive Krisen mit enzephalopathieähnlichen Symptomen (z. B. Kopfschmerzen und Konfusion) und sehr selten generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle traten bei einzelnen Patienten mit normalem oder erniedrigtem Blutdruck auf.

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 ESAs zu beachten, nach denen bei nachlassender Wirksamkeit neben den anderen möglichen Ursachen (siehe 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.

Besonders zu Therapiebeginn wurden Influenza-ähnliche Symptome mit Gelenk- und Muskelschmerzen, Fieber, Hautausschlag und Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet. Weiterführende Informationen zu den unerwünschten Wirkungen sind den Fachinformationen zu entnehmen.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollte die Hämoglobin-Konzentration in der Erhaltungsphase die empfohlene Obergrenze des Hämoglobinzielwertes nicht überschreiten. Ergebnisse der CHOIR- und der CREATE-Studie zeigten, dass bei renaler Anämie eine Anhebung des Hämoglobinzielwertes auf 13 bis 15 g/dl im Vergleich mit niedrigen Hämoglobinzielwerten (10,5 bis 11,5 g/dl) mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse verbunden sein kann. In die Fachinformationen wurde ein entsprechender Hinweis aufgenommen.

Insbesondere bei Hämodialysepatienten, die eine Tendenz zur Hypotonie aufweisen oder deren arteriovenöse Fisteln Komplikationen aufweisen (z. B. Stenosen, Aneurysmen, etc.), sind Shuntthrombosen aufgetreten. Eine frühzeitige Korrektur des Shunts und eine Thromboseprophylaxe (z. B. Gabe von Acetylsalicylsäure) werden bei dieser Patientengruppe empfohlen.

Hinweise auf ein häufigeres Auftreten von Schlaganfällen (101 versus 53,  $p < 0,001$ ) und venösen Thromboembolien (41 versus 23,  $p = 0,02$ ) zeigte sich unter der Gabe von Darbepoetin bei noch nicht dialysepflichtigen Diabetikern mit renaler Anämie im Vergleich zu Placebo.

#### **II.**

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

Berlin, den 23. Juni 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Hess

## B. Bewertungsverfahren

### 1. Bewertungsgrundlagen

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wurde vom Unterausschuss Arzneimittel mit der Erstellung eines Gutachtens als Grundlage für die Erstellung eines Therapiehinweises zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie beauftragt.

Die AkdÄ hat sich im Rahmen einer Literaturrecherche einen Überblick über den wissenschaftlichen Stand der Kenntnisse bezüglich Erythropoese-stimulierender Wirkstoffe bei der Behandlung der symptomatischen renalen Anämie verschafft. Dabei hat die AkdÄ hauptsächlich aktuelle, systematische Reviews von hoher Evidenzstufe ausgewertet. Darüber hinaus wurden auch methodisch hochwertige Studien berücksichtigt, die patientenrelevante Endpunkte untersuchen. Die so gefundene Evidenz wurde in dem vorliegenden Gutachten berücksichtigt.

Zur Erfassung der relevanten Studien zur Bewertung des Nutzens wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Die Suche wurde wie folgt durchgeführt:

Datenbanken: Cochrane Library, Medline, DIMDI-Superbase (Medline, Embase, Embase Alert),

Datum: November 2007, Update Oktober 2009

Suchstrategie:

Cochrane Library (22.11.2007)

Schritt	
1	MeSH descriptor <b>Erythropoietin</b> explode all trees
2	(erythropoietin*) or (erythropoies*) or (erythropoiet*)
3	(erythropoetin*) or (erythropoes*) or (erythropoet*) or (epoetin*) or (darbepoetin*)
4	(#1 OR #2 OR #3)
5	MeSH descriptor <b>Renal Dialysis</b> explode all trees
6	MeSH descriptor <b>Kidney Diseases</b> explode all trees
7	MeSH descriptor <b>Anemia</b> explode all trees
8	"renal anemia"
9	(#5 OR #6)
10	(#7 AND #9)
11	(#4 AND #8)

12	(#10 OR #11)
13	(#12), from 2000 to 2007

Cochrane Library (08.10.2009)

Schritt	
1	MeSH descriptor <b>Erythropoietin</b> explode all trees
2	(erythropoietin*) or (erythropoies*) or (erythropoiet*)
3	(erythropoietin*) or (erythropoes*) or (erythropoet*) or (epoetin*) or (darbepoetin*)
4	(#1 OR #2 OR #3)
5	MeSH descriptor <b>Renal Dialysis</b> explode all trees
6	MeSH descriptor <b>Kidney Diseases</b> explode all trees
7	(#5 OR #6)
8	"renal anemia"
9	MeSH descriptor <b>Anemia</b> explode all trees
10	renal anemia
11	(#49AND #10)
12	(#4 OR #11)
13	(#12), from 2007 to 2009

Medline (27.11.2007)

Schritt	
1	Search "erythropoietin"[MeSH Terms]
2	Search erythropoietin* OR erythropoies* OR erythropoiet*
3	Search erythropoietin* OR erythropoes* OR erythropoet* OR epoetin* OR darbepoetin*
4	Search #1 OR #2 OR #3
5	Search "renal dialysis"[MeSH Terms]
6	Search "kidney diseases"[MeSH Terms]
7	Search #5 OR #6
8	Search "anemia"[MeSH Terms]
9	Search #7 AND #8
10	Search renal anemia
11	Search #9 OR #10
12	Search #4 AND #11
13	Search #4 AND #11 Limits: <b>Publication Date from 2000 to 2007, Humans, Systematic Reviews</b>
14	Search #4 AND #11 Limits: <b>Publication Date from 2000 to 2007, Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline</b>
15	Search #4 AND #11 Limits: <b>Publication Date from 2000 to 2007, Humans, Randomized Controlled Trial</b>
16	Search #13 OR #14 OR #15
17	Search #16 Limits: <b>English, French, German, Italian, Spanish</b>

Medline 12.10.2009

Schritt	
1	Search "erythropoietin"[MeSH Terms]
2	Search erythropoietin* OR erythropoies* OR erythropoiet*
3	Search erythropoietin* OR erythropoes* OR erythropoet* OR epoetin* OR darbepoetin*
4	Search #1 OR #2 OR #3
5	Search "renal dialysis"[MeSH Terms]
6	Search "kidney diseases"[MeSH Terms]
7	Search #5 OR #6
8	Search "anemia"[MeSH Terms]
9	Search #7 AND #8
10	Search renal anemia
11	Search #9 OR #10
12	Search #4 AND #11
13	Search ("2007/11/27"[Publication Date] : "3000"[Publication Date]) AND (#4 AND #11) Limits: Humans, Systematic Reviews
14	Search ("2007/11/27"[Publication Date] : "3000"[Publication Date]) AND (#4 AND #11) Limits: Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline
15	Search ("2007/11/27"[Publication Date] : "3000"[Publication Date]) AND (#4 AND #11) Limits: Humans, Randomized Controlled Trial
16	Search #13 OR #14 OR #15

DIMDI-Superbase (Medline, Embase, Embase Alert) (2007)

Schritt	
1	ME60; EM74; EA08
2	CT="ERYTHROPOIETIN"
3	(FT=erythropoietin* OR FT=erythropoies* ) OR FT=erythropoiet*
4	((FT=erythropoietin* OR FT=erythropoes* ) OR FT=erythropoet* ) OR FT=epoetin* ) OR FT=darbepoetin*
5	2 OR 3 OR 4
13	((((CT=("METAANALYSIS"; "META-ANALYSIS") OR (CT D "META ANALYSIS" OR UT="META ANALYSIS" OR IT="META ANALYSIS" OR SH="META ANALYSIS")) OR DT="META-ANALYSIS") OR FT=systematic review ) OR FT=systematic overview
14	((CT=("RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL") OR DT="RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL") OR FT=randomized controlled ) OR FT=randomised controlled
15	13 OR 14
22	CT=("KIDNEY DISEASES"; "KIDNEY DISEASE")
23	ct d kidney disease*
24	(CT="RENAL DIALYSIS" OR (CT D "DIALYSIS" OR UT="DIALYSIS" OR IT="DIALYSIS" OR SH="DIALYSIS")) OR (CT D "HEMODIALYSIS" OR UT="HEMODIALYSIS" OR IT="HEMODIALYSIS" OR SH="HEMODIALYSIS")
25	22 OR 23 OR 24
26	CT="ANEMIA"
27	ct d anemia
28	26 OR 27
29	25 AND 28

30	FT=renal anemia
31	29 OR 30
32	5 AND 31
33	32 AND PY=2000 to 2007 AND (PPS=Human)
34	S=33 AND pps=sysrev
35	13 AND 33
36	14 AND 33
37	34 OR 35 OR 36
38	check duplicates: unique in s=37
39	s=38 AND base=em74

DIMDI-Superbase (Medline, Embase, Embase Alert) (12.10.2009)

Schritt	
1	ME60; EM74; EA08
2	CT="ERYTHROPOIETIN"
3	(FT=erythropoietin* OR FT=erythropoies* ) OR FT=erythropoiet*
4	((((FT=erythropoietin* OR FT=erythropoes* ) OR FT=erythropoet* ) OR FT=epoetin* ) OR FT=darbepoetin*
5	2 OR 3 OR 4
6	CT=("KIDNEY DISEASE"; "KIDNEY DISEASES")
7	ct d kidney disease*
8	CT="RENAL DIALYSIS" OR CT D "DIALYSIS" OR ("DIALYSIS") / (UT;IT;SH) OR CT D "HAEMODIALYSIS" OR ("HAEMODIALYSIS") / (UT;IT;SH) OR CT D "HEMODIALYSIS" OR ("HEMODIALYSIS") / (UT;IT;SH)
9	6 OR 7 OR 8
10	CT="ANEMIA" OR (CT D "ANAEMIA" OR UT="ANAEMIA" OR IT="ANAEMIA" OR SH="ANAEMIA")
11	ct d anemia
12	10 OR 11
13	9 AND 12
14	FT=renal anemia OR FT=renal anaemia
15	13 OR 14
16	5 AND 15
17	16 AND PY=2007 to 2009 AND pps=Mensch
18	CT="METAANALYSIS" OR CT D ("META-ANALYSIS"; "META-ANALYSIS AS TOPIC") OR ("META-ANALYSIS"; "META-ANALYSIS AS TOPIC") / (UT;IT;SH) OR CT D ("META ANALYSIS"; "META ANALYSIS AS TOPIC") OR ("META ANALYSIS"; "META ANALYSIS AS TOPIC") / (UT;IT;SH) OR DT="META- ANALYSIS") OR FT=systematic review OR FT=systematic overview
19	CT=("RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC") OR DT="RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL" OR FT=randomized controlled OR FT=randomised controlled
20	18 OR 19
21	17 AND 20
22	check duplicates: unique in s=21
23	s=22 AND base=em74

## Suchstrategie zu Epoetin theta

Datenbank: DIMDI Superbase (Medline, Embase, Embase Alert, Biosis, Scisearch)

Datum: 11.02.2010

Schritt	
1	BA00 EA08 EM00 IS00 ME00
2	CT="ERYTHROPOIETIN"
3	(FT=erythropoietin* OR FT=erythroipoies* ) OR FT=erythropoiet*
4	((FT=erythropoietin* OR FT=erythroipoes* ) OR FT=erythropoet* ) OR FT=epoetin*
5	2 OR 3 OR 4
6	(FT=epoetin theta OR FT=eporatio ) OR FT=biopoin
7	5 AND 6

Es wurde eine zusätzliche Handsuche durchgeführt zur Ergänzung eventuell nicht gefundener Studien.

Die Auswahl der Literatur erfolgte nach den im Folgenden dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien sollen gewährleisten, dass insbesondere Unterlagen nach § 7 Abs. 2 (4. Kapitel Verfahrensordnung G-BA), die patientenrelevanten Endpunkte widerspiegeln und von hoher methodischer Qualität sind, in die Bewertung einbezogen werden.

	<b>Einschlusskriterium</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
<b>Indikation</b>	Renale Anämie	Andere Erkrankungen als Renale Anämie
<b>Studiendesign</b>	randomisierte, kontrollierte, klinische Studien mit aktiver Kontrollgruppe  Aktuelle, systematische Reviews (und Metaanalysen, HTA), die patientenrelevante Endpunkte untersuchen	nicht-randomisierte CCT Dosisfindungs-Studien Dosisescalations-Studien, falls in der Kontrollgruppe keine entsprechend vergleichbare Dosiserhöhung erfolgte Nicht a priori definierte Subgruppen Analysen Post hoc Analysen Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe In vitro-Studien Äquivalenzstudien Tierexperimentelle Studien Kongressberichte / Abstracts Nicht systematische Reviews und Metaanalysen Pharmakoökonomische Analysen und Studien Klinische Empfehlungen
<b>Interventionsgruppe</b>	Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe	Keine Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe in der Interventionsgruppe
<b>Kontrollgruppe</b>	Aktive Kontrolle	
<b>Beobachtungsdauer nach Randomisierung</b>	≥ 12 Wochen; sollte dadurch eine relevante Anzahl von RCTs mit aktiver Kontrollgruppe ausgeschlossen werden, werden Studien mit mindestens 8 Wochen Beobachtungsdauer eingeschlossen	< 12 Wochen
<b>Endpunkte:</b>		
<b>Primärer Endpunkt</b>	Morbidität Mortalität	Andere (z.B. HB-Wert)
<b>Sekundäre Endpunkte</b>	Morbidität (kardiovaskuläre Endpunkte) Mortalität (kardiovaskuläre und/oder Gesamtmortalität) Anteil Patienten, die Ziel erreichen	andere
<b>Sprache</b>	Englisch, deutsch	andere

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 die Unterlagen gemäß § 7 Abs. 5 (Kapitel 4 der Verfahrensordnung) bewertet und in dem Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie umgesetzt:

### ☒ **Zugelassene Anwendungsgebiete**

Alle Erythropoese stimulierenden Wirkstoffe (Erythropoiesis Stimulating Agents, ESAs) sind in Deutschland zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz zugelassen. Arzneimittel, die Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta, Darbepoetin alfa oder pegyliertes Epoetin beta enthalten, sind bei Patienten mit renaler Anämie zur intravenösen wie auch zur subkutanen Anwendung zugelassen. Bis auf Epoetin theta sind alle als Biosimilars zugelassenen Epoetin-haltigen Arzneimittel bei Patienten mit renaler Anämie nur für die intravenöse Verabreichung zugelassen, da die Daten für die Sicherheit der subkutanen Anwendung nicht ausreichen. Mit Ausnahme von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta und Epoetin theta bezieht sich die Zulassung auch auf pädiatrische Patienten mit renaler Anämie unter Hämodialysebehandlung.

Weitere Indikationen wie die Behandlung der symptomatischen Anämie und die Reduktion des Transfusionsbedarfs bei onkologischen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, sind an dieser Stelle nicht dargestellt. Diesbezüglich wird auf den Therapiehinweis vom ... (ESAs onko Beschluss / BAnz. ...) verwiesen. Auch zusätzliche, seltenere Indikationen zur Vorbereitung von autologen Bluttransfusionen sind nicht Gegenstand dieses Therapiehinweises.

Tabelle 1: Fertigarzneimittel zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie

Wirkstoff	Präparat	Art der Verabreichung <sup>1</sup>	Anwendungsgebiete <sup>1</sup>
Epoetin alfa	Erypo <sup>®[13]</sup> FS, Eprex FS	i.v., s.c.	<b>Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</b>  <i>Kinder + Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung</li> </ul> <i>Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Peritonealdialysebehandlung</li> <li>schwere symptomatische renale Anämie mit</li> </ul>
	Abseamed <sup>®[1]</sup> Binocrit <sup>®[6]</sup> , Epoetin alfa Hexal <sup>®[11]</sup>	i.v.	

			Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig ist
Epoetin zeta	Silapo <sup>®[23]</sup> , Retacrit <sup>®[22]</sup>	i.v.	<b>Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</b> <i>Kinder + Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung</li> </ul> <i>Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Peritonealdialysebehandlung</li> </ul> Schwere symptomatische renale Anämie mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig ist
Epoetin beta	NeoRecormon <sup>®[19]</sup>	i.v., s.c.	<i>Kinder + Erwachsene:</i> <b>Symptomatische Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD)</b>
Epoetin theta	Biopoin <sup>®[7]</sup> Eporatio <sup>®[12]</sup>	i.v., s.c.	<b>Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</b> <i>Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</li> </ul>
Darbepoetin alpha	Aranesp <sup>®[2]</sup>	i.v., s.c.	<i>Kinder + Erwachsene:</i> <b>Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</b>
Methoxy-Polyethylen-glycol-Epoetin beta	Mircera <sup>®[18]</sup>	i.v., s.c.	<i>Erwachsene:</i> <b>Symptomatische Anämie bei chronischen Nierenerkrankungen (CKD)</b>

**☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

ESAs werden intravenös oder subkutan (Ausnahme: Biosimilars Epoetin alfa und Epoetin zeta nur intravenös) 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.

Für den therapeutischen Einsatz gelten heute alle verfügbaren ESAs als äquivalent. Für die als sogenannte „Biosimilars“ von der Europäischen Kommission zugelassenen ESAs wurde nachgewiesen, dass ihre Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit in den zugelassenen Indikationen ausreichend belegt sind und dem Zulassungsstandard entsprechen.

Durch randomisierte kontrollierte Studien (RCT) belegte Therapieziele sind ein Anstieg des Hämoglobin (Hb)-Wertes und eine Verringerung bzw. Vermeidung von Bluttransfusionen [9;20]. Eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität konnte anhand der vorliegenden Studien bisher nicht eindeutig gezeigt werden [8-10;20;24]. Dem gegenüber stehen RCTs, die belegen, dass ein zu hoher Hämoglobinzielwert (> 12 g/dl) schwerwiegende Risiken (z. B. Erhöhung der Schlaganfallrate, thromboembolische Komplikationen) beinhaltet [4;10;20;24].

Bei der Verordnung von ESAs zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie müssen folgende Punkte 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 Eisen-substitution parallel zur Gabe von ESAs begonnen werden. Auch während der Behandlung mit ESAs sind die Eisenspeicher zu überprüfen und ggf. Eisen zu substituieren.
- Vor Verordnung von ESAs sollte unter Einbeziehung der Patienten eine Nutzen-Risiko-Abwägung 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 Risiken bei der Gabe von ESAs (erhöhtes Mortalitätsrisiko, thromboembolische Komplikationen, erhöhtes Risiko von Schlaganfällen, mögliche Stimulation des Tumorwachstums) sorgfältig und aktuell informiert werden.
- Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) hat nach Abschluss eines Risikobewertungsverfahrens für alle Indikationen einheitliche Therapieziele empfohlen. Danach soll der Zielwert des Hb für Erwachsene zwischen 10 und 12 g/dl (entsprechend 6,2 und 7,45 mmol/l) und für Kinder zwischen 9,5 und 11 g/dl (entsprechend 5,9–6,8 mmol/l) liegen und damit den physiologischen Normbereich unterschreiten.

- Die Behandlung der symptomatischen renalen Anämie sollte bei Hämoglobin-Werten < 10,0 g/dl erwogen und bei Werten < 9 g/dl begonnen werden, nachdem andere Ursachen der Anämie ausgeschlossen wurden.
- Bei Hämoglobinwerten < 9 g/dl muss das Risiko vermehrt notwendiger Transfusionen gegenüber einem erhöhten Schlaganfallsrisiko abgewogen werden [20]. Insbesondere bei Patienten, die für eine Transplantation in Frage kommen, muss die mögliche Bildung von Alloantikörpern gegen Blutgruppenantigene durch Erythrozytenkonzentrate berücksichtigt werden.
- Ein Anheben des Hb-Wertes über 12 g/dl bringt für den Patienten keine messbaren Vorteile, sondern kann mit erhöhten Risiken verbunden sein. Außerdem wäre dafür eine Erhöhung der Epoetin- bzw. Darbepoetin-Dosis erforderlich [21].
- Die Dosis der ESAs sollte angepasst werden, wenn der Hb-Wert um mehr als 2 g/dl/Monat steigt oder sinkt und/oder wenn der Hb-Wert außerhalb des oben genannten Zielbereichs gerät.
- Für die Biosimilars wurden von der EMA im Vergleich zum Referenzpräparat in den Zulassungsstudien keine klinisch relevanten Dosisunterschiede festgestellt [14]. In den der Zulassung entsprechenden Applikationsformen stellen Biosimilars eine kostengünstige Alternative dar.
- Für Epoetin alfa und beta wurde gezeigt, dass ein Einsparpotential durch Reduktion der Dosis bei subkutaner im Vergleich zur intravenösen Anwendung besteht [5].

## **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

Wirkstoff	Präparat	Dosis <sup>1</sup>	Kosten für 12 Wochen [€] <sup>2,3</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>2,3</sup>
Epoetin alfa	Erypo® FS 4000 I.E./0,4ml, Eprex® FS 4000 I.E./0,4ml	50 I.E./kg KG 3 x/Woche (i.v.) <sup>4,5</sup>	1851,12 € 1761,00 €	8021,52 € 7631,00 €
	Abseamed® 4000 I.E./0,4 ml, <sup>12</sup> Binocrit® 4000 I.E./0,4 ml, <sup>12</sup> Epoetin alfa Hexal® 4000 I.E./0,4 ml <sup>12</sup>	50 I.E./kg KG 3 x/Woche (i.v.) <sup>5,6</sup>	1372,98 € 1372,98 € 1372,98 €	5949,58 € 5949,58 € 5949,58 €
	Silapo® 4000 I.E./0,4 ml <sup>12</sup> Retacrit® 4000 I.E./0,4 ml <sup>12</sup>	50 I.E./kg KG 3 x/Woche (i.v.) <sup>5,6</sup>	1372,98 €	5949,58 €
	NeoRecormon® 1000 I.E./500 I.E. NeoRecormon® 3000 I.E.	20 I.E./ kg KG/ 3 x/Woche (s.c.) <sup>7</sup> 40 I.E./ kg KG/ 3 x/Woche (i.v.) <sup>7</sup>	740,88 € 1216,92 €	3210,48 € 5273,32 €
Epoetin theta <sup>13</sup>	Biopoin® 2000 I.E./0,5 ml <sup>12</sup> Biopoin® 3000 I.E./0,5 ml <sup>12</sup>	20 IE/kg KG 3 x/Woche (s.c.) <sup>8</sup> 40 I.E./kg KG 3 x/Woche (i.v.) <sup>8</sup>	Biopoin: 714,24 € Biopoin: 1043,64 €	Biopoin: 3095,04 € Biopoin: 4522,44 €
	Darbepoetin alfa	Aranesp® 30 µg	0,45 µg/kg KG/ Woche (i.v./s.c.) <sup>9</sup>	1049,37 € 4547,27 €
Methoxy-Polyethylen-glycol-Epoetin beta	Mircera® 50 µg/0,3 ml	0,6 µg/kg KG alle 2 Wochen (i.v./s.c.) <sup>10</sup>	797,58 €	3456,18 €
Erythrozytenkonzentrat (EK)				
Erythrozytenkonzentrat	225–375 ml / Beutel <sup>11</sup>		ca. 88 € / Beutel <sup>11</sup>	

Stand Lauertaxe: 15.01.2010

<sup>1</sup> Dosierung gemäß Fachinformation (Korrekturphase bzw. Anfangsdosis).<sup>2</sup> Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import sowie kostengünstiger Stückelungen; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.<sup>3</sup> Kostenberechnung für eine ca. 70 kg schwere Person.<sup>4</sup> Verabreichung vorzugsweise intravenös.<sup>5</sup> Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Hämodialysepatienten und erwachsene Patienten mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind. Dosierung für erwachsene Peritonealdialyse-Patienten: 50 I.E./kg/KG, 2 x/Woche.<sup>6</sup> Nur zur intravenösen Applikation zugelassen.<sup>7</sup> Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Patienten.<sup>8</sup> Dosisangabe für erwachsene Patienten. Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen.

<sup>9</sup> Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Patienten. Alternative subkutane Gabe bei nicht-dialysepflichtigen erwachsenen und pädiatrischen Patienten: 0,75 µg/kg KG/alle 2 Wochen.

<sup>10</sup> Dosisangabe für erwachsene Patienten, die aktuell nicht mit einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) behandelt werden. Anwendung wird für Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

<sup>11</sup> Angaben: DRK, Blutspendedienst Berlin, 17.08.2009.

<sup>12</sup> Biosimilar

<sup>13</sup> Weiteres Epoetin theta-haltiges Präparat: Eporatio® (noch nicht verfügbar).

Nach Ablauf des Patentschutzes für die erstzugelassenen ESAs stehen als „Biosimilars“ derzeit sechs Präparate zur Verfügung. Sie enthalten ebenfalls gentechnologisch hergestelltes Epoetin alfa, theta und zeta und sind wie die Referenzarzneimittel zur Behandlung der renalen Anämie zugelassen. Zur Zulassung wurden der Europäischen Kommission entsprechend den für die Folgeprodukte erythropoetinhaltiger biologischer Arzneimittel entwickelten Richtlinien [15] die Ergebnisse geeigneter Untersuchungen vorgelegt. Diese charakterisieren nicht nur den enthaltenen Wirkstoff hinreichend, sondern weisen auch nach, dass die Anforderungen in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit des geprüften Arzneimittels erfüllt werden [3].

Ein Erythrozytenkonzentrat (EK) kostet ca. 88 €. Die Gabe ist nur bei symptomatischer schwerer Anämie gerechtfertigt. Neben dem Infektionsrisiko besteht auch die Gefahr einer Bildung von Alloantikörpern gegen Blutgruppenantigene vor einer geplanten Transplantation.

## ☒ Wirkungen

In Deutschland sind verschiedene gentechnologisch hergestellte Varianten des körpereigenen Glykoproteins EPO zur Behandlung der chronischen Anämie bei Niereninsuffizienz zugelassen (s. Tabelle 1). Hierzu zählen: Epoetin alfa, beta, theta und zeta, pegyliertes Epoetin beta 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-Rezeptor 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-Rezeptor 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-Rezeptoren 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.

### ⊗ **Wirksamkeit**

Die Verordnung von ESAs bei Patienten mit renaler Anämie hat folgende Therapieziele: Anstieg des Hb-Wertes, Vermeidung von Anämie-bedingten Symptomen bzw. Organschäden, Reduktion bzw. Verhinderung der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, Verbesserung der Lebensqualität, Verminderung der Morbidität und Sterblichkeit.

Die Wirksamkeit von ESA wird bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit und ohne Dialysepflicht im Vergleich zur Nichtgabe oder Placebo und im Vergleich verschiedener Hämoglobinzielwerte dargestellt.

#### **Hämatologisches Ansprechen**

Die Gabe von ESAs kann die Anämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz verbessern, Hämoglobin und Hämatokrit steigen an. Dies wurde in neun Studien an Prädialysepatienten [9], in einer Untersuchung bei Peritonealdialysepatienten und in fünf Studien bei Dialysepatienten bestätigt [26].

#### **Reduktion der Transfusionsrate**

Entsprechend einer Auswertung von drei Studien mit 300 Probanden konnte das relative Risiko des Bedarfs an Erythrozytenkonzentraten (EK) durch die Gabe von ESA statistisch signifikant um 85 % reduziert werden (RR: 0,15 [95 % KI: 0,05–0,47]) [26].

Hinweise für eine Reduktion der Transfusionsrate ergaben sich ebenfalls bei Prädialysepatienten in der TREAT-Studie [20], in der die Gabe von EK nur bei 297 Patienten in der Interventionsgruppe (Hämoglobinzielwert > 13 g/dl) im Vergleich zu 496 Patienten in der Placebogruppe notwendig ( $p < 0,001$ ) war.

In einer weiteren Studie [16] waren bei Dialysepatienten mit niedrigem Hämoglobinzielwert (Hb 9,5–11,5 g/dl) 0,66 (95 % KI: 0,59–0,74) Transfusionen pro Jahr und Patient gegenüber 0,26 (95 % KI: 0,22–0,32) in der Gruppe mit hohem Hämoglobinzielwert (Hb 13,5–14,5 g/dl) erforderlich ( $p = 0,0001$ ).

### **Beginn der Dialysepflicht**

In fünf Untersuchungen wurde weder die Zahl der Patienten, die im Studienzeitraum dialysepflichtig wurden, noch die Dauer bis zum Beginn der Nierenersatztherapie (eine Studie) durch den Gebrauch von ESAs signifikant beeinflusst [9].

In drei Studien [25] war ein Hämoglobinzielwert  $< 12$  g/dl nicht mit einem erhöhten Risiko für das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz, die ein Nierenersatzverfahren notwendig machte, gegenüber einem Hämoglobinzielwert von  $> 13$  g/dl verbunden.

In der CREATE-Studie [10] wurden signifikant mehr Patienten in der Gruppe mit hohem Hämoglobinzielwert als in der Gruppe mit niedrigem Hämoglobinzielwert dialysepflichtig (127 vs. 111,  $p = 0,03$ ). In der CHOIR-Studie [24] war ebenso wie in der TREAT-Studie [20] kein signifikanter Unterschied bezüglich der Einleitung eines Nierenersatzverfahrens nachweisbar.

### **Lebensqualität**

Studien zur Lebensqualität, die den Gebrauch von ESA gegenüber dem Nichtgebrauch oder Placebo bei Dialysepatienten untersuchen, fehlt häufig die Randomisierung oder Verblindung. Außerdem werden sehr unterschiedliche Messverfahren benutzt. Valide Studien könnten nur noch den Einfluss verschiedener Hämoglobinzielwerte auf die Lebensqualität bei Dialysepatienten überprüfen.

In einem Cochrane Review, in dem Studien mit sehr unterschiedlichen Untersuchungsmethoden an Prädialysepatienten zur Lebensqualität ausgewertet wurden [9], sowie in einer Arbeit bei Dialysepatienten mit dem Kidney Disease Questionnaire [26] und in der CREATE Studie [10] konnte in einzelnen Parametern (z. B. physische Funktionen, Vitalität) eine Erhöhung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit gezeigt werden.

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei Dialysepatienten ( $n = 596$ ) ohne symptomatische Herzerkrankung zeigte in einer Gruppe mit einem hohen Hämoglobinzielwert (13,5–14,5 g/dl) Verbesserungen lediglich in einem

Energie/Ermüdungsscore gegenüber einer Gruppe mit niedrigem Hämoglobinzielwert (9,5–11,5 g/dl). Die übrigen 19 untersuchten Variablen zeigten keine Veränderung [17].

In der CHOIR-Studie (1432 Probanden, durchschnittliche Behandlungsdauer 16 Monate) kam es zu keiner Verbesserung der Lebensqualität in der Gruppe mit einem hohen Hämoglobinzielwert gegenüber der Gruppe mit einem niedrigen Hämoglobinzielwert. Eine Meta-Analyse [8] von neun Studien, in der der Einfluss höherer angestrebter Hämoglobinzielwerte (> 12 g/dl) mit denen niedriger und mittlerer Hämoglobinzielwerte (Hb 9–12 g/dl) auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ausgewertet wurde, bestätigt die Ergebnisse: Die gefundenen Unterschiede hinsichtlich der Lebensqualität werden als gering und klinisch nicht bedeutsam eingestuft.

Die TREAT-Studie (4038 Prädialysepatienten, durchschnittliche Behandlungsdauer 29,1 Monate), welche als einzige Studie doppelblind und placebo-kontrolliert durchgeführt wurde und die in oben genannte Meta-Analyse noch nicht eingeflossen ist, zeigt nur eine moderate, klinisch nicht relevante Verbesserung bezüglich der Verringerung von Fatigue-Symptomen. Die Skalen Vitalität und körperliche Funktionsfähigkeit des SF-36 weisen keine signifikanten Unterschiede auf. Weitere Ergebnisse des SF-36 werden in der Publikation nicht berichtet.

## **Sterblichkeit**

In zwei Meta-Analysen und in der TREAT-Studie zeigte sich bei der Behandlung mit ESA vs. kein ESA/Placebo bei Patienten mit renaler Anämie keine Verringerung der Gesamtmortalität [20;25;26]. Bezüglich der Reduktion kardiovaskulärer Mortalität konnte in einer Meta-Analyse, in die drei ältere Studien minderer Qualität mit 564 Patienten eingingen, eine signifikante Reduktion festgestellt werden [26]. Dem steht die hochwertige TREAT-Studie mit 4038 Patienten (ausschließlich Prädialysepatienten) gegenüber, die keine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität ergab und ein signifikant erhöhtes Schlaganfallrisiko (1,38–2,68,  $p < 0,001$ ) zeigte [20].

Die Behandlung von Patienten mit renaler Anämie zu einem Hämoglobinzielwert > 12 g/dl im Vergleich zu niedrigeren Hämoglobinzielwerten führte zu keinem signifikanten Unterschied sowohl bezüglich der Gesamtmortalität als auch der kardiovaskulären Letalität [25;26]. In einer weiteren Meta-Analyse [21], in der hohe (12–16 g/dl) mit niedrigen Hämoglobinzielwerten (9,0–12 g/dl) bei nieren-

kranken Patienten mit und ohne Dialyse untersucht wurden, wurde eine signifikant höhere Gesamtmortalität (RR 1,17 [95 % KI: 1,01–1,35],  $p = 0,031$ ) in der Gruppe mit dem hohen Hämoglobinzielwert festgestellt.

### **Hämoglobinzielwerte**

Die Frage nach geeigneten Hämoglobinzielwerten wurde in drei Studien bei Patienten, die noch nicht mit einer Nierenersatztherapie behandelt wurden [10;20;24], und in einer Studie bei Dialysepatienten [4] anhand patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

Keine dieser Studien [4;10;20;24] konnte ebenso wie zwei Meta-Analysen [25;26] Vorteile höherer Hämoglobinzielwerte bezüglich Sterblichkeit oder Erreichen einer Dialysepflicht bei chronisch niereninsuffizienten Patienten mit und ohne Dialyse bestätigen. Zwei dieser Studien wurden sogar wegen eines negativen Trends der kardiovaskulären Mortalität in der Gruppe mit höheren Hämoglobinzielwerten abgebrochen [4, 24].

### **⊗ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Häufigste unerwünschte Wirkung während der Behandlung mit ESAs ist ein dosisabhängiger Anstieg des Blutdrucks oder die Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie [1;2;6;7;11-13;19;22;23]. Der Blutdruckanstieg kann medikamentös behandelt werden. Mit den anfangs üblichen sehr hohen Dosen wurden Therapieunterbrechungen wegen schlecht kontrollierter Hypertonie beschrieben [25]. Hypertensive Krisen mit enzephalopathieähnlichen Symptomen (z. B. Kopfschmerzen und Konfusion) und sehr selten generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle traten bei einzelnen Patienten mit normalem oder erniedrigtem Blutdruck auf [25].

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 ESAs 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.

Besonders zu Therapiebeginn wurden Influenza-ähnliche Symptome mit Gelenk- und Muskelschmerzen, Fieber, Hautausschlag und Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet. Weiterführende Informationen zu den unerwünschten Wirkungen sind den Fachinformationen zu entnehmen.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollte die Hämoglobinkonzentration in der Erhaltungsphase die empfohlene Obergrenze des Hämoglobinzielwertes nicht überschreiten. Ergebnisse der CHOIR- und der CREATE-Studie zeigten, dass bei renaler Anämie eine Anhebung des Hämoglobinzielwertes auf 13 bis 15 g/dl im Vergleich mit niedrigen Hämoglobinzielwerten (10,5 bis 11,5 g/dl) mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse verbunden sein kann [10;21;24]. In die Fachinformationen wurde ein entsprechender Hinweis aufgenommen.

Insbesondere bei Hämodialysepatienten, die eine Tendenz zur Hypotonie aufweisen oder deren arteriovenöse Fisteln Komplikationen aufweisen (z. B. Stenosen, Aneurysmen, etc.), sind Shuntthrombosen aufgetreten. Eine frühzeitige Korrektur des Shunts und eine Thromboseprophylaxe (z. B. Gabe von Acetylsalicylsäure) werden bei dieser Patientengruppe empfohlen.

Hinweise auf ein häufigeres Auftreten von Schlaganfällen (101 versus 53,  $p < 0,001$ ) und venösen Thromboembolien (41 versus 23,  $p = 0,02$ ) zeigte sich unter der Gabe von Darbepoetin bei noch nicht dialysepflichtigen Diabetikern mit renaler Anämie im Vergleich zu Placebo [20].

## Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises

1. Abseamed®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Abseamed®, Medice, Stand Nov. 2008.  
Ref Type: Report
2. Aranesp®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Aranesp® 150/300/500 Mikrogramm Injektionslösung in Fertigspritze, Amgen, Stand Okt. 2008.  
Ref Type: Report
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Stellungnahme der AkdÄ zu Biosimilars vom 09.12.2008 [www.akdae.de/46/10/index.html](http://www.akdae.de/46/10/index.html) (Zuletzt geprüft: 31. August 2009). 2008.  
Ref Type: Report
4. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med 1998; 339(9):584-590.
5. Besarab A, Reyes CM, Hornberger J. Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients (Provisional record). Am J Kidney Dis 2002; 40(3):439-446.
6. Binocrit® Injektionslösung. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Binocrit® Injektionslösung, Sandoz, Stand Jan. 2009.  
Ref Type: Report
7. Biopoin®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Biopoin®, Medice, Stand Okt. 2009.  
Ref Type: Report
8. Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, Johnson JA, Manns BJ. The impact of selecting a high hemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2009; 169(12):1104-1112.
9. Cody J, Daly C, Campbell M, Donaldson C, Khan I, Rabindranath K et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005;(3):CD003266.pub2.
10. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med 2006; 355(20):2071-2084.
11. Epoetin alfa Hexal. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Epoetin alfa Hexal, Stand Feb. 2009.  
Ref Type: Report

12. Eporatio®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Eporatio®, Medice, Stand Okt. 2009.  
Ref Type: Report
13. ERYPO® FS. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC), ERYPO® FS, Janssen-Cilag, Stand Jun. 2008.  
Ref Type: Report
14. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for authorised medicinal products for human use. 2009.  
<http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm>, Zuletzt geprüft: 14. Oktober 2009.  
Ref Type: Report
15. European Medicines Agency (EMA)/CHMP. Guidance On Similar Medicinal Products Containing Recombinant Erythropoietins (EMA/CHMP/BMWP/94526/2005 Corr.). 22-3-2006.  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452605en.pdf>, Zuletzt geprüft: 28. Oktober 2009.  
Ref Type: Report
16. Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Hemoglobin targets and blood transfusions in hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease receiving erythropoietin therapy. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3(6):1669-1675.
17. Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Erythropoietin therapy, hemoglobin targets, and quality of life in healthy hemodialysis patients: a randomized trial. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4(4):726-733.
18. Mircera®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Mircera®, Roche, Stand Sept. 2008.  
Ref Type: Report
19. NeoRecormon®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) NeoRecormon® 500/1000/2000/3000/4000/5000/6000/10000/20000/30000 I.E. Injektionslösung in Fertigspritze, Roche. 2009.  
Ref Type: Report
20. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, Cooper ME, de ZD, Eckardt KU et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2009;361(21):2019-2032.
21. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. Lancet 2007; 369(9559):381-388.
22. Retacrit®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Retacrit®, Hospira Stand Jan. 2009.  
Ref Type: Report
23. Silapo®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Silapo®, Cell Pharm, Stand Nov. 2008.  
Ref Type: Report

24. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355(20):2085-2098.
25. Strippoli GFM, Navaneethan SD, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;(4):CD003967.pub2.
26. Tonelli M, Klarenbach S, Wiebe N, Shrive F, Hemmelgarn B, Manns B. Overview of Erythropoiesis-Stimulating Agents for Anemia of Chronic Kidney Disease: Systematic Review and Economic Evaluation [Technology overview number 42]. 2008. Ottawa, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.  
Ref Type: Generic

### C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wurde 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 Ärztesgesellschaften 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.	Reinhardtstr. 37	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 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
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüber hinaus gab der Gemeinsame Bundesausschuss neben den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a SGB V Sachverständigen der

medizinischen Wissenschaft und Praxis Gelegenheit, zum Entwurf des Therapiehinweises zu „Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie“ Stellung zu nehmen.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wurde im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz. Nr. 75 (S. 1785) vom 20.05.2010).

[1551 A]

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

**Vom 6. April 2010**

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 6. April 2010 beschlossen, folgendes Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IV,  
Therapiehinweise: Ergänzung um den Therapiehinweis  
zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen  
(zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie).

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 Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 18. Mai 2010 zugeleitet:

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.

Darüber hinaus gibt 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 renalen Anämie)“ Stellung zu nehmen. Der Entwurf und die tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

21. Juni 2010

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

E-Mail zur Anlage IV: [therapiehinweise@g-ba.de](mailto:therapiehinweise@g-ba.de)

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

Die Beschlüsse und die tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Berlin, den 6. April 2010

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

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

**Besuchsadresse:**  
Wegelystraße 6  
10623 Berlin

**Ansprechpartner/in:**  
Astrid Johnsson  
Abteilung Arzneimittel

**Telefon:**  
030 275838210

**Telefax:**  
030 275838205

**E-Mail:**  
arzneimittel@g-ba.de

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

**Unser Zeichen:**  
aj/uh/jg

**Datum:**  
18. Mai 2010

**Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV nach § 17, Abschnitt H zu Therapiehinweisen: Ergänzung um den Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie) gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. April 2010 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Ergänzung der Anlage IV einzuleiten. Anlage IV zum Abschnitt H der AM-RL soll wie folgt ergänzt werden:

- **Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie)**

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

**21. Juni 2010**

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

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

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

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



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss „Arzneimittel“  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
therapiehinweise@g-ba.de**

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

i.A. Astrid Johnsson  
Referentin

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

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

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

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

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

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

### Literaturliste [*Institution/Firma*]

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

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

**Stellungnahmeverfahren zum Thema Therapiehinweise: ESAs (symptomatische renale Anämie)**

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:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung**  
**der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV:**  
**Therapiehinweis zu**  
**Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen**  
**(zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie)**

Vom 06. April 2010

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 06. April 2010 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der 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 [ ] (BAnz. [ ] [ ]), beschlossen:

- I. Die Anlage IV 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 renalen Anämie)

**Beschluss vom:**  
**In Kraft getreten am:**  
**BAnz. [ ], Nr. [ ] vom [ ], S. [ ]**

**☒ zugelassene Anwendungsgebiete**

Alle Erythropoese stimulierenden Wirkstoffe (Erythropoiesis Stimulating Agents, ESAs) sind in Deutschland zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz zugelassen. Arzneimittel, die Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta, Darbepoetin alfa oder pegyliertes Epoetin beta enthalten, sind bei Patienten mit renaler Anämie zur intravenösen wie auch zur subkutanen Anwendung zugelassen. Bis auf Epoetin theta sind alle als Biosimilars zugelassenen Epoetin-haltigen Arzneimittel bei Patienten mit renaler Anämie nur für die intravenöse Verabreichung zugelassen, da die Daten für die Sicherheit der subkutanen Anwendung nicht ausreichen. Mit Ausnahme von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta und Epoetin theta bezieht sich die Zulassung auch auf pädiatrische Patienten mit renaler Anämie unter Hämodialysebehandlung.

Weitere Indikationen wie die Behandlung der symptomatischen Anämie und die Reduktion des Transfusionsbedarfs bei onkologischen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, sind an dieser Stelle nicht dargestellt. Diesbezüglich wird auf den Therapiehinweis vom ... (ESAs onko Beschluss / BAnz. ...) verwiesen. Auch zusätzliche, seltenere Indikationen zur Vorbereitung von autologen Bluttransfusionen sind nicht Gegenstand dieses Therapiehinweises.

Tabelle 1: Fertigarzneimittel zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie

Wirkstoff	Präparat	Art der Verabreichung <sup>1</sup>	Anwendungsgebiete <sup>1</sup>
Epoetin alfa	Erypo <sup>®</sup> FS, Eprex FS	i.v., s.c.	<b>Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</b>  <i>Kinder + Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung</li> </ul> <i>Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Peritonealdialysebehandlung</li> </ul>
	Abseamed <sup>®</sup> , Binocrit <sup>®</sup> Epoetin alfa Hexal <sup>®</sup>	i.v.	

			<ul style="list-style-type: none"> <li>schwere symptomatische renale Anämie mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig ist</li> </ul>
Epoetin zeta	Silapo® Retacrit®	i.v.	<b>Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</b> <i>Kinder + Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung</li> </ul> <i>Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Peritonealdialysebehandlung</li> </ul> Schwere symptomatische renale Anämie mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig ist
Epoetin beta	NeoRecomon®	i.v., s.c.	<i>Kinder + Erwachsene:</i> <b>Symptomatische Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD)</b>
Epoetin theta	Biopoin® Eporatio®	i.v., s.c.	<b>Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</b> <i>Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</li> </ul>
Darbepoetin alpha	Aranesp®	i.v., s.c.	<i>Kinder + Erwachsene:</i> <b>Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</b>
Methoxy-Polyethylen-glycol-Epoetin beta	Mircera®	i.v., s.c.	<i>Erwachsene:</i> <b>Symptomatische Anämie bei chronischen Nierenerkrankungen (CKD)</b>

### ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

ESAs werden intravenös oder subkutan (Ausnahme: Biosimilars Epoetin alfa und Epoetin zeta nur intravenös) 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.

Für den therapeutischen Einsatz gelten heute alle verfügbaren ESAs als äquivalent. Für die als sogenannte „Biosimilars“ von der Europäischen Kommission zugelassenen ESAs wurde nachgewiesen, dass ihre Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit in den zugelassenen Indikationen ausreichend belegt sind und dem Zulassungsstandard entsprechen.

Durch randomisierte kontrollierte Studien (RCT) belegte Therapieziele sind ein Anstieg des Hämoglobin (Hb)-Wertes und eine Verringerung bzw. Vermeidung von Bluttransfusionen. Eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität konnte anhand der vorliegenden Studien bisher nicht eindeutig gezeigt werden. Dem gegenüber stehen RCTs, die belegen, dass ein zu hoher Hämoglobinzielwert ( $> 12$  g/dl) schwerwiegende Risiken (z. B. Erhöhung der Schlaganfallrate, thromboembolische Komplikationen) beinhaltet.

Bei der Verordnung von ESAs zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie müssen folgende Punkte 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.
- Vor Verordnung von ESAs sollte unter Einbeziehung der Patienten eine Nutzen-Risiko-Abwägung 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 Risiken bei der Gabe von ESAs (erhöhtes Mortalitätsrisiko, thromboembolische Komplikationen, erhöhtes Risiko von Schlaganfällen, mögliche Stimulation des Tumorwachstums) sorgfältig und aktuell informiert werden.
- Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) hat nach Abschluss eines Risikobewertungsverfahrens für alle Indikationen einheitliche Therapieziele empfohlen. Danach soll der Zielwert des Hb für Erwachsene zwischen 10 und 12 g/dl (entsprechend 6,2 und 7,45 mmol/l) und für Kinder zwischen 9,5 und 11 g/dl (entsprechend 5,9–6,8 mmol/l) liegen und damit den physiologischen Normbereich unterschreiten.
- Die Behandlung der symptomatischen renalen Anämie sollte bei Hämoglobin-Werten  $< 10,0$  g/dl erwogen und bei Werten  $< 9$  g/dl begonnen werden, nachdem andere Ursachen der Anämie ausgeschlossen wurden.
- Bei Hämoglobinwerten  $< 9$  g/dl muss das Risiko vermehrt notwendiger Transfusionen gegenüber einem erhöhten Schlaganfallsrisiko abgewogen werden. Insbesondere bei Patienten, die für eine Transplantation infrage

kommen, muss die mögliche Bildung von Alloantikörpern gegen Blutgruppenantigene durch Erythrozytenkonzentrate berücksichtigt werden.

- Ein Anheben des Hb-Wertes über 12 g/dl bringt für den Patienten keine messbaren Vorteile, sondern kann mit erhöhten Risiken verbunden sein. Außerdem wäre dafür eine Erhöhung der Epoetin- bzw. Darbepoetin-Dosis erforderlich.
- Die Dosis der ESAs sollte angepasst werden, wenn der Hb-Wert um mehr als 2 g/dl/Monat steigt oder sinkt und/oder wenn der Hb-Wert außerhalb des oben genannten Zielbereichs gerät.
- Für die Biosimilars wurden von der EMA im Vergleich zum Referenzpräparat in den Zulassungsstudien keine klinisch relevanten Dosisunterschiede festgestellt. In den der Zulassung entsprechenden Applikationsformen stellen Biosimilars eine kostengünstige Alternative dar.
- Für Epoetin alfa und beta wurde gezeigt, dass ein Einsparpotential durch Reduktion der Dosis bei subkutaner im Vergleich zur intravenösen Anwendung besteht.

## 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

Wirkstoff	Präparat	Dosis <sup>1</sup>	Kosten für 12 Wochen [€] <sup>2,3</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>2,3</sup>
Epoetin alfa	Erypo® FS 4000 I.E./0,4ml, Eprex® FS 4000 I.E./0,4ml	50 IE/kg KG 3 xWoche (i.v./s.c.) <sup>4,5</sup>	1851,12 1761,00	8021,52 7631,00
	Abseamed® 4000 I.E./0,4 ml, <sup>12</sup> Binocrit® 4000 I.E./0,4 ml, <sup>12</sup> Epoetin alfa Hexal® 4000 I.E./0,4 ml <sup>12</sup>	50 IE/kg KG 3 xWoche (i.v.) <sup>5,6</sup>	1372,98 1372,98 1372,98	5949,58 5949,58 5949,58
	Epoetin zeta	Silapo® 4000 I.E./0,4 ml <sup>12</sup> Retacrit® 4000 I.E./0,4 ml <sup>12</sup>	50 IE/kg KG 3 xWoche (i.v.) <sup>5,6</sup>	1372,98
Epoetin beta	NeoRecomon® 1000 I.E./500 I.E.	20 IE kg KG/ 3 xWoche (s.c.) <sup>7</sup>	740,88	3210,48
	NeoRecomon® 3000 I.E.	40 IE kg KG/ 3 xWoche (i.v.) <sup>7</sup>	1216,92	5273,32

Epoetin theta <sup>13</sup>	Biopoin® 2000 I.E./0,5 ml <sup>12</sup>	20 IE/kg KG 3 x/Woche (s.c.) <sup>6</sup>	Biopoin: 714,24	Biopoin: 3095,04
	Biopoin® 3000 I.E./0,5 ml <sup>12</sup>	40 IE/kg KG 3 x/Woche (i.v.) <sup>8</sup>	Biopoin: 1043,64	Biopoin: 4522,44
Darbepoetin alfa	Aranesp® 30 µg	0,45 µg/kg KG/ Woche (i.v./s.c.) <sup>9</sup>	1049,37	4547,27
Methoxy-Polyethylen-glycol-Epoetin beta	Mircera® 50 µg/0,3 ml	0,6 µg/kg KG alle 2 Wochen (i.v./s.c.) <sup>10</sup>	797,58	3456,18
Erythrozytenkonzentrat (EK)				
Erythrozytenkonzentrat	225–375 ml / Beutel <sup>11</sup>	ca. 88 € / Beutel <sup>11</sup>		

Stand Lauertaxe: 15.01.2010

<sup>1</sup> Dosierung gemäß Fachinformation (Korrekturphase bzw. Anfangsdosis).

<sup>2</sup> Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import sowie kostengünstiger Stückelungen; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.

<sup>3</sup> Kostenberechnung für eine ca. 70 kg schwere Person.

<sup>4</sup> Verabreichung vorzugsweise intravenös.

<sup>5</sup> Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Hämodialysepatienten und erwachsene Patienten mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind. Dosierung für erwachsene Peritonealdialyse-Patienten: 50 IE/kg/KG, 2 x/Woche.

<sup>6</sup> Nur zur intravenösen Applikation zugelassen.

<sup>7</sup> Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Patienten.

<sup>8</sup> Dosisangabe für erwachsene Patienten. Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen.

<sup>9</sup> Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Patienten. Alternative subkutane Gabe bei nicht-dialysepflichtigen erwachsenen und pädiatrischen Patienten: 0,75 µg/kg KG/alle 2 Wochen.

<sup>10</sup> Dosisangabe für erwachsene Patienten, die aktuell nicht mit einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) behandelt werden. Anwendung wird für Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

<sup>11</sup> Angaben: DRK, Blutspendedienst Berlin, 17.08.2009.

<sup>12</sup> Biosimilar

<sup>13</sup> Weiteres Epoetin theta-haltiges Präparat: Eporatio® (noch nicht verfügbar).

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

Ein Erythrozytenkonzentrat (EK) kostet ca. 88 €. Die Gabe ist nur bei symptomatischer schwerer Anämie gerechtfertigt. Neben dem Infektionsrisiko besteht auch die Gefahr einer Bildung von Alloantikörpern gegen Blutgruppenantigene vor einer geplanten Transplantation.

### Wirkungen

In Deutschland sind verschiedene gentechnologisch hergestellte Varianten des körpereigenen Glykoproteins EPO zur Behandlung der chronischen Anämie bei Niereninsuffizienz zugelassen (s. Tabelle 1). Hierzu zählen: Epoetin alfa, beta, theta und zeta, pegyliertes Epoetin beta 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-Rezeptor 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-Rezeptor 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-Rezeptoren 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.

### Wirksamkeit

Die Verordnung von ESAs bei Patienten mit renaler Anämie hat folgende Therapieziele: Anstieg des Hb-Wertes, Vermeidung von Anämie-bedingten Symptomen bzw. Organschäden, Reduktion bzw. Verhinderung der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, Verbesserung der Lebensqualität, Verminderung der Morbidität und Sterblichkeit.

Die Wirksamkeit von ESA wird bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit und ohne Dialysepflicht im Vergleich zur Nichtgabe oder Placebo und im Vergleich verschiedener Hämoglobinzielwerte dargestellt.

### **Hämatologisches Ansprechen**

Die Gabe von ESAs kann die Anämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz verbessern, Hämoglobin und Hämatokrit steigen an. Dies wurde in neun Studien an Prädialysepatienten, in einer Untersuchung bei Peritonealdialysepatienten und in fünf Studien bei Dialysepatienten bestätigt.

### **Reduktion der Transfusionsrate**

Entsprechend einer Auswertung von drei Studien mit 300 Probanden konnte das relative Risiko des Bedarfs an Erythrozytenkonzentraten (EK) durch die Gabe von ESA statistisch signifikant um 85 % reduziert werden (RR: 0,15 [95 % KI: 0,05–0,47]).

Hinweise für eine Reduktion der Transfusionsrate ergaben sich ebenfalls bei Prädialysepatienten in der TREAT-Studie, in der die Gabe von EK nur bei 297 Patienten in der Interventionsgruppe (Hämoglobinzielwert > 13 g/dl) im Vergleich zu 496 Patienten in der Placebogruppe notwendig ( $p < 0,001$ ) war.

In einer weiteren Studie waren bei Dialysepatienten mit niedrigem Hämoglobinzielwert (Hb 9,5–11,5 g/dl) 0,66 (95 % KI: 0,59–0,74) Transfusionen pro Jahr und Patient gegenüber 0,26 (95 % KI: 0,22–0,32) in der Gruppe mit hohem Hämoglobinzielwert (Hb 13,5–14,5 g/dl) erforderlich ( $p = 0,0001$ ).

### **Beginn der Dialysepflicht**

In fünf Untersuchungen wurde weder die Zahl der Patienten, die im Studienzeitraum dialysepflichtig wurden, noch die Dauer bis zum Beginn der Nierenersatztherapie (eine Studie) durch den Gebrauch von ESAs signifikant beeinflusst.

In drei Studien war ein Hämoglobinzielwert < 12 g/dl nicht mit einem erhöhten Risiko für das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz, die ein Nierenersatzverfahren notwendig machte, gegenüber einem Hämoglobinzielwert von > 13 g/dl verbunden.

In der CREATE-Studie wurden signifikant mehr Patienten in der Gruppe mit hohem Hämoglobinzielwert als in der Gruppe mit niedrigem Hämoglobinzielwert dialysepflichtig (127 vs. 111,  $p = 0,03$ ). In der CHOIR-Studie war ebenso wie in der TREAT-Studie kein signifikanter Unterschied bezüglich der Einleitung eines Nierenersatzverfahrens nachweisbar.

### **Lebensqualität**

Studien zur Lebensqualität, die den Gebrauch von ESA gegenüber dem Nichtgebrauch oder Placebo bei Dialysepatienten untersuchen, fehlt häufig die

Randomisierung oder Verblindung. Außerdem werden sehr unterschiedliche Messverfahren benutzt. Valide Studien könnten nur noch den Einfluss verschiedener Hämoglobinzielwerte auf die Lebensqualität bei Dialysepatienten überprüfen.

In einem Cochrane Review, in dem Studien mit sehr unterschiedlichen Untersuchungsmethoden an Prädialysepatienten zur Lebensqualität ausgewertet wurden, sowie in einer Arbeit bei Dialysepatienten mit dem Kidney Disease Questionnaire und in der CREATE Studie konnte in einzelnen Parametern (z. B. physische Funktionen, Vitalität) eine Erhöhung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit gezeigt werden.

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei Dialysepatienten (n = 596) ohne symptomatische Herzerkrankung zeigte in einer Gruppe mit einem hohen Hämoglobinzielwert (13,5–14,5 g/dl) Verbesserungen lediglich in einem Energie/Ermüdungsscore gegenüber einer Gruppe mit niedrigem Hämoglobinzielwert (9,5–11,5 g/dl). Die übrigen 19 untersuchten Variablen zeigten keine Veränderung.

In der CHOIR-Studie (1432 Probanden, durchschnittliche Behandlungsdauer 16 Monate) kam es zu keiner Verbesserung der Lebensqualität in der Gruppe mit einem hohen Hämoglobinzielwert gegenüber der Gruppe mit einem niedrigen Hämoglobinzielwert. Eine Meta-Analyse von neun Studien, in der der Einfluss höherer angestrebter Hämoglobinzielwerte (> 12 g/dl) mit denen niedriger und mittlerer Hämoglobinzielwerte (Hb 9–12 g/dl) auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ausgewertet wurde, bestätigt die Ergebnisse: Die gefundenen Unterschiede hinsichtlich der Lebensqualität werden als gering und klinisch nicht bedeutsam eingestuft.

Die TREAT-Studie (4038 Prädialysepatienten, durchschnittliche Behandlungsdauer 29,1 Monate), welche als einzige Studie doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt wurde und die in oben genannte Meta-Analyse noch nicht eingeflossen ist, zeigt nur eine moderate, klinisch nicht relevante Verbesserung bezüglich der Verringerung von Fatigue-Symptomen. Die Skalen Vitalität und körperliche Funktionsfähigkeit des SF-36 weisen keine signifikanten Unterschiede auf. Weitere Ergebnisse des SF-36 werden in der Publikation nicht berichtet.

### **Sterblichkeit**

In zwei Meta-Analysen und in der TREAT-Studie zeigte sich bei der Behandlung mit ESA vs. kein ESA/Placebo bei Patienten mit renaler Anämie keine Verringerung der Gesamtmortalität. Bezüglich der Reduktion kardiovaskulärer Mortalität konnte in einer Meta-Analyse, in die drei ältere Studien minderer Qualität mit 564 Patienten eingingen, eine signifikante Reduktion festgestellt werden. Dem steht die

hochwertige TREAT-Studie mit 4038 Patienten (ausschließlich Prädialysepatienten) gegenüber, die keine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität ergab und ein signifikant erhöhtes Schlaganfallrisiko (1,38–2,68,  $p < 0,001$ ) zeigte.

Die Behandlung von Patienten mit renaler Anämie zu einem Hämoglobinzielwert  $> 12$  g/dl im Vergleich zu niedrigeren Hämoglobinzielwerten führte zu keinem signifikanten Unterschied sowohl bezüglich der Gesamtmortalität als auch der kardiovaskulären Letalität. In einer weiteren Meta-Analyse, in der hohe (12–16 g/dl) mit niedrigen Hämoglobinzielwerten (9,0–12 g/dl) bei nierenkranken Patienten mit und ohne Dialyse untersucht wurden, wurde eine signifikant höhere Gesamtmortalität (RR 1,17 [95 % KI: 1,01–1,35],  $p = 0,031$ ) in der Gruppe mit dem hohen Hämoglobinzielwert festgestellt.

### **Hämoglobinzielwerte**

Die Frage nach geeigneten Hämoglobinzielwerten wurde in drei Studien bei Patienten, die noch nicht mit einer Nierenersatztherapie behandelt wurden, und in einer Studie bei Dialysepatienten anhand patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

Keine dieser Studien konnte ebenso wie zwei Meta-Analysen Vorteile höherer Hämoglobinzielwerte bezüglich Sterblichkeit oder Erreichen einer Dialysepflicht bei chronisch niereninsuffizienten Patienten mit und ohne Dialyse bestätigen. Zwei dieser Studien wurden sogar wegen eines negativen Trends der kardiovaskulären Mortalität in der Gruppe mit höheren Hämoglobinzielwerten abgebrochen.

### **⊗ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Häufigste unerwünschte Wirkung während der Behandlung mit ESAs ist ein dosisabhängiger Anstieg des Blutdrucks oder die Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie. Der Blutdruckanstieg kann medikamentös behandelt werden. Mit den anfangs üblichen sehr hohen Dosen wurden Therapieunterbrechungen wegen schlecht kontrollierter Hypertonie beschrieben. Hypertensive Krisen mit enzephalopathieähnlichen Symptomen (z. B. Kopfschmerzen und Konfusion) und sehr selten generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle traten bei einzelnen Patienten mit normalem oder erniedrigtem Blutdruck auf.

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 ESAs 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.

Besonders zu Therapiebeginn wurden Influenza-ähnliche Symptome mit Gelenk- und Muskelschmerzen, Fieber, Hautausschlag und Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet. Weiterführende Informationen zu den unerwünschten Wirkungen sind den Fachinformationen zu entnehmen.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollte die Hämoglobin-Konzentration in der Erhaltungsphase die empfohlene Obergrenze des Hämoglobinzielwertes nicht überschreiten. Ergebnisse der CHOIR- und der CREATE-Studie zeigten, dass bei renaler Anämie eine Anhebung des Hämoglobinzielwertes auf 13 bis 15 g/dl im Vergleich mit niedrigen Hämoglobinzielwerten (10,5 bis 11,5 g/dl) mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse verbunden sein kann. In die Fachinformationen wurde ein entsprechender Hinweis aufgenommen.

Insbesondere bei Hämodialysepatienten, die eine Tendenz zur Hypotonie aufweisen oder deren arteriovenöse Fisteln Komplikationen aufweisen (z. B. Stenosen, Aneurysmen, etc.), sind Shuntthrombosen aufgetreten. Eine frühzeitige Korrektur des Shunts und eine Thromboseprophylaxe (z. B. Gabe von Acetylsalicylsäure) werden bei dieser Patientengruppe empfohlen.

Hinweise auf ein häufigeres Auftreten von Schlaganfällen (101 versus 53,  $p < 0,001$ ) und venösen Thromboembolien (41 versus 23,  $p = 0,02$ ) zeigte sich unter der Gabe von Darbepoetin bei noch nicht dialysepflichtigen Diabetikern mit renaler Anämie im Vergleich zu Placebo.

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

**Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen**  
(zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie)

Vom 06. April 2010

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlagen</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Verfahrensablauf</b>	<b>3</b>
<b>4.</b>	<b>Unterlagen nach § 92 Abs. 3a Satz 3 SGB V</b>	<b>5</b>
<b>5.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b>	<b>6</b>
5.1	Bewertungsgrundlage	6
5.2	Bewertungsentscheidung	13

## **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 2007 und 11. Oktober 2007 hat der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über die Erstellung eines Therapiehinweises zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie beraten. Der Unterausschuss kam zu dem Ergebnis, dass eine Beauftragung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) zur Erstellung eines Gutachtens als Grundlage für die Erstellung eines Therapiehinweises zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie erfolgen soll. Die AKdÄ erhielt mit Schreiben vom 25. Oktober 2007 den entsprechenden Auftrag.

In den Sitzungen des Unterausschusses Arzneimittel am 06. Oktober 2009 und 11. März 2010 informierte der Gutachter der AKdÄ die Mitglieder des Unterausschusses über den Stand des Gutachtens zur Erstellung eines Therapiehinweises. In einem fachlichen Diskurs wurden von den Sitzungsteilnehmern Fragen gestellt, sowie Anmerkungen zu Textabschnitten gegeben.

Die AkdÄ übermittelte der Geschäftsstelle des G-BA am 25. März 2010 die finale Fassung des Gutachtens zur Erstellung eines Therapiehinweises zu „Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen bei der Behandlung der symptomatischen renalen Anämie“. Dieses Gutachten der AKdÄ lag dem Unterausschuss am 06. April 2010 zur Beratung vor.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ übernahm das vorgelegte Gutachten als Therapiehinweis unter Berücksichtigung folgender Änderung: Es wurde eine Präzisierung des Begriffs Letalität zu Mortalität unter Bezugnahme auf die Originalliteratur vorgenommen.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in der Sitzung am 06. April 2010 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die Anlage IV nach § 17, Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie wird um den Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen bei der Behandlung der symptomatischen renalen Anämie gemäß Anlage ergänzt.

### 3.        **Verfahrensablauf**

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“	06.10.2009 11.03.2010	Information des Gutachters über den Stand der Erstellung des Gutachtens
Sitzung UA „Arzneimittel“	06.04.2010	Beratung des Gutachtens und Konsentierung eines Therapiehinweises zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2, VerFO G-BA).

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 Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z.B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden. Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den tragenden Gründen bzw. in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Folgende Organisationen werden 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.	Reinhardtstr. 37	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubiestraße 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
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüber hinaus gibt der Gemeinsame Bundesausschuss Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis Gelegenheit, zum Entwurf des Therapiehinwei-

ses zu „Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie“ Stellung zu nehmen.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

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

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

Gutachten der AkdÄ : siehe Anlage 1

Berlin, den 06. April 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gem. § 91 SGB V

Hess

## 5. Bewertungsverfahren

### 5.1 Bewertungsgrundlage

Die AkdÄ hat sich im Rahmen einer Literaturrecherche einen Überblick über den wissenschaftlichen Stand der Kenntnisse bezüglich Erythropoese-stimulierender Wirkstoffe bei der Behandlung der symptomatischen renalen Anämie verschafft. Dabei hat die AkdÄ hauptsächlich aktuelle, systematische Reviews von hoher Evidenzstufe ausgewertet. Darüber hinaus wurden auch methodisch hochwertige Studien berücksichtigt, die patientenrelevante Endpunkte untersuchen. Die so gefundene Evidenz wurde in dem vorliegenden Gutachten berücksichtigt.

Zur Erfassung der relevanten Studien zur Bewertung des Nutzens wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Die Suche wurde wie folgt durchgeführt:

Datenbanken: Cochrane Library, Medline, DIMDI-Superbase (Medline, Embase, Embase Alert),

Datum: November 2007, Update Oktober 2009

Suchstrategie:

Cochrane Library (22.11.2007)

Schritt	
1	MeSH descriptor <b>Erythropoietin</b> explode all trees
2	(erythropoietin*) or (erythropoies*) or (erythropoiet*)
3	(erythropoetin*) or (erythropoes*) or (erythropoet*) or (epoetin*) or (darbepoetin*)
4	(#1 OR #2 OR #3)
5	MeSH descriptor <b>Renal Dialysis</b> explode all trees
6	MeSH descriptor <b>Kidney Diseases</b> explode all trees
7	MeSH descriptor <b>Anemia</b> explode all trees
8	"renal anemia"
9	(#5 OR #6)
10	(#7 AND #9)
11	(#4 AND #8)
12	(#10 OR #11)
13	(#12), from 2000 to 2007

Cochrane Library (08.10.2009)

Schritt	
1	MeSH descriptor <b>Erythropoietin</b> explode all trees
2	(erythropoietin*) or (erythropoies*) or (erythropoiet*)
3	(erythropoetin*) or (erythropoes*) or (erythropoet*) or (epoetin*) or (darbepoetin*)
4	(#1 OR #2 OR #3)
5	MeSH descriptor <b>Renal Dialysis</b> explode all trees
6	MeSH descriptor <b>Kidney Diseases</b> explode all trees
7	(#5 OR #6)
8	"renal anemia"
9	MeSH descriptor <b>Anemia</b> explode all trees
10	renal anemia
11	(#49AND #10)
12	(#4 OR #11)
13	(#12), from 2007 to 2009

Medline (27.11.2007)

Schritt	
1	Search "erythropoietin"[MeSH Terms]
2	Search erythropoietin* OR erythropoies* OR erythropoiet*
3	Search erythropoetin* OR erythropoes* OR erythropoet* OR epoetin* OR darbepoetin*
4	Search #1 OR #2 OR #3
5	Search "renal dialysis"[MeSH Terms]
6	Search "kidney diseases"[MeSH Terms]
7	Search #5 OR #6
8	Search "anemia"[MeSH Terms]
9	Search #7 AND #8
10	Search renal anemia
11	Search #9 OR #10
12	Search #4 AND #11
13	Search #4 AND #11 Limits: Publication Date from 2000 to 2007, Humans, Systematic Reviews
14	Search #4 AND #11 Limits: Publication Date from 2000 to 2007, Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline
15	Search #4 AND #11 Limits: Publication Date from 2000 to 2007, Humans, Randomized Controlled Trial
16	Search #13 OR #14 OR #15
17	Search #16 Limits: English, French, German, Italian, Spanish

Medline 12.10.2009

Schritt	
1	Search "erythropoietin"[MeSH Terms]
2	Search erythropoietin* OR erythropoies* OR erythropoiet*
3	Search erythropoietin* OR erythropoes* OR erythropoet* OR epoetin* OR darbepoetin*
4	Search #1 OR #2 OR #3
5	Search "renal dialysis"[MeSH Terms]
6	Search "kidney diseases"[MeSH Terms]
7	Search #5 OR #6
8	Search "anemia"[MeSH Terms]
9	Search #7 AND #8
10	Search renal anemia
11	Search #9 OR #10
12	Search #4 AND #11
13	Search ("2007/11/27"[Publication Date] : "3000"[Publication Date]) AND (#4 AND #11) Limits: Humans, Systematic Reviews
14	Search ("2007/11/27"[Publication Date] : "3000"[Publication Date]) AND (#4 AND #11) Limits: Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline
15	Search ("2007/11/27"[Publication Date] : "3000"[Publication Date]) AND (#4 AND #11) Limits: Humans, Randomized Controlled Trial
16	Search #13 OR #14 OR #15

DIMDI-Superbase (Medline, Embase, Embase Alert) (2007)

Schritt	
1	ME60; EM74; EA08
2	CT="ERYTHROPOIETIN"
3	(FT=erythropoietin* OR FT=erythropoies* ) OR FT=erythropoiet*
4	((((FT=erythropoietin* OR FT=erythropoes* ) OR FT=erythropoet* ) OR FT=epoetin* ) OR FT=darbepoetin*
5	2 OR 3 OR 4
13	((((CT=("METAANALYSIS"; "META-ANALYSIS") OR (CT D "META ANALYSIS" OR UT="META ANALYSIS" OR IT="META ANALYSIS" OR SH="META ANALYSIS")) OR DT="META-ANALYSIS") OR FT=systematic review ) OR FT=systematic overview
14	((((CT=("RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL") OR DT="RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL") OR FT=randomized controlled ) OR FT=randomised controlled
15	13 OR 14
22	CT=("KIDNEY DISEASES"; "KIDNEY DISEASE")
23	ct d kidney disease*
24	(CT="RENAL DIALYSIS" OR (CT D "DIALYSIS" OR UT="DIALYSIS" OR IT="DIALYSIS" OR SH="DIALYSIS")) OR (CT D "HEMODIALYSIS" OR UT="HEMODIALYSIS" OR IT="HEMODIALYSIS" OR SH="HEMODIALYSIS")
25	22 OR 23 OR 24
26	CT="ANEMIA"
27	ct d anemia
28	26 OR 27
29	25 AND 28

8

30	FT=renal anemia
31	29 OR 30
32	5 AND 31
33	32 AND PY=2000 to 2007 AND (PPS=Human)
34	S=33 AND pps=sysrev
35	13 AND 33
36	14 AND 33
37	34 OR 35 OR 36
38	check duplicates: unique in s=37
39	s=38 AND base=em74

DIMDI-Superbase (Medline, Embase, Embase Alert) (12.10.2009)

Schritt	
1	ME60; EM74; EA08
2	CT="ERYTHROPOIETIN"
3	(FT=erythropoietin* OR FT=erythropoies* ) OR FT=erythropoiet*
4	((FT=erythropoietin* OR FT=erythropoes* ) OR FT=erythropoet* ) OR FT=epoetin* ) OR FT=darbepoetin*
5	2 OR 3 OR 4
6	CT=("KIDNEY DISEASE"; "KIDNEY DISEASES")
7	ct d kidney disease*
8	CT="RENAL DIALYSIS" OR CT D "DIALYSIS" OR ("DIALYSIS") / (UT;IT;SH) OR CT D "HAEMODIALYSIS" OR ("HAEMODIALYSIS") / (UT;IT;SH) OR CT D "HEMODIALYSIS" OR ("HEMODIALYSIS") / (UT;IT;SH)
9	6 OR 7 OR 8
10	CT="ANEMIA" OR (CT D "ANAEMIA" OR UT="ANAEMIA" OR IT="ANAEMIA" OR SH="ANAEMIA")
11	ct d anemia
12	10 OR 11
13	9 AND 12
14	FT=renal anemia OR FT=renal anaemia
15	13 OR 14
16	5 AND 15
17	16 AND PY=2007 to 2009 AND pps=Mensch
18	CT="METAANALYSIS" OR CT D ("META-ANALYSIS"; "META-ANALYSIS AS TOPIC") OR ("META-ANALYSIS"; "META-ANALYSIS AS TOPIC") / (UT;IT;SH) OR CT D ("META ANALYSIS"; "META ANALYSIS AS TOPIC") OR ("META ANALYSIS"; "META ANALYSIS AS TOPIC") / (UT;IT;SH) OR DT="META-ANALYSIS") OR FT=systematic review OR FT=systematic overview
19	CT=("RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC") OR DT="RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL" OR FT=randomized controlled OR FT=randomised controlled
20	18 OR 19
21	17 AND 20
22	check duplicates: unique in s=21
23	s=22 AND base=em74

### Suchstrategie zu Epoetin theta

Datenbank: DIMDI Superbase (Medline, Embase, Embase Alert, Biosis, Scisearch)

Datum: 11.02.2010

Schritt	
1	BA00 EA08 EM00 IS00 ME00
2	CT="ERYTHROPOIETIN"
3	(FT=erythropoietin* OR FT=erythropoies* ) OR FT=erythropoiet*
4	((FT=erythropoietin* OR FT=erythropoes* ) OR FT=erythropoet* ) OR FT=epoetin*
5	2 OR 3 OR 4
6	(FT=epoetin theta OR FT=eporatio ) OR FT=biopoin
7	5 AND 6

Es wurde eine zusätzliche Handsuche durchgeführt zur Ergänzung eventuell nicht gefundener Studien.

Die Auswahl der Literatur erfolgte nach den im Folgenden dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien sollen gewährleisten, dass insbesondere Unterlagen nach § 7 Abs. 2 (4. Kapitel Verfahrensordnung G-BA), die patientenrelevanten Endpunkte widerspiegeln und von hoher methodischer Qualität sind, in die Bewertung einbezogen werden.

	<b>Einschlusskriterium</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
<b>Indikation</b>	Renale Anämie	Andere Erkrankungen als Renale Anämie
<b>Studiendesign</b>	randomisierte, kontrollierte, klinische Studien mit aktiver Kontrollgruppe  Aktuelle, systematische Reviews (und Metaanalysen, HTA), die patientenrelevante Endpunkte untersuchen	nicht-randomisierte CCT Dosisfindungs-Studien Dosisescalations-Studien, falls in der Kontrollgruppe keine entsprechend vergleichbare Dosiserhöhung erfolgte Nicht a priori definierte Subgruppen Analysen, Post hoc Analysen Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe In vitro-Studien Äquivalenzstudien Tierexperimentelle Studien Kongressberichte / Abstracts Nicht systematische Reviews und Metaanalysen Pharmakoökonomische Analysen und Studien Klinische Empfehlungen
<b>Interventionsgruppe</b>	Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe	Keine Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe in der Interventionsgruppe
<b>Kontrollgruppe</b>	Aktive Kontrolle	
<b>Beobachtungsdauer nach Randomisierung</b>	≥ 12 Wochen; sollte dadurch eine relevante Anzahl von RCTs mit aktiver Kontrollgruppe ausgeschlossen werden, werden Studien mit mindestens 8 Wochen Beobachtungsdauer eingeschlossen	< 12 Wochen
<b>Endpunkte:</b>		
<b>Primärer Endpunkt</b>	Morbidität Mortalität	Andere (z.B. HB-Wert)
<b>Sekundäre Endpunkte</b>	Morbidität (kardiovaskuläre Endpunkte) Mortalität (kardiovaskuläre und/oder Gesamtmortalität) Anteil Patienten, die Ziel erreichen	andere
<b>Sprache</b>	Englisch, deutsch	andere

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.

## 5.2 Bewertungsentscheidung

Der Unterausschuss hat das Gutachten der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft bewertet und in dem Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie) umgesetzt:

### ☒ zugelassene Anwendungsgebiete

Alle Erythropoese stimulierenden Wirkstoffe (Erythropoiesis Stimulating Agents, ESAs) sind in Deutschland zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz zugelassen. Arzneimittel, die Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta, Darbepoetin alfa oder pegyliertes Epoetin beta enthalten, sind bei Patienten mit renaler Anämie zur intravenösen wie auch zur subkutanen Anwendung zugelassen. Bis auf Epoetin theta sind alle als Biosimilars zugelassenen Epoetin-haltigen Arzneimittel bei Patienten mit renaler Anämie nur für die intravenöse Verabreichung zugelassen, da die Daten für die Sicherheit der subkutanen Anwendung nicht ausreichen. Mit Ausnahme von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta und Epoetin theta bezieht sich die Zulassung auch auf pädiatrische Patienten mit renaler Anämie unter Hämodialysebehandlung.

Weitere Indikationen wie die Behandlung der symptomatischen Anämie und die Reduktion des Transfusionsbedarfs bei onkologischen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, sind an dieser Stelle nicht dargestellt. Diesbezüglich wird auf den Therapiehinweis vom ... (ESAs onko Beschluss / BAnz. ...) verwiesen. Auch zusätzliche, seltenere Indikationen zur Vorbereitung von autologen Bluttransfusionen sind nicht Gegenstand dieses Therapiehinweises.

Tabelle 1: Fertigarzneimittel zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie

Wirkstoff	Präparat	Art der Verabreichung <sup>1</sup>	Anwendungsgebiete <sup>1</sup>
Epoetin alfa	Erypo <sup>®[13]</sup> FS, Eprex FS	i.v., s.c.	<b>Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</b> <i>Kinder + Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung</li> </ul> <i>Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Peritonealdialysebehandlung</li> <li>schwere symptomatische renale Anämie mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig ist</li> </ul>
	Abseamed <sup>®[1]</sup> Binocrit <sup>®[8]</sup> , Epoetin alfa Hexal <sup>®[11]</sup>	i.v.	

Epoetin zeta	Silapo <sup>®[23]</sup> , Retacrit <sup>®[22]</sup>	i.v.	<b>Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</b> <i>Kinder + Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung</li> </ul> <i>Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Peritonealdialysebehandlung</li> </ul> Schwere symptomatische renale Anämie mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig ist
Epoetin beta	NeoRecormon <sup>®[19]</sup>	i.v., s.c.	<i>Kinder + Erwachsene:</i> <b>Symptomatische Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD)</b>
Epoetin theta	Biopoin <sup>®[7]</sup> Eporatio <sup>®[12]</sup>	i.v., s.c.	<b>Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</b> <i>Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</li> </ul>
Darbepoetin alpha	Aranesp <sup>®[2]</sup>	i.v., s.c.	<i>Kinder + Erwachsene:</i> <b>Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</b>
Methoxy-Polyethylen-glycol-Epoetin beta	Mircera <sup>®[18]</sup>	i.v., s.c.	<i>Erwachsene:</i> <b>Symptomatische Anämie bei chronischen Nierenerkrankungen (CKD)</b>

#### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

ESAs werden intravenös oder subkutan (Ausnahme: Biosimilars Epoetin alfa und Epoetin zeta nur intravenös) 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.

Für den therapeutischen Einsatz gelten heute alle verfügbaren ESAs als äquivalent. Für die als sogenannte „Biosimilars“ von der Europäischen Kommission zugelassenen ESAs wurde nachgewiesen, dass ihre Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit in

den zugelassenen Indikationen ausreichend belegt sind und dem Zulassungsstandard entsprechen.

Durch randomisierte kontrollierte Studien (RCT) belegte Therapieziele sind ein Anstieg des Hämoglobin (Hb)-Wertes und eine Verringerung bzw. Vermeidung von Bluttransfusionen [9;20]. Eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität konnte anhand der vorliegenden Studien bisher nicht eindeutig gezeigt werden [8-10;20;24]. Dem gegenüber stehen RCTs, die belegen, dass ein zu hoher Hämoglobinzielwert (> 12 g/dl) schwerwiegende Risiken (z. B. Erhöhung der Schlaganfallrate, thromboembolische Komplikationen) beinhaltet [4;10;20;24].

Bei der Verordnung von ESAs zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie müssen folgende Punkte 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.
- Vor Verordnung von ESAs sollte unter Einbeziehung der Patienten eine Nutzen-Risiko-Abwägung 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 Risiken bei der Gabe von ESAs (erhöhtes Mortalitätsrisiko, thromboembolische Komplikationen, erhöhtes Risiko von Schlaganfällen, mögliche Stimulation des Tumorwachstums) sorgfältig und aktuell informiert werden.
- Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) hat nach Abschluss eines Risikobewertungsverfahrens für alle Indikationen einheitliche Therapieziele empfohlen. Danach soll der Zielwert des Hb für Erwachsene zwischen 10 und 12 g/dl (entsprechend 6,2 und 7,45 mmol/l) und für Kinder zwischen 9,5 und 11 g/dl (entsprechend 5,9–6,8 mmol/l) liegen und damit den physiologischen Normbereich unterschreiten.
- Die Behandlung der symptomatischen renalen Anämie sollte bei Hämoglobinwerten < 10,0 g/dl erwogen und bei Werten < 9 g/dl begonnen werden, nachdem andere Ursachen der Anämie ausgeschlossen wurden.

- Bei Hämoglobinwerten < 9 g/dl muss das Risiko vermehrt notwendiger Transfusionen gegenüber einem erhöhten Schlaganfallsrisiko abgewogen werden [20]. Insbesondere bei Patienten, die für eine Transplantation infrage kommen, muss die mögliche Bildung von Alloantikörpern gegen Blutgruppenantigene durch Erythrozytenkonzentrate berücksichtigt werden.
- Ein Anheben des Hb-Wertes über 12 g/dl bringt für den Patienten keine messbaren Vorteile, sondern kann mit erhöhten Risiken verbunden sein. Außerdem wäre dafür eine Erhöhung der Epoetin- bzw. Darbepoetin-Dosis erforderlich [21].
- Die Dosis der ESAs sollte angepasst werden, wenn der Hb-Wert um mehr als 2 g/dl/Monat steigt oder sinkt und/oder wenn der Hb-Wert außerhalb des oben genannten Zielbereichs gerät.
- Für die Biosimilars wurden von der EMA im Vergleich zum Referenzpräparat in den Zulassungsstudien keine klinisch relevanten Dosisunterschiede festgestellt [14]. In den der Zulassung entsprechenden Applikationsformen stellen Biosimilars eine kostengünstige Alternative dar.
- Für Epoetin alfa und beta wurde gezeigt, dass ein Einsparpotential durch Reduktion der Dosis bei subkutaner im Vergleich zur intravenösen Anwendung besteht [5].

**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

Wirkstoff	Präparat	Dosis <sup>1</sup>	Kosten für 12 Wochen [€] <sup>2,3</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>2,3</sup>
Epoetin alfa	Erypo® FS 4000 I.E./0,4ml,	50 IE/kg KG 3 x/Woche (i.v.) <sup>4,5</sup>	1851,12	8021,52
	Eprex® FS 4000 I.E./0,4ml		1761,00	7631,00
	Abseamed® 4000 I.E./0,4 ml, <sup>1,2</sup>	50 IE/kg KG 3 x/Woche (i.v.) <sup>5,6</sup>	1372,98	5949,58
	Binocrit® 4000 I.E./0,4 ml, <sup>12</sup>		1372,98	5949,58
	Epoetin alfa Hexal® 4000 I.E./0,4 ml <sup>12</sup>		1372,98	5949,58

Epoetin zeta	Silapo® 4000 I.E./0,4 ml <sup>12</sup> Retacrit® 4000 I.E./0,4 ml <sup>12</sup>	50 IE/kg KG 3 x/Woche (i.v.) <sup>5,6</sup>	1372,98	5949,58
Epoetin beta	NeoRecormon® 1000 I.E./500 I.E.	20 IE/kg KG/ 3 x/Woche (s.c.) <sup>7</sup>	740,88	3210,48
	NeoRecormon® 3000 I.E.	40 IE/kg KG/ 3 x/Woche (i.v.) <sup>7</sup>	1216,92	5273,32
Epoetin theta <sup>13</sup>	Biopoin® 2000 I.E./0,5 ml <sup>12</sup>	20 IE/kg KG 3 x/Woche (s.c.) <sup>8</sup>	Biopoin: 714,24	Biopoin: 3095,04
	Biopoin® 3000 I.E./0,5 ml <sup>12</sup>	40 IE/kg KG 3 x/Woche (i.v.) <sup>8</sup>	Biopoin: 1043,64	Biopoin: 4522,44
Darbepoetin alfa	Aranesp® 30 µg	0,45 µg/kg KG/ Woche (i.v./s.c.) <sup>9</sup>	1049,37	4547,27
Methoxy-Polyethylen-glycol-Epoetin beta	Mircera® 50 µg/0,3 ml	0,6 µg/kg KG alle 2 Wochen (i.v./s.c.) <sup>10</sup>	797,58	3456,18
Erythrozytenkonzentrat (EK)				
Erythrozytenkonzentrat	225–375 ml / Beutel <sup>11</sup>		ca. 88 € / Beutel <sup>11</sup>	

Stand Lauertaxe: 15.01.2010

<sup>1</sup> Dosierung gemäß Fachinformation (Korrekturphase bzw. Anfangsdosis).

<sup>2</sup> Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import sowie kostengünstiger Stückelungen; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.

<sup>3</sup> Kostenberechnung für eine ca. 70 kg schwere Person.

<sup>4</sup> Verabreichung vorzugsweise intravenös.

<sup>5</sup> Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Hämodialysepatienten und erwachsene Patienten mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind. Dosierung für erwachsene Peritonealdialyse-Patienten: 50 IE/kg/KG, 2 x/Woche.

<sup>6</sup> Nur zur intravenösen Applikation zugelassen.

<sup>7</sup> Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Patienten.

<sup>8</sup> Dosisangabe für erwachsene Patienten. Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen.

<sup>9</sup> Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Patienten. Alternative subkutane Gabe bei nicht-dialysepflichtigen erwachsenen und pädiatrischen Patienten: 0,75 µg/kg KG/alle 2 Wochen.

<sup>10</sup> Dosisangabe für erwachsene Patienten, die aktuell nicht mit einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) behandelt werden. Anwendung wird für Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

<sup>11</sup> Angaben: DRK, Blutspendedienst Berlin, 17.08.2009.

<sup>12</sup> Biosimilar

<sup>13</sup> Weiteres Epoetin theta-haltiges Präparat: Eporatio® (noch nicht verfügbar).

Nach Ablauf des Patentschutzes für die erstzugelassenen ESAs stehen als „Biosimilars“ derzeit sechs Präparate zur Verfügung. Sie enthalten ebenfalls gentechnologisch hergestelltes Epoetin alfa, theta und zeta und sind wie die Referenzarzneimittel zur Behandlung der renalen Anämie zugelassen. Zur Zulassung wurden der Europäischen Kommission entsprechend den für die Nachfolgeprodukte

erythropoetinhaltiger biologischer Arzneimittel entwickelten Richtlinien [15] die Ergebnisse geeigneter Untersuchungen vorgelegt. Diese charakterisieren nicht nur den enthaltenen Wirkstoff hinreichend, sondern weisen auch nach, dass die Anforderungen in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit des geprüften Arzneimittels erfüllt werden [3].

Ein Erythrozytenkonzentrat (EK) kostet ca. 88 €. Die Gabe ist nur bei symptomatischer schwerer Anämie gerechtfertigt. Neben dem Infektionsrisiko besteht auch die Gefahr einer Bildung von Alloantikörpern gegen Blutgruppenantigene vor einer geplanten Transplantation.

#### Wirkungen

In Deutschland sind verschiedene gentechnologisch hergestellte Varianten des körpereigenen Glykoproteins EPO zur Behandlung der chronischen Anämie bei Niereninsuffizienz zugelassen (s. Tabelle 1). Hierzu zählen: Epoetin alfa, beta, theta und zeta, pegyliertes Epoetin beta 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-Rezeptor 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-Rezeptor 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-Rezeptoren 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.

## ☒ **Wirksamkeit**

Die Verordnung von ESAs bei Patienten mit renaler Anämie hat folgende Therapieziele: Anstieg des Hb-Wertes, Vermeidung von Anämie-bedingten Symptomen bzw. Organschäden, Reduktion bzw. Verhinderung der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, Verbesserung der Lebensqualität, Verminderung der Morbidität und Sterblichkeit.

Die Wirksamkeit von ESA wird bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit und ohne Dialysepflicht im Vergleich zur Nichtgabe oder Placebo und im Vergleich verschiedener Hämoglobinzielwerte dargestellt.

### **Hämatologisches Ansprechen**

Die Gabe von ESAs kann die Anämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz verbessern, Hämoglobin und Hämatokrit steigen an. Dies wurde in neun Studien an Prädialysepatienten [9], in einer Untersuchung bei Peritonealdialysepatienten und in fünf Studien bei Dialysepatienten bestätigt [26].

### **Reduktion der Transfusionsrate**

Entsprechend einer Auswertung von drei Studien mit 300 Probanden konnte das relative Risiko des Bedarfs an Erythrozytenkonzentraten (EK) durch die Gabe von ESA statistisch signifikant um 85 % reduziert werden (RR: 0,15 [95 % KI: 0,05–0,47]) [26]. Hinweise für eine Reduktion der Transfusionsrate ergaben sich ebenfalls bei Prädialysepatienten in der TREAT-Studie [20], in der die Gabe von EK nur bei 297 Patienten in der Interventionsgruppe (Hämoglobinzielwert > 13 g/dl) im Vergleich zu 496 Patienten in der Placebogruppe notwendig ( $p < 0,001$ ) war.

In einer weiteren Studie [16] waren bei Dialysepatienten mit niedrigem Hämoglobinzielwert (Hb 9,5–11,5 g/dl) 0,66 (95 % KI: 0,59–0,74) Transfusionen pro Jahr und Patient gegenüber 0,26 (95 % KI: 0,22–0,32) in der Gruppe mit hohem Hämoglobinzielwert (Hb 13,5–14,5 g/dl) erforderlich ( $p = 0,0001$ ).

### **Beginn der Dialysepflicht**

In fünf Untersuchungen wurde weder die Zahl der Patienten, die im Studienzeitraum dialysepflichtig wurden, noch die Dauer bis zum Beginn der Nierenersatztherapie (eine Studie) durch den Gebrauch von ESAs signifikant beeinflusst [9].

In drei Studien [25] war ein Hämoglobinzielwert < 12 g/dl nicht mit einem erhöhten Risiko für das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz, die ein Nierenersatzverfahren notwendig machte, gegenüber einem Hämoglobinzielwert von > 13 g/dl verbunden.

In der CREATE-Studie [10] wurden signifikant mehr Patienten in der Gruppe mit hohem Hämoglobinzielwert als in der Gruppe mit niedrigem Hämoglobinzielwert dialysepflichtig (127 vs. 111, p = 0,03). In der CHOIR-Studie [24] war ebenso wie in der TREAT-Studie [20] kein signifikanter Unterschied bezüglich der Einleitung eines Nierenersatzverfahrens nachweisbar.

### **Lebensqualität**

Studien zur Lebensqualität, die den Gebrauch von ESA gegenüber dem Nichtgebrauch oder Placebo bei Dialysepatienten untersuchen, fehlt häufig die Randomisierung oder Verblindung. Außerdem werden sehr unterschiedliche Messverfahren benutzt. Valide Studien könnten nur noch den Einfluss verschiedener Hämoglobinzielwerte auf die Lebensqualität bei Dialysepatienten überprüfen.

In einem Cochrane Review, in dem Studien mit sehr unterschiedlichen Untersuchungsmethoden an Prädialysepatienten zur Lebensqualität ausgewertet wurden [9], sowie in einer Arbeit bei Dialysepatienten mit dem Kidney Disease Questionnaire [26] und in der CREATE Studie [10] konnte in einzelnen Parametern (z. B. physische Funktionen, Vitalität) eine Erhöhung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit gezeigt werden.

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei Dialysepatienten (n = 596) ohne symptomatische Herzerkrankung zeigte in einer Gruppe mit einem hohen Hämoglobinzielwert (13,5–14,5 g/dl) Verbesserungen lediglich in einem Energie/Ermüdungsscore gegenüber einer Gruppe mit niedrigem Hämoglobinzielwert (9,5–11,5 g/dl). Die übrigen 19 untersuchten Variablen zeigten keine Veränderung [17].

In der CHOIR-Studie (1432 Probanden, durchschnittliche Behandlungsdauer 16 Monate) kam es zu keiner Verbesserung der Lebensqualität in der Gruppe mit einem hohen Hämoglobinzielwert gegenüber der Gruppe mit einem niedrigen Hämoglobinzielwert. Eine Meta-Analyse [8] von neun Studien, in der der Einfluss höherer angestrebter Hämoglobinzielwerte (> 12 g/dl) mit denen niedriger und mittlerer Hämoglobinzielwerte (Hb 9–12 g/dl) auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

ausgewertet wurde, bestätigt die Ergebnisse: Die gefundenen Unterschiede hinsichtlich der Lebensqualität werden als gering und klinisch nicht bedeutsam eingestuft.

Die TREAT-Studie (4038 Präodialysepatienten, durchschnittliche Behandlungsdauer 29,1 Monate), welche als einzige Studie doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt wurde und die in oben genannte Meta-Analyse noch nicht eingeflossen ist, zeigt nur eine moderate, klinisch nicht relevante Verbesserung bezüglich der Verringerung von Fatigue-Symptomen. Die Skalen Vitalität und körperliche Funktionsfähigkeit des SF-36 weisen keine signifikanten Unterschiede auf. Weitere Ergebnisse des SF-36 werden in der Publikation nicht berichtet.

### **Sterblichkeit**

In zwei Meta-Analysen und in der TREAT-Studie zeigte sich bei der Behandlung mit ESA vs. kein ESA/Placebo bei Patienten mit renaler Anämie keine Verringerung der Gesamtmortalität [20;25;26]. Bezüglich der Reduktion kardiovaskulärer Mortalität konnte in einer Meta-Analyse, in die drei ältere Studien minderer Qualität mit 564 Patienten eingingen, eine signifikante Reduktion festgestellt werden [26]. Dem steht die hochwertige TREAT-Studie mit 4038 Patienten (ausschließlich Präodialysepatienten) gegenüber, die keine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität ergab und ein signifikant erhöhtes Schlaganfallrisiko (1,38–2,68,  $p < 0,001$ ) zeigte [20].

Die Behandlung von Patienten mit renaler Anämie zu einem Hämoglobinzielwert  $> 12$  g/dl im Vergleich zu niedrigeren Hämoglobinzielwerten führte zu keinem signifikanten Unterschied sowohl bezüglich der Gesamtmortalität als auch der kardiovaskulären Letalität [25;26]. In einer weiteren Meta-Analyse [21], in der hohe (12–16 g/dl) mit niedrigen Hämoglobinzielwerten (9,0–12 g/dl) bei nierenkranken Patienten mit und ohne Dialyse untersucht wurden, wurde eine signifikant höhere Gesamtmortalität (RR 1,17 [95 % KI: 1,01–1,35],  $p = 0,031$ ) in der Gruppe mit dem hohen Hämoglobinzielwert festgestellt.

### **Hämoglobinzielwerte**

Die Frage nach geeigneten Hämoglobinzielwerten wurde in drei Studien bei Patienten, die noch nicht mit einer Nierenersatztherapie behandelt wurden [10;20;24], und in einer Studie bei Dialysepatienten [4] anhand patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

Keine dieser Studien [4;10;20;24] konnte ebenso wie zwei Meta-Analysen [25;26] Vorteile höherer Hämoglobinzielwerte bezüglich Sterblichkeit oder Erreichen einer Dialysepflicht bei chronisch niereninsuffizienten Patienten mit und ohne Dialyse bestätigen. Zwei dieser Studien wurden sogar wegen eines negativen Trends der kardiovaskulären Mortalität in der Gruppe mit höheren Hämoglobinzielwerten abgebrochen [4, 24].

#### Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Häufigste unerwünschte Wirkung während der Behandlung mit ESAs ist ein dosisabhängiger Anstieg des Blutdrucks oder die Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie [1;2;6;7;11-13;19;22;23]. Der Blutdruckanstieg kann medikamentös behandelt werden. Mit den anfangs üblichen sehr hohen Dosen wurden Therapieunterbrechungen wegen schlecht kontrollierter Hypertonie beschrieben [25]. Hypertensive Krisen mit enzephalopathieähnlichen Symptomen (z. B. Kopfschmerzen und Konfusion) und sehr selten generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle traten bei einzelnen Patienten mit normalem oder erniedrigtem Blutdruck auf [25].

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 ESAs 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.

Besonders zu Therapiebeginn wurden Influenza-ähnliche Symptome mit Gelenk- und Muskelschmerzen, Fieber, Hautausschlag und Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet. Weiterführende Informationen zu den unerwünschten Wirkungen sind den Fachinformationen zu entnehmen.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollte die Hämoglobin-Konzentration in der Erhaltungsphase die empfohlene Obergrenze des Hämoglobinzielwertes nicht überschreiten. Ergebnisse der CHOIR- und der CREATE-Studie zeigten, dass bei renaler Anämie eine Anhebung des Hämoglobinzielwertes auf 13 bis 15 g/dl im Vergleich mit niedrigen Hämoglobinzielwerten (10,5 bis 11,5 g/dl) mit einem erhöhten

Risiko kardiovaskulärer Ereignisse verbunden sein kann [10;21;24]. In die Fachinformationen wurde ein entsprechender Hinweis aufgenommen.

Insbesondere bei Hämodialysepatienten, die eine Tendenz zur Hypotonie aufweisen oder deren arteriovenöse Fisteln Komplikationen aufweisen (z. B. Stenosen, Aneurysmen, etc.), sind Shuntthrombosen aufgetreten. Eine frühzeitige Korrektur des Shunts und eine Thromboseprophylaxe (z. B. Gabe von Acetylsalicylsäure) werden bei dieser Patientengruppe empfohlen.

Hinweise auf ein häufigeres Auftreten von Schlaganfällen (101 versus 53,  $p < 0,001$ ) und venösen Thromboembolien (41 versus 23,  $p = 0,02$ ) zeigte sich unter der Gabe von Darbepoetin bei noch nicht dialysepflichtigen Diabetikern mit renaler Anämie im Vergleich zu Placebo [20].

## Literaturverzeichnis

1. **Abseamed®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Abseamed®, Medice, Stand Nov. 2008.**  
Ref Type: Report
2. **Aranesp®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Aranesp® 150/300/500 Mikrogramm Injektionslösung in Fertigspritze, Amgen, Stand Okt. 2008.**  
Ref Type: Report
3. **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Stellungnahme der AkdÄ zu Biosimiliars vom 09.12.2008 [www.akdae.de/46/10/index.html](http://www.akdae.de/46/10/index.html) (Zuletzt geprüft: 31. August 2009). 2008.**  
Ref Type: Report
4. **Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med 1998; 339(9):584-590.**
5. **Besarab A, Reyes CM, Hornberger J. Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients (Provisional record). Am J Kidney Dis 2002; 40(3):439-446.**
6. **Binocrit® Injektionslösung. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Binocrit® Injektionslösung, Sandoz, Stand Jan. 2009.**  
Ref Type: Report
7. **Biopoin®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Biopoin®, Medice, Stand Okt. 2009.**  
Ref Type: Report
8. **Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, Johnson JA, Manns BJ. The impact of selecting a high hemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2009; 169(12):1104-1112.**
9. **Cody J, Daly C, Campbell M, Donaldson C, Khan I, Rabindranath K et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005;(3):CD003266.pub2.**
10. **Druke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med 2006; 355(20):2071-2084.**
11. **Epoetin alfa Hexal. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Epoetin alfa Hexal, Stand Feb. 2009.**  
Ref Type: Report
12. **Eporatio®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Eporatio®, Medice, Stand Okt. 2009.**  
Ref Type: Report

13. ERYPO® FS. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC), ERYPO® FS, Janssen-Cilag, Stand Jun. 2008.  
Ref Type: Report
14. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for authorised medicinal products for human use. 2009.  
<http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm>, Zuletzt geprüft: 14. Oktober 2009.  
Ref Type: Report
15. European Medicines Agency (EMA)/CHMP. Guidance On Similar Medicinal Products Containing Recombinant Erythropoietins (EMA/CHMP/BMWP/94526/2005 Corr.). 22-3-2006.  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452605en.pdf>, Zuletzt geprüft: 28. Oktober 2009.  
Ref Type: Report
16. Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Hemoglobin targets and blood transfusions in hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease receiving erythropoietin therapy. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3(6):1669-1675.
17. Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Erythropoietin therapy, hemoglobin targets, and quality of life in healthy hemodialysis patients: a randomized trial. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4(4):726-733.
18. Mircera®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Mircera®, Roche, Stand Sept. 2008.  
Ref Type: Report
19. NeoRecormon®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) NeoRecormon® 500/1000/2000/3000/4000/5000/6000/10000/20000/30000 I.E. Injektionslösung in Fertigspritze, Roche. 2009.  
Ref Type: Report
20. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de ZD, Eckardt KU et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2009;361(21):2019-2032.
21. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. Lancet 2007; 369(9559):381-388.
22. Retacrit®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Retacrit®, Hospira Stand Jan. 2009.  
Ref Type: Report
23. Silapo®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Silapo®, Cell Pharm, Stand Nov. 2008.  
Ref Type: Report
24. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006; 355(20):2085-2098.

25. **Strippoli GFM, Navaneethan SD, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006;(4):CD003967.pub2.**
26. **Tonelli M, Klarenbach S, Wiebe N, Shrive F, Hemmelgarn B, Manns B. Overview of Erythropoiesis-Stimulating Agents for Anemia of Chronic Kidney Disease: Systematic Review and Economic Evaluation [Technology overview number 42]. 2008. Ottawa, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Ref Type: Generic**

Anlage 1



**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 12 06 06  
10596 Berlin

Berlin, 25. März 2010  
Telefon  
030 400456-551  
Telefax  
030 400456-558  
E-Mail  
wolf-dieter.ludwig@akdae.de  
Diktatzeichen

Aktenzeichen

Seite  
1 von 1

**Betr.: Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen**  
(zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie)

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

nach Beratung Ihrer Anmerkungen übersenden wir Ihnen die endgültige Fassung des Therapiehinweises zu „Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen“ (zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie).

Bitte beachten Sie die Fußnoten mit inhaltlichen Kommentaren<sup>1,2</sup>.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig  
-Vorsitzender-

<sup>1</sup> Bei Epoetin theta handelt es sich um ein Arzneimittel, das entsprechend der Nomenklatur der EMA als „stand alone application“ zu sehen ist, d.h. es wurde auf kein Referenzprodukt Bezug genommen. Damit ist entsprechend der regulatorischen Definition das Arzneimittel kein biosimilares Produkt. Dessen ungeachtet kann von einer Austauschbarkeit – wie bei anderen Epoetin enthaltenden Arzneimitteln – ausgegangen werden.

<sup>2</sup> Die Ausführungen im Therapiehinweis im ersten Absatz unter „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Ordnungsweise“ (S. 2) sowie im zweiten Absatz unter „Wirkungen“ (S. 6) sind überwiegend redundant. Der erste Satz des ersten Absatzes unter „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Ordnungsweise“ (S. 2) könnte entfallen, die Beschreibung, wie die biologischen Wirkungen der ESAs über den EPO-R vermittelt werden, im zweiten Absatz unter „Wirkungen“ auf S. 6 erscheinen.

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

Anlage 1

**Therapiehinweis  
zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen  
(zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie)**

**☒ zugelassene Anwendungsgebiete**

Alle Erythropoese stimulierenden Wirkstoffe (Erythropoiesis Stimulating Agents, ESAs) sind in Deutschland zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz zugelassen. Arzneimittel, die Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta, Darbepoetin alfa oder pegyliertes Epoetin beta enthalten, sind bei Patienten mit renaler Anämie zur intravenösen wie auch zur subkutanen Anwendung zugelassen. Bis auf Epoetin theta sind alle als Biosimilars zugelassenen Epoetin-haltigen Arzneimittel bei Patienten mit renaler Anämie nur für die intravenöse Verabreichung zugelassen, da die Daten für die Sicherheit der subkutanen Anwendung nicht ausreichen. Mit Ausnahme von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta und Epoetin theta bezieht sich die Zulassung auch auf pädiatrische Patienten mit renaler Anämie unter Hämodialysebehandlung.

Weitere Indikationen wie die Behandlung der symptomatischen Anämie und die Reduktion des Transfusionsbedarfs bei onkologischen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, sind an dieser Stelle nicht dargestellt. Diesbezüglich wird auf den Therapiehinweis vom ... (ESAs onko Beschluss / BAnz. ...) verwiesen. Auch zusätzliche, seltenere Indikationen zur Vorbereitung von autologen Bluttransfusionen sind nicht Gegenstand dieses Therapiehinweises.

Tabelle 1: Fertigarzneimittel zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie

Wirkstoff	Präparat	Art der Verabreichung <sup>1</sup>	Anwendungsgebiete <sup>1</sup>
Epoetin alfa	Erypo <sup>®(12)</sup> FS, Eprex FS	i.v., s.c.	<b>Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</b> <i>Kinder + Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung</li> </ul> <i>Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Peritonealdialysebehandlung</li> <li>schwere symptomatische renale Anämie mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig ist</li> </ul>
	Abseamed <sup>®(1)</sup> , Binocrit <sup>®(6)</sup> , Epoetin alfa Hexal <sup>®(11)</sup>	i.v.	
Epoetin zeta	Silapo <sup>®(23)</sup>	i.v.	<b>Symptomatische Anämie bei chronischer</b>

## Anlage 1

	Retacrit <sup>®[22]</sup>		<b>Niereninsuffizienz</b> <i>Kinder + Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung</li> </ul> <i>Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Peritonealdialysebehandlung</li> </ul> Schwere symptomatische renale Anämie mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig ist
Epoetin beta	NeoRecormon <sup>®[19]</sup>	i.v., s.c.	<i>Kinder + Erwachsene:</i> <b>Symptomatische Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD)</b>
Epoetin theta	Biopoin <sup>®[7]</sup> Eporatio <sup>®[12]</sup>	i.v., s.c.	<b>Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</b> <i>Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</li> </ul>
Darbepoetin alpha	Aranesp <sup>®[2]</sup>	i.v., s.c.	<i>Kinder + Erwachsene:</i> <b>Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</b>
Methoxy-Polyethylen-glycol-Epoetin beta	Mircera <sup>®[18]</sup>	i.v., s.c.	<i>Erwachsene:</i> <b>Symptomatische Anämie bei chronischen Nierenerkrankungen (CKD)</b>

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungswaise

ESAs werden intravenös oder subkutan (Ausnahme: Biosimilars Epoetin alfa und Epoetin zeta nur intravenös) 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.

Für den therapeutischen Einsatz gelten heute alle verfügbaren ESAs als äquivalent. Für die als sogenannte „Biosimilars“ von der Europäischen Kommission zugelassenen ESAs wurde nachgewiesen, dass ihre Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit in den zugelassenen Indikationen ausreichend belegt sind und dem Zulassungsstandard entsprechen.

Durch randomisierte kontrollierte Studien (RCT) belegte Therapieziele sind ein Anstieg des Hämoglobin (Hb)-Wertes und eine Verringerung bzw. Vermeidung von

## Anlage 1

Bluttransfusionen [9;20]. Eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität konnte anhand der vorliegenden Studien bisher nicht eindeutig gezeigt werden [8-10;20;24]. Dem gegenüber stehen RCTs, die belegen, dass ein zu hoher Hämoglobinzielwert (> 12 g/dl) schwerwiegende Risiken (z. B. Erhöhung der Schlaganfallrate, thromboembolische Komplikationen) beinhaltet [4;10;20;24].

Bei der Verordnung von ESAs zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie müssen folgende Punkte 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.
- Vor Verordnung von ESAs sollte unter Einbeziehung der Patienten eine Nutzen-Risiko-Abwägung 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 Risiken bei der Gabe von ESAs (erhöhtes Letalitätsrisiko, thromboembolische Komplikationen, erhöhtes Risiko von Schlaganfällen, mögliche Stimulation des Tumorwachstums) sorgfältig und aktuell informiert werden.
- Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) hat nach Abschluss eines Risikobewertungsverfahrens für alle Indikationen einheitliche Therapieziele empfohlen. Danach soll der Zielwert des Hb für Erwachsene zwischen 10 und 12 g/dl (entsprechend 6,2 und 7,45 mmol/l) und für Kinder zwischen 9,5 und 11 g/dl (entsprechend 5,9–6,8 mmol/l) liegen und damit den physiologischen Normbereich unterschreiten.
- Die Behandlung der symptomatischen renalen Anämie sollte bei Hämoglobin-Werten < 10,0 g/dl erwogen und bei Werten < 9 g/dl begonnen werden, nachdem andere Ursachen der Anämie ausgeschlossen wurden.
- Bei Hämoglobinwerten < 9 g/dl muss das Risiko vermehrt notwendiger Transfusionen gegenüber einem erhöhten Schlaganfallsrisiko abgewogen werden [20]. Insbesondere bei Patienten, die für eine Transplantation infrage kommen, muss die mögliche Bildung von Alloantikörpern gegen Blutgruppenantigene durch Erythrozytenkonzentrate berücksichtigt werden.

## Anlage 1

- Ein Anheben des Hb-Wertes über 12 g/dl bringt für den Patienten keine messbaren Vorteile, sondern kann mit erhöhten Risiken verbunden sein. Außerdem wäre dafür eine Erhöhung der Epoetin- bzw. Darbepoetin-Dosis erforderlich [21].
- Die Dosis der ESAs sollte angepasst werden, wenn der Hb-Wert um mehr als 2 g/dl/Monat steigt oder sinkt und/oder wenn der Hb-Wert außerhalb des oben genannten Zielbereichs gerät.
- Für die Biosimilars wurden von der EMA im Vergleich zum Referenzpräparat in den Zulassungsstudien keine klinisch relevanten Dosisunterschiede festgestellt [14]. In den der Zulassung entsprechenden Applikationsformen stellen Biosimilars eine kostengünstige Alternative dar.
- Für Epoetin alfa und beta wurde gezeigt, dass ein Einsparpotential durch Reduktion der Dosis bei subkutaner im Vergleich zur intravenösen Anwendung besteht [5].

### **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

Wirkstoff	Präparat	Dosis <sup>1</sup>	Kosten für 12 Wochen [€] <sup>2,3</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>2,3</sup>
Epoetin alfa	Erypo® FS 4000 I.E./0,4ml, Eprex® FS 4000 I.E./0,4ml	50 IE/kg KG 3 xWoche (i.v./s.c.) <sup>4,5</sup>	1851,12 1761,00	8021,52 7631,00
	Abseamed® 4000 I.E./0,4 ml, <sup>12</sup> Binocrt® 4000 I.E./0,4 ml, <sup>12</sup> Epoetin alfa Hexal® 4000 I.E./0,4 ml <sup>12</sup>	50 IE/kg KG 3 xWoche (i.v.) <sup>5,6</sup>	1372,98 1372,98 1372,98	5949,58 5949,58 5949,58
	Epoetin zeta	Silapo® 4000 I.E./0,4 ml <sup>12</sup> Retacrit® 4000 I.E./0,4 ml <sup>12</sup>	50 IE/kg KG 3 xWoche (i.v.) <sup>5,6</sup>	1372,98
Epoetin beta	NeoRecomon® 1000 I.E./500 I.E.	20 IE kg KG/ 3 xWoche (s.c.) <sup>7</sup>	740,88	3210,48
	NeoRecomon® 3000 I.E.	40 IE kg KG/ 3 xWoche (i.v.) <sup>7</sup>	1216,92	5273,32
Epoetin theta <sup>13</sup>	Biopoin® 2000 I.E./0,5 ml <sup>12</sup>	20 IE/kg KG 3 xWoche (s.c.) <sup>8</sup>	Biopoin: 714,24	Biopoin: 3095,04

## Anlage 1

	Biopoin® 3000 I.E./0,5 ml <sup>12</sup>	40 IE/kg KG 3 x/Woche (i.v.) <sup>8</sup>	Biopoin: 1043,64	Biopoin: 4522,44
Darbepoetin alfa	Aranesp® 30 µg	0,45 µg/kg KG/ Woche (i.v./s.c.) <sup>9</sup>	1049,37	4547,27
Methoxy- Polyethylen- glycol- Epoetin beta	Mircera® 50 µg/0,3 ml	0,6 µg/kg KG alle 2 Wochen (i.v./s.c.) <sup>10</sup>	797,58	3456,18
Erythrozytenkonzentrat (EK)				
Erythrozytenkonzentrat	225–375 ml / Beutel <sup>11</sup>		ca. 88 € / Beutel <sup>11</sup>	

Stand Lauertaxe: 15.01.2010

<sup>1</sup> Dosierung gemäß Fachinformation (Korrekturphase bzw. Anfangsdosis).

<sup>2</sup> Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import sowie kostengünstiger Stückelungen; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.

<sup>3</sup> Kostenberechnung für eine ca. 70 kg schwere Person.

<sup>4</sup> Verabreichung vorzugsweise intravenös.

<sup>5</sup> Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Hämodialysepatienten und erwachsene Patienten mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind. Dosierung für erwachsene Peritonealdialyse-Patienten: 50 IE/kg/KG, 2 x/Woche.

<sup>6</sup> Nur zur intravenösen Applikation zugelassen.

<sup>7</sup> Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Patienten.

<sup>8</sup> Dosisangabe für erwachsene Patienten. Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen.

<sup>9</sup> Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Patienten. Alternative subkutane Gabe bei nicht-dialysepflichtigen erwachsenen und pädiatrischen Patienten: 0,75 µg/kg KG/alle 2 Wochen.

<sup>10</sup> Dosisangabe für erwachsene Patienten, die aktuell nicht mit einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) behandelt werden. Anwendung wird für Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

<sup>11</sup> Angaben: DRK, Blutspendedienst Berlin, 17.08.2009.

<sup>12</sup> Biosimilar

<sup>13</sup> Weiteres Epoetin theta-haltiges Präparat: Eporatio® (noch nicht verfügbar).

Nach Ablauf des Patentschutzes für die erstzugelassenen ESAs stehen als „Biosimilars“ derzeit sechs Präparate zur Verfügung. Sie enthalten ebenfalls gentechnologisch hergestelltes Epoetin alfa, theta und zeta und sind wie die Referenzarzneimittel zur Behandlung der renalen Anämie zugelassen. Zur Zulassung wurden der Europäischen Kommission entsprechend den für die Nachfolgeprodukte erythropoetinreicher biologischer Arzneimittel entwickelten Richtlinien [15] die Ergebnisse geeigneter Untersuchungen vorgelegt. Diese charakterisieren nicht nur den enthaltenen Wirkstoff hinreichend, sondern weisen auch nach, dass die Anforderungen in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit des geprüften Arzneimittels erfüllt werden [3].

Ein Erythrozytenkonzentrat (EK) kostet ca. 88 €. Die Gabe ist nur bei symptomatischer schwerer Anämie gerechtfertigt. Neben dem Infektionsrisiko

## Anlage 1

besteht auch die Gefahr einer Bildung von Alloantikörpern gegen Blutgruppenantigene vor einer geplanten Transplantation.

### ☒ Wirkungen

In Deutschland sind verschiedene gentechnologisch hergestellte Varianten des körpereigenen Glykoproteins EPO zur Behandlung der chronischen Anämie bei Niereninsuffizienz zugelassen (s. Tabelle 1). Hierzu zählen: Epoetin alfa, beta, theta und zeta, pegyliertes Epoetin beta 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-Rezeptor 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-Rezeptor 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-Rezeptoren 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.

### ☒ Wirksamkeit

Die Verordnung von ESAs bei Patienten mit renaler Anämie hat folgende Therapieziele: Anstieg des Hb-Wertes, Vermeidung von Anämie-bedingten Symptomen bzw. Organschaden, Reduktion bzw. Verhinderung der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, Verbesserung der Lebensqualität, Verminderung der Morbidität und Sterblichkeit.

Die Wirksamkeit von ESA wird bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit und ohne Dialysepflicht im Vergleich zur Nichtgabe oder Placebo und im Vergleich verschiedener Hämoglobinzielwerte dargestellt

## Anlage 1

### **Hämatologisches Ansprechen**

Die Gabe von ESAs kann die Anämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz verbessern, Hämoglobin und Hämatokrit steigen an. Dies wurde in neun Studien an Präodialysepatienten [9], in einer Untersuchung bei Peritonealdialysepatienten und in fünf Studien bei Dialysepatienten bestätigt [26].

### **Reduktion der Transfusionsrate**

Entsprechend einer Auswertung von drei Studien mit 300 Probanden konnte das relative Risiko des Bedarfs an EK durch die Gabe von ESA statistisch signifikant um 85 % reduziert werden (RR: 0,15 [95 % KI: 0,05–0,47]) [26].

Hinweise für eine Reduktion der Transfusionsrate ergaben sich ebenfalls bei Präodialysepatienten in der TREAT-Studie [20], in der die Gabe von EK nur bei 297 Patienten in der Interventionsgruppe (Hämoglobinzielwert > 13 g/dl) im Vergleich zu 496 Patienten in der Placebogruppe notwendig ( $p < 0,001$ ) war.

In einer weiteren Studie [16] waren bei Dialysepatienten mit niedrigem Hämoglobinzielwert (Hb 9,5–11,5 g/dl) 0,66 (95 % KI: 0,59–0,74) Transfusionen pro Jahr und Patient gegenüber 0,26 (95 % KI: 0,22–0,32) in der Gruppe mit hohem Hämoglobinzielwert (Hb 13,5–14,5 g/dl) erforderlich ( $p = 0,0001$ ).

### **Beginn der Dialysepflicht**

In fünf Untersuchungen wurde weder die Zahl der Patienten, die im Studienzeitraum dialysepflichtig wurden, noch die Dauer bis zum Beginn der Nierenersatztherapie (eine Studie) durch den Gebrauch von ESAs signifikant beeinflusst [9].

In drei Studien [25] war ein Hämoglobinzielwert < 12 g/dl nicht mit einem erhöhten Risiko für das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz, die ein Nierenersatzverfahren notwendig machte, gegenüber einem Hämoglobinzielwert von > 13 g/dl verbunden.

In der CREATE-Studie [10] wurden signifikant mehr Patienten in der Gruppe mit hohem Hämoglobinzielwert als in der Gruppe mit niedrigem Hämoglobinzielwert dialysepflichtig (127 vs. 111,  $p = 0,03$ ). In der CHOIR-Studie [24] war ebenso wie in der TREAT-Studie [20] kein signifikanter Unterschied bezüglich der Einleitung eines Nierenersatzverfahrens nachweisbar.

### **Lebensqualität**

Studien zur Lebensqualität, die den Gebrauch von ESA gegenüber dem Nichtgebrauch oder Placebo bei Dialysepatienten untersuchen, fehlt häufig die Randomisierung oder Verblindung. Außerdem werden sehr unterschiedliche Messverfahren benutzt. Valide Studien könnten nur noch den Einfluss verschiedener Hämoglobinzielwerte auf die Lebensqualität bei Dialysepatienten überprüfen.

## Anlage 1

In einem Cochrane Review, in dem Studien mit sehr unterschiedlichen Untersuchungsmethoden an Prädialysepatienten zur Lebensqualität ausgewertet wurden [9], sowie in einer Arbeit bei Dialysepatienten mit dem Kidney Disease Questionnaire [26] und in der CREATE Studie [10] konnte in einzelnen Parametern (z. B. physische Funktionen, Vitalität) eine Erhöhung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit gezeigt werden.

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei Dialysepatienten (n = 596) ohne symptomatische Herzerkrankung zeigte in einer Gruppe mit einem hohen Hämoglobinzielwert (13,5–14,5 g/dl) Verbesserungen lediglich in einem Energie/Ermüdungsscore gegenüber einer Gruppe mit niedrigem Hämoglobinzielwert (9,5–11,5 g/dl). Die übrigen 19 untersuchten Variablen zeigten keine Veränderung [17].

In der CHOIR-Studie (1432 Probanden, durchschnittliche Behandlungsdauer 16 Monate) kam es zu keiner Verbesserung der Lebensqualität in der Gruppe mit einem hohen Hämoglobinzielwert gegenüber der Gruppe mit einem niedrigen Hämoglobinzielwert. Eine Meta-Analyse [8] von neun Studien, in der der Einfluss höherer angestrebter Hämoglobinzielwerte (> 12 g/dl) mit denen niedriger und mittlerer Hämoglobinzielwerte (Hb 9–12 g/dl) auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ausgewertet wurde, bestätigt die Ergebnisse: Die gefundenen Unterschiede hinsichtlich der Lebensqualität werden als gering und klinisch nicht bedeutsam eingestuft.

Die TREAT-Studie (4038 Prädialysepatienten, durchschnittliche Behandlungsdauer 29,1 Monate), welche als einzige Studie doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt wurde und die in oben genannte Meta-Analyse noch nicht eingeflossen ist, zeigt nur eine moderate, klinisch nicht relevante Verbesserung bezüglich der Verringerung von Fatigue-Symptomen. Die Skalen Vitalität und körperliche Funktionsfähigkeit des SF-36 weisen keine signifikanten Unterschiede auf. Weitere Ergebnisse des SF-36 werden in der Publikation nicht berichtet.

### **Sterblichkeit**

In zwei Meta-Analysen und in der TREAT-Studie zeigte sich bei der Behandlung mit ESA vs. kein ESA/Placebo bei Patienten mit renaler Anämie keine Verringerung der Letalität [20;25;26]. Bezüglich der Reduktion kardiovaskulärer Letalität konnte in einer Meta-Analyse, in die drei ältere Studien minderer Qualität mit 564 Patienten eingingen, eine signifikante Reduktion festgestellt werden [26]. Dem steht die hochwertige TREAT-Studie mit 4038 Patienten (ausschließlich Prädialysepatienten) gegenüber, die keine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität ergab und ein signifikant erhöhtes Schlaganfallrisiko (1,38–2,68,  $p < 0,001$ ) zeigte [20].

## Anlage 1

Die Behandlung von Patienten mit renaler Anämie zu einem Hämoglobinzielwert > 12 g/dl im Vergleich zu niedrigeren Hämoglobinzielwerten führte zu keinem signifikanten Unterschied sowohl bezüglich der Letalität als auch der kardiovaskulären Letalität [25,26]. In einer weiteren Meta-Analyse [21], in der hohe (12–16 g/dl) mit niedrigen Hämoglobinzielwerten (9,0–12 g/dl) bei nierenkranken Patienten mit und ohne Dialyse untersucht wurden, wurde eine signifikant höhere Letalität (RR 1,17 [95 % KI: 1,01–1,35],  $p = 0,031$ ) in der Gruppe mit dem hohen Hämoglobinzielwert festgestellt.

### Hämoglobinzielwerte

Die Frage nach geeigneten Hämoglobinzielwerten wurde in drei Studien bei Patienten, die noch nicht mit einer Nierenersatztherapie behandelt wurden [10;20;24], und in einer Studie bei Dialysepatienten [4] anhand patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

Keine dieser Studien [4;10;20;24] konnte ebenso wie zwei Meta-Analysen [25;26] Vorteile höherer Hämoglobinzielwerte bezüglich Sterblichkeit oder Erreichen einer Dialysepflicht bei chronisch niereninsuffizienten Patienten mit und ohne Dialyse bestätigen. Zwei dieser Studien wurden sogar wegen eines negativen Trends der kardiovaskulären Mortalität in der Gruppe mit höheren Hämoglobinzielwerten abgebrochen [4, 24].

### Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Häufigste unerwünschte Wirkung während der Behandlung mit ESAs ist ein dosisabhängiger Anstieg des Blutdrucks oder die Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie [1;2;6;7;11-13;19;22;23]. Der Blutdruckanstieg kann medikamentös behandelt werden. Mit den anfangs üblichen sehr hohen Dosen wurden Therapieunterbrechungen wegen schlecht kontrollierter Hypertonie beschrieben [25]. Hypertensive Krisen mit enzephalopathieähnlichen Symptomen (z. B. Kopfschmerzen und Konfusion) und sehr selten generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle traten bei einzelnen Patienten mit normalem oder erniedrigtem Blutdruck auf [25].

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 ESAs zu beachten, nach denen bei nachlassender Wirksamkeit neben den anderen möglichen Ursachen (s. Abschnitt Wirkungen) auch die Retikulozytenzahl sowie ggf. die Anti-EPO-

## Anlage 1

Antikörper zu bestimmen sind und bei Vorliegen einer Erythroblastopenie die Behandlung mit ESAs abbrechen ist.

Besonders zu Therapiebeginn wurden Influenza-ähnliche Symptome mit Gelenk- und Muskelschmerzen, Fieber, Hautausschlag und Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet. Weiterführende Informationen zu den unerwünschten Wirkungen sind den Fachinformationen zu entnehmen.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollte die Hämoglobin-Konzentration in der Erhaltungsphase die empfohlene Obergrenze des Hämoglobinzielwertes nicht überschreiten. Ergebnisse der CHOIR- und der CREATE-Studie zeigten, dass bei renaler Anämie eine Anhebung des Hämoglobinzielwertes auf 13 bis 15 g/dl im Vergleich mit niedrigen Hämoglobinzielwerten (10,5 bis 11,5 g/dl) mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse verbunden sein kann [10;21;24]. In die Fachinformationen wurde ein entsprechender Hinweis aufgenommen.

Insbesondere bei Hämodialysepatienten, die eine Tendenz zur Hypotonie aufweisen oder deren arteriovenöse Fisteln Komplikationen aufweisen (z. B. Stenosen, Aneurysmen, etc.), sind Shuntthrombosen aufgetreten. Eine frühzeitige Korrektur des Shunts und eine Thromboseprophylaxe (z. B. Gabe von Acetylsalicylsäure) werden bei dieser Patientengruppe empfohlen.

Hinweise auf ein häufigeres Auftreten von Schlaganfällen (101 versus 53,  $p < 0,001$ ) und venösen Thromboembolien (41 versus 23,  $p = 0,02$ ) zeigte sich unter der Gabe von Darbepoetin bei noch nicht dialysepflichtigen Diabetikern mit renaler Anämie im Vergleich zu Placebo [20].

## Anlage 1

### Literaturverzeichnis

#### Reference List

1. **Abseamed®**. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Abseamed®, Medice, Stand Nov. 2008.  
Ref Type: Report
2. **Aranesp®**. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Aranesp® 150/300/500 Mikrogramm Injektionslösung in Fertigspritze, Amgen, Stand Okt. 2008.  
Ref Type: Report
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Stellungnahme der AkdÄ zu Biosimilars vom 09.12.2008 [www.akdae.de/46/10/index.html](http://www.akdae.de/46/10/index.html) (Zuletzt geprüft: 31. August 2009). 2008.  
Ref Type: Report
4. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339(9):584-590.
5. Besarab A, Reyes CM, Hornberger J. Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients (Provisional record). *Am J Kidney Dis* 2002; 40(3):439-446.
6. **Binocrit®** Injektionslösung. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Binocrit® Injektionslösung, Sandoz, Stand Jan. 2009.  
Ref Type: Report
7. **Biopoin®**. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Biopoin®, Medice, Stand Okt. 2009.  
Ref Type: Report
8. Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, Johnson JA, Manns BJ. The impact of selecting a high hemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169(12):1104-1112.
9. Cody J, Daly C, Campbell M, Donaldson C, Khan I, Rabindranath K et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;(3):CD003266.pub2.
10. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355(20):2071-2084.

## Anlage 1

11. Epoetin alfa Hexal. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Epoetin alfa Hexal, Stand Feb. 2009.  
Ref Type: Report
12. Eporatio®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Eporatio®, Medice, Stand Okt. 2009.  
Ref Type: Report
13. ERYPO® FS. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC), ERYPO® FS, Janssen-Cilag, Stand Jun. 2008.  
Ref Type: Report
14. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for authorised medicinal products for human use. 2009. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm>, Zuletzt geprüft: 14. Oktober 2009.  
Ref Type: Report
15. European Medicines Agency (EMA)/CHMP. Guidance On Similar Medicinal Products Containing Recombinant Erythropoietins (EMA/CHMP/BMWP/94526/2005 Corr.). 22-3-2006. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452605en.pdf>, Zuletzt geprüft: 28. Oktober 2009.  
Ref Type: Report
16. Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Hemoglobin targets and blood transfusions in hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease receiving erythropoietin therapy. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3(6):1669-1675.
17. Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Erythropoietin therapy, hemoglobin targets, and quality of life in healthy hemodialysis patients: a randomized trial. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4(4):726-733.
18. Mircera®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Mircera®, Roche, Stand Sept. 2008.  
Ref Type: Report
19. NeoRecormon®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) NeoRecormon® 500/1000/2000/3000/4000/5000/6000/10000/20000/30000 I.E. Injektionslösung in Fertigspritze, Roche. 2009.  
Ref Type: Report
20. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de ZD, Eckardt KU et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2009;361(21):2019-2032.
21. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. Lancet 2007; 369(9559):381-388.
22. Retacrit®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Retacrit®, Hospira Stand Jan. 2009.

## Anlage 1

### Ref Type: Report

23. Silapo®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Silapo®, Cell Pharm, Stand Nov. 2008.  
Ref Type: Report
24. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355(20):2085-2098.
25. Strippoli GFM, Navaneethan SD, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;(4):CD003967.pub2.
26. Tonelli M, Klarenbach S, Wiebe N, Shrive F, Hemmelgarn B, Manns B. Overview of Erythropoiesis-Stimulating Agents for Anemia of Chronic Kidney Disease: Systematic Review and Economic Evaluation [Technology overview number 42]. 2008. Ottawa, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.  
Ref Type: Generic

## 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Eingangsdatum
AMGEN GmbH	21.Juni 2010
JANSSEN-CILAG GmbH	21.Juni 2010
Roche Pharma AG	21.Juni 2010
vfa	21.Juni 2010
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	21.Juni 2010
Cell pharm GmbH	18.Juni 2010
HEXAL AG	18.Juni 2010
Sandoz Pharmaceuticals GmbH	18.Juni 2010
Viofor Pharma Deutschland GmbH	21.Juni 2010

### **3. Auswertung der Stellungnahmen**

Bewertung der eingegangenen Stellungnahmen zur Änderung der AMR: Ergänzung der Anlage IV um den Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen

#### **3.1. Stellungnahme AMGEN**

##### **3.1.1 Äquivalenz des therapeutischen Einsatzes**

###### **1. Einwand:**

###### **S. 2, Abs. 1**

Grundsätzlich können ESF in lang- und kurzwirksame Substanzen unterschieden werden, die sich durch ihre pharmakokinetischen Eigenschaften (Halbwertszeit) deutlich differenzieren. Darbepoetin alfa hat eine 2-4 mal längere Halbwertszeit als kurzwirksame Epoetine (Epoetin alfa, beta) und deren Biosimilars. Biosimilars sind derzeit nur für kurzwirksame Substanzen verfügbar. Für eine möglichst individualisierte und effektive Therapie ist es auch förderlich, eine Vielzahl unterschiedlicher Dosierungsformen zur Anwendung in verschiedenen Dosierungsintervallen zur Verfügung zu haben.

**Die Differenzierung zwischen lang- und kurzwirksamen ESF sollte erwähnt werden.**

###### **Bewertung:**

Die längere Halbwertszeit von Darbepoetin wird unter dem Punkt Wirkungen genannt. Die aus den unterschiedlichen Halbwertszeiten der Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe (ESAs) resultierenden Dosierungsintervalle werden unter dem Punkt Kosten dargestellt.

###### **Beschluss**

Keine Änderung.

## 2. Einwand:

### S. 3, Abs. 1, Satz 2:

Hier sollte klargestellt werden, dass der Erythropoetin-Rezeptor spezifisch auf Vorläuferzellen der Erythrozyten exprimiert wird.

### Bewertung

Der Einwand ist nicht berechtigt, da die EPO-R Expression nicht auf Vorläuferzellen der Erythropoese beschränkt ist und pleiotrope Wirkungen von EPO auf nicht-erythropoetische Zelllinien beschrieben wurden (Arcasoy MO BJH 2008; 141:14-31).

### Beschluss

Keine Änderung.

## 3. Einwand:

### S. 3, Abs. 2, Satz 1:

Auf eine Äquivalenz des therapeutischen Einsatzes hinzuweisen erscheint irreführend. Die Indikationsgebiete sind in Tabelle 1 bereits übersichtlich dargestellt. Mit der Aussage einer therapeutischen Äquivalenz wird jedoch 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 ESF 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.

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.“[1]*

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”[2].*

Zudem ist die Aussage, alle ESF gelten als äquivalent, 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 bei gentechnologisch hergestellten Präparaten mit unterschiedlichen Herstellungsprozessen und variabler biologischer Aktivität fragwürdig.** Bezüglich der verfügbaren Biosimilars liegen noch keine ausreichenden Informationen zum Sicherheitsprofil in der klinischen Praxis vor. Vor allem der Hinweis über ein Einsparpotential durch Reduktion der Dosis bei subkutaner im Vergleich zur intravenösen Anwendung spiegelt eine Gleichartigkeit des Sicherheitsprofils vor, die nicht gegeben ist. Nach Abbruch einer klinischen Studie zur Sicherheit der subkutanen Gabe eines Biosimilars wies das BfArM ausdrücklich darauf hin, dass die betroffenen Produkte ausschließlich zur intravenösen Anwendung zugelassen sind[3].

Demgegenüber wurden seit der Zulassung mehr als 5 Millionen Patienten über alle Indikationen (>3 Millionen Patientenjahre) mit Aranesp<sup>®</sup> behandelt. Auch in

---

<sup>1</sup> Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Biosimilars vom 9.12.2008

<sup>2</sup> Lalis, G.; Directorate F-Consumer goods, European Commission; EBE request for EU guidance on interchangeability and biosimilars; Schreiben vom 19. September 2007

<sup>3</sup> BfArM; Epoetin alfa: Binocrit<sup>®</sup>, Epoetin alfa Hexal<sup>®</sup>, Abseamed<sup>®</sup>: Vorläufige Beendigung einer klinischen Studie zur subkutanen Anwendung des Epoetins bei Patienten mit renaler Anämie vom 05. August 2009; [http://www.bfarm.de/clin\\_012/nn\\_421158/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2009/epo.html\\_nnn=true](http://www.bfarm.de/clin_012/nn_421158/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2009/epo.html_nnn=true)

der täglichen Praxis hat sich das in Studien belegte positive Nutzen-Risiko-Profil gezeigt[4].

Zudem gibt es aus nephrologischen Studien eindeutige Belege über deutliche Dosisersparungen bei der Therapie mit Darbepoetin alfa im Vergleich zu den kurzwirksamen Epoetinen[5;6;7;8;9].

**Satz 1 des 2. Absatzes sollte gestrichen werden, da eine Äquivalenz nicht gegeben ist.**

## 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 beantragt 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.

---

<sup>4</sup> Amgen; PSUR No. 17, Product: Darbepoetin alfa, period covered by this report: 01 May 2009 to 31 October 2009; Amgen, Data on file

<sup>5</sup> CHMP; Scientific discussion: Retacrit; <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/retacrit/H-872-en6.pdf>; s. 27

<sup>6</sup> Bock HA et al.; Darbepoetin alpha in lower-than-equimolar dosis maintains haemoglobin levels in stable haemodialysis patients converting from epoetin alpha/beta; Nephrol Dial Transplant. 2008;23:301-308

<sup>7</sup> Biggar P et al.; Switch of ESA therapy from darbepoetin-alpha to epoetin-beta in hemodialysis patients: a single-center experience; Clin Nephrol. 2008;69:185-192

<sup>8</sup> Tolman C et al.; Structured conversion from thrice weekly to weekly erythropoietic regimens using a computerized decision-support system: a randomized clinical study; J Am Soc Nephrol. 2005;16:1463-1470

<sup>9</sup> Schöffski O et al.; Verbrauch von Erythropoese-stimulierenden Faktoren in der Therapie der renalen Anämie - eine „real life“- Analyse der Versorgungssituation in Deutschland, 2009, GfN-Poster P150; <https://www.aey-congresse.com/nephrokongress2009/Beitrag.aspx?AID=1377>

Die 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.

## Beschluss

Änderung S. 3, Abs. 2, Satz 1: „...gelten heute alle verfügbaren ESAs als vergleichbar.“

### 3.1.2 Medizinische Inhalte

#### 4. Einwand:

##### S. 4, Abs. 1, Satz 2:

Eine **statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität** durch die Therapie mit Darbepoetin alfa konnte in verschiedenen Studien selbst bei Hb-Werten < 11 g/dl gezeigt werden<sup>[10]</sup>.

Durch die Einführung der ESF-Therapie hat sich die Lebensqualität der Patienten, vor allem an der Dialyse, beispiellos verbessert. Dies in einer Studie zu belegen, wäre heute aber nicht mehr ethisch vertretbar, da im Vergleichsarm Patienten mit Hb-Werten analog der „Vor-ESF-Ära“ eingeschlossen werden müssten, die heutzutage nicht mehr als Guideline-konform angesehen werden können.

---

<sup>10</sup> Abu Alfa AK et al.; The association of darbepoetin alfa with haemoglobin and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis; Current Medical Research and Opinion, Vol 24. No 4, 2008, 1091-1100

## Bewertung

Auf Seite 8 des Therapiehinweises wird eine ausführliche Beschreibung der Studienlage zur Lebensqualität vorgenommen. Die vom Stellungnehmer eingereichte Studie von Abu Alfa AK et al. [10] wurde ohne Kontrollgruppe durchgeführt und ist deshalb nicht geeignet, eine Verbesserung der Lebensqualität zu belegen.

## Beschluss

Keine Änderung.

### 5. Einwand:

#### S. 4, Abs. 2, 2. Spiegelstrich:

Die in diesem Absatz genannt Risiken einer Therapie mit ESF entsprechen nicht ausschließlich den Angaben aus der Fachinformation, sondern sind auch aus Studien entnommen. Risiken aus einzelnen Studien beziehen sich allerdings grundsätzlich nur auf das untersuchte spezifische Patientenkollektiv und können nicht auf die Gesamtheit aller Patienten extrapoliert werden. Sicherlich ist eine individualisierte Therapie notwendig, die aber unter Einbeziehung individueller und anamnestischer Gegebenheiten erfolgen sollte. Eine generelle Risikoeinschätzung alle Patienten betreffend ist aus einzelnen Studien besonderer Kollektive nicht möglich.

## Bewertung

Durch Therapiehinweise wird dem Arzt nicht nur die wirtschaftliche und zweckmäßige Auswahl der Arzneimitteltherapie ermöglicht. Nach § 92 Abs. 2 Satz 6 SGB V können auch die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung festgestellt werden. Können aus Studien über die Angaben in der Fachinformation hinaus Risiken – ggf. für Patientengruppen – abgeleitet werden, ist eine differenzierte Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung möglich und erforderlich.

Es wird im Therapiehinweis darauf hingewiesen, dass die Patienten im Rahmen einer Nutzen-Risiko-Abwägung über die Risiken bei der Gabe von ESAs (er-

höhtes Mortalitätsrisiko, thromboembolische Komplikationen, erhöhtes Risiko von Schlaganfällen, mögliche Stimulation des Tumorwachstums) sorgfältig und aktuell informiert werden sollen. Die Risiken thromboembolischer Ereignisse sowie ein mögliches Tumorwachstum werden in den Fachinformationen, auch zu Aranesp® aufgeführt.

Ein vermehrtes Auftreten von Schlaganfällen sowie venösen Thromboembolien wird in der TREAT-Studie beschrieben. In der TREAT-Studie (4.038 Probanden) traten bei noch nicht dialysepflichtigen Diabetikern mit renaler Anämie unter Darpoetin gegenüber Placebo signifikant häufiger Schlaganfälle (101 versus 53,  $p < 0,001$ ) und vermehrt venöse Thromboembolien auf (41 versus 23,  $p = 0,02$ ).

Das Risiko einer signifikant höheren Gesamtmortalität wurde in der Metaanalyse von Phromintikul et al. in einer Hoch-Hb-Gruppe vs. einer Niedrig-Hb-Gruppe dargestellt (RR 1,17 [95 % KI: 1,01–1,35],  $p = 0,031$ ).

Des Weiteren traten in der CHOIR-Studie, der CREATE-Studie und in zwei Studien von Besarab et al., wenn auch nicht statistisch signifikant, so doch vermehrt Todesfälle in den Hoch-Hb-Gruppen gegenüber den Niedrig-Hb-Gruppen auf.

Die zugrunde gelegten Studien bzw. Metaanalysen besitzen eine hohe Aussagekraft für Patienten mit Niereninsuffizienz und beziehen sich nicht nur auf kleine Risikokollektive. Der Hauptanteil neu terminal niereninsuffizienter Patienten sind z. B. Diabetiker (Quasi Niere, [http://www.bundesverband-niere.de/files/Quasi-Niere-Bericht\\_2006-2007.pdf](http://www.bundesverband-niere.de/files/Quasi-Niere-Bericht_2006-2007.pdf)). Dort gefundene Risiken treffen somit einen Großteil der Patienten, die später dialysepflichtig werden.

## Beschluss

Änderung S. 4, Abs. 2, 2. Spiegelstrich, Satz 2: „... von ESAs (erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten mit zu hohen Hb-Werten, thromboembolische Komplikationen,...“

## 6. Einwand:

### S. 4, Abs. 2, 4. Spiegelstrich:

Die Therapie der renalen Anämie kann nicht alleine an Hb-Grenzwerten festgemacht werden, sondern sollte vor allem auch der Symptomatik der Patienten entsprechen<sup>[11]</sup>. Empfehlungen zu Hb-Zielwerten von Fachgesellschaften sind vorhanden (European best practice Guidelines, KDOQI Guidelines)<sup>[12;13]</sup> jedoch sollten Bereiche des Therapiebeginns sich vor allem an der individuellen Situation und Symptomatik des Patienten orientieren.

## Bewertung

Dem Stellungnehmer ist zuzustimmen.

## Beschluss

Änderung S. 4 Abs. 2., 4. Spiegelstrich: „Die Behandlung der symptomatischen renalen Anämie sollte abhängig von der individuellen klinischen Symptomatik ab Hämoglobin-Werten  $\leq 10$  g/dl erwogen werden,...“

(NICE clinical guideline 114, 2011: Anaemia management in people with chronic kidney disease; National Clinical Guideline Centre, clinical guideline, rapid update 2011: Anaemia management in people with chronic kidney disease).

## 7. Einwand:

### S. 4, Abs. 2, (Fortsetzung S. 5), 5. Spiegelstrich:

Bei den Risiken vermehrter Transfusionen sollte neben der Bildung von Antikörpern auch auf das Risiko einer Eisenüberladung/Hämosiderose hingewiesen werden. Durch die Einführung der ESF-Therapie ist das Vorkommen einer

---

<sup>11</sup> Amgen; Fachinformation Aranesp; März 2010

<sup>12</sup> ERA-EDTA; European best practice Guidelines Section II; Nephrol Dial Transplant (2004) 19 (Suppl 2):ii6-ii15

<sup>13</sup> National Kidney Foundation; KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease; American Journal of Kidney Disease 2007;50(3):471-530

Eisenüberladung deutlich zurückgegangen, dennoch sollte man dies bei der Therapieentscheidung für eine Transfusion auch heute noch jederzeit bedenken.

#### Bewertung

Eine Präzisierung des Risikos vermehrt notwendiger Transfusionen wird nicht für notwendig gehalten. Die mit einer Transfusion verbundenen Risiken werden als allgemein bekannt angenommen.

#### Beschluss

Keine Änderung

#### 8. Einwand:

##### **S. 4, Abs. 2, (Fortsetzung S. 5), 9. Spiegelstrich:**

Das BfArM gab im August 2009 bekannt, dass eine klinische Studie zur Sicherheit der subkutanen Gabe eines Epoetin alfa Biosimilars an Patienten mit renaler Anämie vorläufig beendet werden musste, da ein Fall von Aplasie der roten Blutkörperchen (pure red cell aplasia; PRCA) sowie ein Fall von nachgewiesenen neutralisierenden Antikörpern gegen Erythropoetin aufgetreten ist.

**Nach dem Abbruch der klinischen Studie weist das BfArM ausdrücklich darauf hin, dass die betroffenen Biosimilars bei renaler Anämie ausschließlich zur intravenösen Anwendung zugelassen sind<sup>[14]</sup>.**

Der Hinweis über ein Einsparpotential durch Reduktion der Dosis bei subkutaner im Vergleich zur intravenösen Anwendung spiegelt eine Gleichartigkeit des Sicherheitsprofils vor, die nicht gegeben ist. **Der Passus sollte auf diesen Sicherheitsaspekt hinweisen.**

---

<sup>14</sup> BfArM; Epoetin alfa: Binocrit<sup>®</sup>, Epoetin alfa Hexal<sup>®</sup>, Abseamed<sup>®</sup>. Vorläufige Beendigung einer klinischen Studie zur subkutanen Anwendung des Epoetins bei Patienten mit renaler Anämie vom 05. August 2009; [http://www.bfarm.de/clin\\_012/nn\\_421158/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2009/epo.html\\_nnn=true](http://www.bfarm.de/clin_012/nn_421158/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2009/epo.html_nnn=true)

## Bewertung

Unter dem Abschnitt Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen auf S. 10 letzter Absatz des Therapiehinweises wird auf das Risiko einer PRCA überwiegend nach subkutaner Gabe hingewiesen. Die Zulassungsbeschränkungen der einzelnen ESAs sind in Tabelle 1 (S. 2) und in der Kostenübersicht (Tabelle 2, S. 5 und 6) dargestellt. Der Einzelfall der aufgetretenen PRCA spricht nicht generell für ein größeres Risiko der Biosimilars.

## Beschluss

Keine Änderung.

### 9. Einwand:

#### S. 7, Abs. 3, Satz 2:

Hier sollte das Wort „Erythropoese“ durch „Erythrozyten“ ersetzt werden.

## Bewertung

Siehe Einwand 2.

## Beschluss

Siehe Einwand 2.

### 10. Einwand:

#### S. 8, Abs. 4:

Wie in der genannten CREATE-Studie wurden auch in anderen Studien (z.B. TREAT) Hb-Zielwerte angestrebt, die nicht den aktuellen Zulassungen/Guidelines entsprechen. Innerhalb der in der Fachinformation empfohlenen Hb-Zielbereiche wurde dies nicht beobachtet<sup>[15; 16]</sup>.

---

<sup>15</sup> Drüeke T et al.; Normalization of haemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia; N Engl J Med 2006;355:2071-84

## Bewertung

Dem Stellungnehmer ist zuzustimmen, dass die in der CREATE-Studie, CHOIR-Studie und TREAT-Studie angestrebten Hb-Zielwerte in den Gruppen mit hohem Hämoglobinzielwert über den heutigen von der EMA empfohlenen Hb-Zielwerten (zwischen 10 und 12 g/dl) liegen.

Zur Konkretisierung dieses Sachverhaltes werden die Hb-Zielwerte in Klammern hinter den Studien angegeben.

## Beschluss

„In der CREATE-Studie (Hb-Zielwerte 10,5-11,5 vs. 13,0-15,0 g/dl) wurden signifikant mehr Patienten in der Gruppe mit hohem Hämoglobinzielwert als in der Gruppe mit niedrigem Hämoglobinzielwert dialysepflichtig (127 vs. 111,  $p = 0,03$ ). In der CHOIR-Studie (Hb-Zielwerte 11,3 vs. 13,5 g/dl) war ebenso wie in der TREAT-Studie (Zielwerte > 9 g/dl vs. 13,0 g/dl) kein signifikanter Unterschied bezüglich der Einleitung eines Nierenersatzverfahrens nachweisbar.“

## 11. Einwand:

### S. 9, Abs. 3:

Die Verbesserung der Lebensqualität in TREAT war sowohl klinisch relevant als auch statistisch signifikant. Von Experten wird eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität ab 3 Punkten auf der Skala erachtet. Statistisch zeigte sich eine Signifikanz von  $p=0,001$ [17].

## Bewertung

Zur Erhebung der Lebensqualität in der TREAT-Studie wurden die Veränderungen zu den Baseline-Daten nach Woche 25 unter Verwendung des FACT-Fatigue Scores (Funktional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue) sowie des 36 Item Short-Form General Health Survey questionnaire gemessen.

---

<sup>16</sup> Pfeffer MA et al.; A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease; N Engl J Med 2009;361

<sup>17</sup> Pfeffer MA et al.; A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease; N Engl J Med 2009;361

Ein durchschnittlicher Anstieg (Standardabweichung) im FACT-Fatigue Score nach 25 Wochen lag in der Darbepoetin alfa - Gruppe bei 4,2 +/- 10,5 Punkten vs. der Placebo – Gruppe bei 2,8 +/- 10,3 Punkten. In der Darbepoetin alfa – Gruppe erreichten 963 von 1.762 Patienten (54,7%) eine Verbesserung um 3 Punkte vs. 875 von 1.769 Patienten (49,5%) in der Placebogruppe.

Die durchschnittlichen Steigerungen der Punktwerte im FACT-Fatigue Score besitzen eine hohe Schwankungsbreite, so dass die klinische Relevanz als fraglich angesehen wird. Die Autoren der TREAT-Studie konstatieren selbst, dass weitere Analysen von Patienten-reported Outcomes notwendig sind, um die Dauerhaftigkeit der eher moderaten Verbesserung im FACT-Fatigue Score zu bewerten.

Weitere vordefinierte Lebensqualitätsuntersuchungen in den Bereichen „energy“ „physical functioning“, die mit dem 36 Item Short-Form General Health Survey questionnaire gemessen wurden, zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Darbepoetin alfa - und der Placebo – Gruppe.

## Beschluss

S. 9, Abs. 4, Satz 1:

„klinisch nicht relevant“ wird ersetzt durch „klinisch fraglich“

## 12. Einwand:

**S. 11, Abs. 2:**

Die in diesem Absatz genannten Nebenwirkungen entsprechen nicht alle den Angaben der aktuellen Fachinformation zu Darbepoetin alfa (Aranesp®). Insbesondere Influenza-ähnliche Symptome mit Gelenk- und Muskelschmerzen werden hier nicht genannt<sup>[18]</sup>.

## Bewertung

Die aufgeführten Nebenwirkungen im Therapiehinweis beziehen sich allgemein auf alle Erythropoese-stimmulierende Wirkstoffe.

---

<sup>18</sup> Amgen; Fachinformation Aranesp; März 2010

Auch unter Darbepoetin alfa tritt die unter den Erythropoese-stimmulierenden Wirkstoffen verbreitete Nebenwirkung Influenza-ähnliche Symptome mit Gelenk- und Muskelschmerzen auf. In der scientific discussion des EPAR zu Aranesp® wird auf S. 24 auf eine höhere Inzidenz von Arthralgien unter Darbepoetin alfa im Vergleich zu Placebo hingewiesen. In dem Medical Officer Clinical Review der Food and Drug Administration (STN103951; darbepoetin alfa; Amgen, Inc.) werden in der Studie 200 (S. 72) bei 8 % bzw. in Studie 140 bei 5 % (S. 92) der mit Darbepoetin behandelten Patienten „Influenza-like symptoms“ beschrieben. (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm086019.pdf>).

## Beschluss

Keine Änderung.

### 3.1.3 Ökonomische Bewertung

#### 13. Einwand:

#### S. 4, Abs. 2, (Fortsetzung S. 5), 8. Spiegelstrich:

Aus verschiedenen nephrologischen Studien gibt es eindeutige Belege über deutliche Dosisersparungen bei der Therapie mit dem langwirksamen Darbepoetin alfa im Vergleich zu den kurzwirksamen Epoetinen. **So weist die EMA 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 hemoglobin level decreased transiently by approximately 5%“<sup>[19]</sup>.

Umstellungsstudien in der Hämodialyse (Umstellung von Darbepoetin alfa auf Epoetin alpha oder beta) bestätigen, dass deutlich weniger Patienten den therapeutisch avisierten Hb-Zielwert halten konnten bzw. einen Dosis-Mehrbedarf aufwiesen. Insbesondere höher dosierte Hämodialyse-Patienten ver-

---

<sup>19</sup> CHMP; Scientific discussion: Retacrit;  
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/retacrit/H-872-en6.pdf>; s. 27

zeichnen einen Dosis-Mehrbedarf bei Umstellung auf kurzwirksame ESFs. [19;20;21;22].

**Auch eine Datenanalyse** mit dem Ziel, den tatsächlichen Verbrauch (Prescribed Daily Dose, PDD), verschiedener ESF in der Therapie der Anämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz auf Basis **von vorliegenden Verordnungsdaten** von GKV-Patienten zu ermitteln, **bestätigt den Dosismehrbedarf der Biosimilars und der kurzwirksamen ESFs im klinischen Alltag.**

Analysiert wurden mehr als 15.500 Behandlungsfälle mit über 67.000 Verordnungen aus der Datenbank IMS LRx®.

Es ergaben sich für die einzelnen ESFs Unterschiede in der täglichen Verbrauchsmenge. Der höchste Tagesbedarf ergab sich für die Epoetin-Biosimilars mit 671,9 IE/Tag, gefolgt von den kurzwirksamen ESF Epoetin alfa und Epoetin beta mit 514,6 und 420,9 IE/Tag. Das langwirksame Darbepoetin alfa (Aranesp®) und das Epoetinderivat Methoxy-PEG-Epoetin beta zeigten einen deutlich geringeren tatsächlichen Tagesverbrauch mit 364,5 und 308,4 IE/Tag[23].

## Bewertung

Die Scientific discussion zu Retacrit® (Zitat 19) ist nicht geeignet, einen Vorteil langwirksamer gegenüber kurzwirksamer ESAs zu belegen:

Verglichen wurde hier das SB309 (Epoetin zeta) mit dem Referenzprodukt Erypo® (Epoetin alfa). Zwar bestand der o. g. Unterschied, jedoch lag das 95 % Konfidenzintervall des intraindividuellen Tests (Test gegen Referenzprodukt) der mittleren wöchentlichen Dosis pro kg KG jedes Produktes im vordefinierten Äquivalenzbereich (-4,67 IU/kg/Woche und 4,29 IU/kg/Woche).

---

<sup>20</sup> Bock HA et al.; Darbepoetin alpha in lower-than-equimolar dosis maintains haemoglobin levels in stable haemodialysis patients converting from epoetin alpha/beta; Nephrol Dial Transplant. 2008;23:301-308

<sup>21</sup> Biggar P et al.; Switch of ESA therapy from darbepoetin-alpha to epoetin-beta in hemodialysis patients: a single-center experience; Clin Nephrol. 2008;69:185-192

<sup>22</sup> Tolman C et al.; Structured conversion from thrice weekly to weekly erythropoietic regimens using a computerized decision-support system: a randomized clinical study; J Am Soc Nephrol. 2005;16:1463-1470

<sup>23</sup> Schöffski O et al.; Verbrauch von Erythropoese-stimulierenden Faktoren in der Therapie der renalen Anämie - eine „real life“- Analyse der Versorgungssituation in Deutschland, 2009, GfN-Poster P150;  
<https://www.aey-congresse.com/nephrokongress2009/Beitrag.aspx?AID=1377>

Bei der Arbeit von Bock et al. (Zitat 20) handelt es sich um eine multizentrische, einarmige, open-label Studie mit 100 dialysepflichtigen Patienten, 24-wöchentlicher Beobachtungsdauer zur Untersuchung der Erhaltungsdosis bei einer Umstellung einer Behandlung mit Epoetin alfa oder beta (i.v. oder s.c.) auf Darbepoetin alfa (i.v.).

Bei der Arbeit von Biggar et al. (Zitat 21) handelt es sich um eine nicht kontrollierte, retrospektive Analyse von Behandlungsverläufen von 90 Dialysepatienten, die von Darbepoetin alfa (i.v.) (einmal wöchentlich oder alle 2 Wochen) auf Epoetin beta (i.v.) (einmal oder zweimal wöchentlich) umgestellt wurden. In einer intraindividuellen Auswertung wurden die Patientendaten (Hämoglobinwerte, Dosierung) 12 Wochen vor und 16 Wochen nach der Umstellung verglichen.

Ein einarmiges Studiendesign sowie nicht kontrollierte, retrospektive Analysen sind nicht geeignet, valide Aussagen zu Äquivalenzdosen von Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen in der Langzeittherapie zu treffen.

Bei der Arbeit von Tolman et al. (Zitat 22) handelt es sich um eine open-label randomisierte Studie mit einer Beobachtungsdauer von 9 Monaten an 217 dialysepflichtigen Patienten. Die Patienten erhielten nach einer Umstellung von einer 2-mal wöchentlichen Gabe Epoetin beta (i.v. oder s.c.) eine einmal wöchentliche s.c. Gabe Darbepoetin alfa oder Epoetin beta. Als primärer Endpunkt wurde die Dosierung der ESAs nach 9 Monaten festgelegt.

Es ist darauf hinzuweisen, dass nach den Fachinformationen von NeoRecormon® (Epoetin beta) und Aranesp® (Darbepoetin alfa) eine subkutane Anwendung lediglich bei Patienten zu bevorzugen ist, die keine Hämodialyse erhalten, um die Punktion peripherer Venen zu vermeiden.

Bei der Arbeit von Schöffski et al. (Zitat 23) handelt es sich um eine Sekundärdatenanalyse, die als Abstract vorliegt.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass laut Fachinformation von Aranesp® bei einer Umstellung der Therapie von r-HuEPO auf Aranesp® als Dosierungsempfehlung ein Wert von 200 zu berücksichtigen ist. Die vorliegenden Arbeiten sind aufgrund der unzureichenden Methodik, Fragestellung oder Publikationsform nicht geeignet valide Aussagen zum Verbrauch der einzelnen ESAs in der Langzeittherapie zu treffen.

Zudem entsprechen alle Arbeiten nicht den in den tragenden Gründen zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens definierten Einschlusskriterien.

## Beschluss

Keine Änderung.

### 14. Einwand:

Letztendlich werden Dosisunterschiede in der täglichen Praxis auch durch die Vergleichsgrößen bei der Festbetragsgruppenbildung (Konversionsfaktor bei einer Vergleichsgrößenrelation von 222:50892 bei 1:229) belegt<sup>[24]</sup>.

Im laufenden Stellungnahmeverfahren zur **Festbetragsgruppenbildung der Antianämika** vom 25.02.2009 wurde sogar eine **weitere Anpassung für Darbepoetin alfa** mit einer Vergleichsgrößenrelation von 208:61.685 (Konversionsfaktor 1:297) vorgeschlagen<sup>[25;26]</sup>.

**Der Hinweis auf Biosimilars als kostengünstige Alternative ist nicht korrekt und sollte gestrichen werden. Da die Kostentabelle nicht die tatsächlich verursachten Therapiekosten widerspiegelt, sollte ein entsprechender Hinweis auf den Dosismehrbedarf aufgenommen werden.**

## Bewertung

Die Berechnung der Therapiekosten erfolgt auf Basis der Dosisempfehlungen der Fachinformationen.

---

<sup>24</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss; Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie / AMR in Anlage 2 Festbetragsgruppenbildung (Stufe 2) Antianämika, andere vom 15. Februar 2007; Bundesanzeiger vom 7. Mai 2007

<sup>25</sup> Bundesministerium für Gesundheit; Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Festbetragsgruppenbildung Antianämika, andere, Gruppe 1, in Stufe 2 vom 18. Dezember 2008; Bundesanzeiger vom 19.02.2009

<sup>26</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss, UA „Arzneimittel“; Stellungnahmeverfahren zur Festbetragsgruppenbildung vom 25.02.2009, Tranche 2009-03 „Antianämika, andere“ (Stand: 13.01.2009); <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/ab/30/>

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

Vergleichsgrößen stellen verordnungsgewichtete Angaben dar und sind weder mit Äquipotenzen, wie sie mitunter in den Fachinformationen angegeben werden, noch mit Dosierempfehlungen gleichzusetzen.

## Beschluss

Keine Änderung

## 15. Einwand:

### S. 7, Abs. 1

Die angegebenen Kosten eines Erythrozytenkonzentrats 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 ESF** 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<sup>[27;28;29]</sup>.

Darüber hinaus könnte die Nennung der vermeintlich niedrigen Transfusionskosten im Nachgang zur Kostenübersichtstabelle als Aufforderung verstanden werden, die Transfusion einer ESF-Therapie vorzuziehen. **Dieser Absatz sollte daher gestrichen werden.**

---

<sup>27</sup> Ärztezeitung: eb; Uniklinik Bonn ruft mit Podcast zum Blutspenden auf; Ärztezeitung vom 17.02.2009

<sup>28</sup> Ärztezeitung: sto; Demografische Entwicklung wirkt sich auf Zahl der Blutspenden aus; Ärztezeitung 28.01.2009

<sup>29</sup> Ärztezeitung: eb; Blutkonservenmangel: So kann die Spendenbereitschaft erhöht werden; Ärztezeitung 22.10.2008

## Bewertung

Im Abschnitt „Kosten“ des Therapiehinweises wird darauf hingewiesen, dass es sich in der Kostenübersicht um die Kosten der Arzneimittel handelt. Hierdurch wird dem Vertragsarzt ein transparenter Preisvergleich ermöglicht.

Sowohl bei der Gabe von Blutkonzentraten als auch von ESAs entstehen neben den Arzneimittelkosten weitere Kosten wie z.B. Laborkosten. Belastbare Angaben wie z.B. Hinweise aus Fachinformationen liegen nicht vor, um die Höhe dieser Kosten valide zu bewerten.

## Beschluss

Keine Änderung.

### 3.2. Stellungnahme Roche

#### 16. Einwand:

##### **Seite 2 – Absatz 1 – Satz 2 bzw. Tragende Gründe Seite 13:**

“Arzneimittel, die Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta, Darbepoetin alfa oder pegyliertes Epoetin beta enthalten, sind ... zugelassen.”

Wir bitten um konsequente Verwendung des INN bei **allen** ESAs. Wir schlagen deshalb folgende Änderung gemäß der Fachinformation von MIRCERA<sup>®</sup> [30] vor:

***“Arzneimittel, die Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta, Darbepoetin alfa oder ~~pegyliertes Epoetin beta~~ Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta enthalten, sind ... zugelassen.”***

##### **Seite 7 – Absatz 2 – Satz 2 bzw. Tragende Gründe Seite 33:**

“Hierzu zählen: Epoetin alfa, beta, theta und zeta, pegyliertes Epoetin beta sowie das Epoetin-Analogon Darbepoetin alfa.”

Wir bitten um konsequente Verwendung des INN bei **allen** ESAs. Wir schlagen deshalb folgende Änderung gemäß der Fachinformation von MIRCERA<sup>®</sup> vor:

***“Hierzu zählen: Epoetin alfa, beta, theta und zeta, pegyliertes Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta sowie das Epoetin-Analogon Darbepoetin alfa.”***

#### Bewertung

Dem Einwand des Stellungnehmenden kann gefolgt werden.

#### Beschluss

S. 2, Abs. 1, Satz 2 und S. 7, Abs. 2, Satz 2: Ersetzen „pegyliertes Epoetin beta“ in „Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta“.

---

<sup>30</sup> Roche Pharma AG; Fachinformation Mircera<sup>®</sup> (September 2009); <http://www.fachinfo.de>

## 17. Einwand:

### **Seite 3 – Absatz 2 – Satz 1 bzw. Tragende Gründe Seite 14:**

*“Für den therapeutischen Einsatz gelten heute alle verfügbaren ESAs als äquivalent.”*

Wir sind nicht der Auffassung, dass alle verfügbaren ESAs therapeutisch äquivalent sind. Zwar wirken alle ESAs über den Erythropoietin-Rezeptor und lösen damit einen erythropoietischen Effekt im Sinne einer Bildung von Erythrozyten aus. Dies ist jedoch nicht gleichzusetzen mit einer Äquivalenz in der therapeutischen Wirkung, denn die therapeutische Wirkung einer Substanz beinhaltet neben den Wirkungen auch die zugelassenen Indikationen und die Sicherheit der Substanz. In allen drei Punkten unterscheiden sich die heute verfügbaren ESAs wie folgt:

#### Zugelassene Indikationen:

- Ausschließlich die Originalsubstanz Epoetin beta ist für die Frühgeborenen-Anämie zugelassen<sup>[31]</sup>. Nicht einmal Epoetin theta, welches in den Zulassungsstudien Epoetin beta als Referenzsubstanz verwendet, hat diese Zulassung<sup>[32; 33]</sup>.
- Das Biosimilar Epoetin alfa (Handelsname u.a. auch Abseamed<sup>®</sup>), hat im Gegensatz zu den anderen ESAs keine Zulassung für die subkutane Gabe<sup>[34]</sup>.
- Methoxy-Polyethylenglykol-Epoetin beta hat im Gegensatz zu den anderen ESAs keine Zulassung für eine onkologisch bedingte Anämie<sup>[35]</sup>.

#### Wirksamkeit:

- Methoxy-Polyethylenglykol-Epoetin beta erreicht im Median den Ziel-Hb-Wert bei nieren-kranken Patienten, die noch nicht an der Dialyse sind, in 43 Tagen, Darbepoetin alfa jedoch bereits in 29 Tagen<sup>[36]</sup>.

---

<sup>31</sup> Roche Pharma AG; Fachinformation NeoRecormon (Januar 2010); <http://www.fachinfo.de>

<sup>32</sup> CT Arzneimittel GmbH; Fachinformation Biopoin (Oktober 2009); <http://www.fachinfo.de>

<sup>33</sup> ratiopharm GmbH; Fachinformation Eporatio (Oktober 2009); <http://www.fachinfo.de>

<sup>34</sup> Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG; Fachinformation Abseamed<sup>®</sup> (Januar 2010); <http://www.fachinfo.de>

<sup>35</sup> Roche Pharma AG; Fachinformation Mircera (September 2009); <http://www.fachinfo.de>

- Das Biosimilar Epoetin alfa benötigt gegenüber dem Referenzprodukt Epoetin alfa (Erypo<sup>®</sup>) eine ca. 10% höhere Dosis in der Erhaltungsphase[37].

#### Sicherheit:

- Epoetin theta zeigt ein anderes Nebenwirkungsprofil als das für die Zulassung verwendete Referenzprodukt Epoetin beta (Neo Recormon<sup>®</sup>): So sind bei Epoetin theta die Nebenwirkungen „hypertensive Krise“ und „Shuntthrombose“ mit häufig (> 1% - < 10%) klassifiziert. Bei Epoetin beta tritt jedoch laut Fachinformation die „hypertensive Krise“ gelegentlich und die „Shuntthrombose“ nur selten auf[31;32;33].
- Die Biosimilars Epoetin alfa bzw. Epoetin zeta zeigen, obwohl beide gemäß den Zulassungsbedingungen der EMA hinreichend gleich zum Referenzprodukt Epoetin alfa (Erypo<sup>®</sup>) sind, gravierende Unterschiede in der Patientensicherheit: Wegen Auftretens von PRCA (pure red cell aplasia) wurde dem Biosimilar Epoetin alfa keine Zulassung zur subkutanen Applikation bei der Behandlung von chronisch nierenkranken Patienten gewährt. Das Biosimilar Epoetin zeta hingegen erhielt diese Zulassung[37;38;39;40].
- In der ARCTOS-Studie[36] wurde gezeigt, dass über den gesamten Studienzeitraum von 28 Wochen signifikant mehr Patienten unter Darbepoetin alfa ( $p < 0,0082$ ) den Hb-Wert von 13 g/dl mindestens einmal überschritten, als unter Methoxy-Polyethylenglykol-Epoetin beta.

Vor diesem Hintergrund schlagen wir folgende Formulierung vor:

**~~“Für den therapeutischen Einsatz gelten heute alle verfügbaren ESAs als äquivalent. Alle heute verfügbaren ESAs stimulieren die Erythropoese und fördern die körpereigene Blutbildung. Insofern sind alle ESAs zur Be-~~**

<sup>36</sup> Macdougall IC et al.; („ARCTOS-Studie“); C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial; Clin J Am Soc Nephrol; 3; 337-347/2008/

<sup>37</sup> EMA; EPAR zu Abseamed® <http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>

<sup>38</sup> HOSPIRA UK Limited; Fachinformation Retacrit® (April 2010); <http://www.fachinfo.de>

<sup>39</sup> U.S. National Institute of Health; study reference NCT00701714; <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00701714>

<sup>40</sup> BfArM; BfArM Risikoinformationen aus dem Jahr 2009 Epoetin alfa: Binocrit®, Epoetin alfa Hexal®, Abseamed® Vorläufige Beendigung einer klinischen Studie zur subkutanen Anwendung des Epoetins bei Patienten mit renaler Anämie; [http://www.bfarm.de/clin\\_012/nn\\_421158/sid\\_31991ECCD32F6CD0\\_B8CC31DA6E228599/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2009/epo.html\\_\\_nnn=true](http://www.bfarm.de/clin_012/nn_421158/sid_31991ECCD32F6CD0_B8CC31DA6E228599/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2009/epo.html__nnn=true)

***handlung der Anämie geeignet. Jedoch sind bei der Auswahl eines ESA die individuellen Therapieanforderungen des Patienten, sowie die unterschiedlichen Zulassungs- und Nebenwirkungsprofile der verschiedenen ESAs zu berücksichtigen.“***

#### Bewertung

Siehe Einwand 3.

#### Beschluss

Siehe Einwand 3.

#### **18. Einwand:**

#### **Seite 4 – Absatz 2 – Punkt 4 bzw. Tragende Gründe Seite 15:**

*„Die Behandlung der symptomatischen renalen Anämie sollte bei Hämoglobin-Werten <10,0 g/dl erwogen werden und bei Werten <9 g/dl begonnen werden, nachdem andere Ursachen der Anämie ausgeschlossen wurden.“*

Die hier genannte Aussage zum richtigen Zeitpunkt des Therapiestarts mit ESA ist nicht wissenschaftlich belegt. Keine der in den Tragenden Gründen zitierten Studien hatte es zum Ziel, die Eignung eines bestimmten Hb-Wertes als Startwert der ESA-Therapie zu untersuchen. Es gab zwar in der TREAT-Studie<sup>[41]</sup> einen Kontrollarm, dessen Patienten ab einem Hb-Abfall auf < 9g/dl mit Darbepoetin alfa behandelt werden sollten, aber der Anteil dieser Patienten betrug lediglich 46%. Im Median lag der Hb-Wert im Kontrollarm immer noch bei 10,6 g/dl (Interquartilsrange 9,9-11,3 g/dl). Somit ist die TREAT-Studie weder vom Design noch von den Ergebnissen her geeignet, einen Therapiebeginn erst ab einem Abfall auf einen Hb-Wert unter 9 g/dl wissenschaftlich zu begründen.

Hingegen gibt es zahlreiche Untersuchungen zum Risiko für Patienten mit renaler Anämie, die bereits mit ESAs behandelt werden und zu niedrige Hb-

---

<sup>41</sup> Pfeffer MA, et al.; A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney Disease; New England Journal of Medicine; 361 (21); 2019-2032/2009/

Werte aufweisen: Regidor et al.[42] errechneten beispielsweise für Patienten mit einem Hb <9 g/dl eine nicht adjustierte Hazard Ratio von 4,89 (4,48 bis 5,34 95% CI) zu versterben, im Vergleich zu Patienten mit einem Hb von 11,5 bis 12 g/dl .

In einer Untersuchung über einen Zeitraum von sechs Jahren bestätigten Macdougall et al.[43] die Ergebnisse der oben angeführten amerikanischen Autoren an einer europäischen Hämodialyse-Population. Ein Hb von < 10 g/dl führte im Vergleich zu einem Hb von 10-11 g/dl zu einer signifikant höheren Hazard Ratio der Mortalität.

Sowohl die gängigen Leitlinien[44;45;46], wie auch die FDA und die EMA[47;48] äußern sich nicht zu einem bestimmten Hb-Wert, ab welchem die ESA-Therapie begonnen werden soll. Sie fordern lediglich Zielwerte im Bereich von 10-12 g/dl.

Desweiteren wird laut Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse des G-BA aus dem Jahre 2007 bei maximal 15% der Dialysepatienten einer Dialyseeinrichtung ein Hb-Wert von < 10 g/dl toleriert[49]. Dies steht unseres Erachtens im Widerspruch zu einer Empfehlung, den Therapiestart bei einem Hb-Wert <10 g/dl lediglich in Erwägung zu ziehen.

Aus den genannten Gründen schlagen wir folgende Änderung vor:

---

<sup>42</sup> Regidor DL et al.; Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients; J Am Soc Nephrol; 17; 1181-1191/2006/

<sup>43</sup> Macdougall IC et al.; Relative risk of death in UK haemodialysis patients in relation to achieved haemoglobin from 1999 to 2005: an observational study using UK Renal Registry data incorporating 30,040 patient-years of follow-up; Nephrol Dial Transplant; 25; 914-919/2010/

<sup>44</sup> National Kidney Foundation; KDOQI™ Guidelines and Commentaries; AJKD, VOL 47, NO 5, SUPPL 3, MAY 2006, sowie [http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_anemiaUP/guide1.htm](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_anemiaUP/guide1.htm)

<sup>45</sup> Locatelli F et al.; Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP); Nephrol Dial Transplant; 24; 348-354/2009/

<sup>46</sup> European Renal Association; European Best Practice Guidelines; Nephrol Dial Transplant (2004) 19 [Suppl 2]

<sup>47</sup> Federal Drug Administration; Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA); <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126488.htm>

<sup>48</sup> EMA; Epoetins and the risk of tumour growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease. (Doc. Ref. EMEA/496188/2007); <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/press/pus/49618807en.pdf>

<sup>49</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss; Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse (in Kraft getreten am 3. Oktober 2007); [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-85/RL\\_QS-Dialyse-2007-07-19.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-85/RL_QS-Dialyse-2007-07-19.pdf)

**„Die Behandlung der symptomatischen renalen Anämie sollte bei Hämoglobin-Werten < 10,0 g/dl erwogen werden und bei Werten <9 g/dl begonnen werden, nachdem andere Ursachen der Anämie ausgeschlossen wurden.“**

#### Bewertung

Siehe Einwand 6.

#### Beschluss

Siehe Einwand 6.

#### 19. Einwand:

##### **Seite 5 – Punkt 3 bzw. Tragende Gründe Seite 16:**

“Für die Biosimilars wurden von der EMA im Vergleich zum Referenzpräparat in den Zulassungsstudien keine klinisch relevanten Dosisunterschiede festgestellt. In den der Zulassung entsprechenden Applikationsformen stellen Biosimilars eine kostengünstige Alternative dar.”

Wir stimmen dieser Aussage nicht zu, da in den Zulassungsstudien zum Biosimilar *Epoetin alfa* in der Erhaltungsphase ein Dosismehrverbrauch von fast 10% gegenüber dem Referenzpräparat festgestellt wurde (90.0 IU/kg/week gegenüber 82.3 IU/kg/week)<sup>[50]</sup>. Folglich muss in der Praxis damit gerechnet werden, dass ein eventueller Preisvorteil des Biosimilars durch einen Dosismehrverbrauch zumindest teilweise wieder aufgezehrt wird.

Wir schlagen daher vor, o.g. Passage wie folgt zu ändern:

***“Für die Biosimilars wurden von der EMA im Vergleich zum Referenzpräparat in den Zulassungsstudien ~~keine klinisch relevanten Dosisunterschiede~~ höhere Dosisverbräuche festgestellt. In den der Zulassung entsprechenden Applikationsformen stellen können Biosimilars eine kostengünstige Alternative zum Referenzprodukt darstellen.”***

---

<sup>50</sup> EMA; EPAR zu Abseamed; <http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>

## Bewertung

Dem Stellungnehmer ist zuzustimmen, dass in einzelnen Zulassungsstudien Dosisunterschiede zwischen Test- und Referenzprodukt vorlagen. Diese Unterschiede werden jedoch als gering und nicht klinisch relevant eingestuft. In den Fachinformationen zu den Produkten werden bezüglich der Dosierungen keine Dosisäquivalente formuliert, die aus diesen Ergebnissen resultieren.

Unter dem Aspekt der Kosten der Produkte ist festzustellen, dass selbst unter der Annahme eines Dosismehrverbrauchs des Biosimilars Abseamed® von 10 % sich auf Basis des aktuellen Apothekenabgabepreises ein deutlicher Preisvorteil für Abseamed® gegenüber dem Referenzprodukt (s. S. 5, Tabelle 2 (Kostenübersicht)) ergibt.

## Beschluss

Keine Änderung.

### **20. Einwand:**

#### **Seite 5 – Kapitel Kosten – Absatz1 bzw. Tragende Gründe Seite 16:**

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

Wir unterstützen die Auswahl der Anfangsdosis gemäß Fachinformationen als gemeinsame Bemessungsgrundlage, da diese einen validen Vergleich zulässt. Einzig für die Anfangsdosis von bis dahin nicht therapierten Patienten existieren Studien, die den Einsatz von ESAs im selben Patientenkollektiv untersucht haben; für alle anderen Therapiephasen, z.B. Erhaltungsphase, existieren keine vergleichenden Studien.

Hinsichtlich der Einbeziehung der Importe in die Kostenberechnung bitten wir zu erwägen, ob eine flächendeckende Versorgung aller GKV-Patienten durch Parallelimporte dauerhaft gewährleistet werden kann. Selbst große Importeure bieten lediglich ein Teilsortiment an, während Roche Pharma AG das gesamte Sortiment an Darreichungsformen dauerhaft abdeckt. Darüber hinaus ist Roche

Pharma AG der einzige pharmazeutische Hersteller, der NeoRecormon® 500 I.E. anbietet.

Wir schlagen daher folgende Änderung nebst neu berechneter Kostentabelle vor:

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

[...]

#### Bewertung

Importpräparate sind Bestandteil des deutschen Arzneimittelmarktes. Nach § 129 Abs. 1 Nr. 2 SGB V sind Apotheken auch zur Abgabe preisgünstiger importierter Arzneimittel verpflichtet.

Um dem Arzt die Auswahl eines kostengünstigen Präparates zu ermöglichen, werden deshalb auf dem deutschen Markt verfügbare Importpräparate bei der Abbildung der Arzneimittelkosten berücksichtigt.

#### Beschluss

Keine Änderung.

### 3.3 Stellungnahme Janssen-Cilag

#### *Gleichwertigkeit von Biosimilars und Originalen*

##### **21. Einwand:**

###### *Unterschiede im Ressourcenverbrauch*

In dem Entwurf des Therapiehinweises schreibt der Gemeinsame Bundesausschuss: „Für die Biosimilars wurden von der EMA im Vergleich zum Referenzpräparat in den Zulassungsstudien keine klinisch relevanten Dosisunterschiede festgestellt. In den der Zulassung entsprechenden Applikationsformen stellen Biosimilars eine kostengünstige Alternative dar.“ (S. 5)

Die behauptete Gleichwertigkeit im Ressourcenverbrauch stimmt allerdings nicht mit der Studienlage für die beiden oben genannten Biosimilars (Epoetin alfa, Epoetin zeta) überein. Für Epoetin zeta liegen zwei publizierte doppelblinde und randomisierte Vergleichsstudien zu Erypo vor. Beide betrachten die Anämiebehandlung in der renalen Anämie, in der Korrekturphase<sup>[51]</sup> und der Erhaltungsphase<sup>[52]</sup>. Beide Studien werden auch im von der European Medicines Agency (EMA) veröffentlichten "Scientific Discussion"-Dokument des European Public Assessment Report (EPAR) zu Epoetin zeta ausführlich diskutiert<sup>[53]</sup>.

Für das Epoetin alfa Biosimilar liegt eine doppelblinde und randomisierte Vergleichsstudie zu Erypo vor, die sowohl Daten zur Dosis in der Korrektur- als auch zur Erhaltungsphase veröffentlicht hat<sup>[54]</sup>.

Beide Studien für Epoetin zeta haben als primäre Endpunkte jeweils die erreichten Hämoglobin-Niveaus in den letzten vier Studienwochen<sup>[51]</sup> bzw. die intraindividuellen Unterschiede in diesen Niveaus<sup>[52]</sup> sowie die dafür verwendeten wöchentlichen Epoetin-Dosierungen in den letzten vier Studienwochen<sup>[51]</sup> bzw. deren intraindividuellen Unterschiede<sup>[52]</sup> untersucht.

---

<sup>51</sup> Kirvoshiev S et al; Comparison of the therapeutic effects of epoetin zeta and epoetin alfa in the correction of renal anemia; Current Medical Research and Opinion, Vol. 24, 5, 2008, 1407-1415

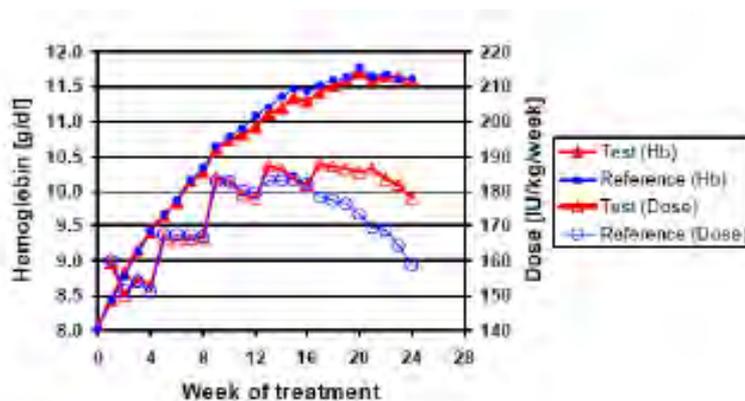
<sup>52</sup> Wizemann V et al.; Comparison of the therapeutic effects of epoetin zeta to epoetin alfa in the maintenance phase of renal anemia treatment; Current Medical Research and Opinion, Vol. 24, 3, 2008, 625-637

<sup>53</sup> EMA; Scientific Discussion –Silapo;  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/silapo/H-760-en6.pdf>

<sup>54</sup> EMA; Scientific Discussion Abseamed;  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/abseamed/H-727-en6.pdf>

Während sich hinsichtlich der primären Endpunkte Hämoglobin-Niveau bzw. dessen intraindividuellen Unterschiede Äquivalenz zwischen beiden Substanzen ergab[51,52;53], zeigten sich hinsichtlich der Epoetin-Dosierungen Unterschiede[53]. Diese werden in der "Scientific Discussion" von EMA ausführlich betrachtet[53]; nicht aber in den Vollpublikationen der Studien[51;52].

In der Korrekturphasenstudie zeigte sich hinsichtlich der Dosierungen folgendes Bild (vgl. auch Abbildung 1): Bei einer Studiendauer von 24 Wochen hat die Dosierung beider Medikamente während der ersten 16 Studienwochen in ähnlicher Weise zugenommen. Während der letzten 8 Studienwochen hat die gegebene Dosis von Epoetin alfa stetig abgenommen, während die gegebene Dosis von Epoetin zeta konstant geblieben ist. In den letzten vier Studienwochen lag die durchschnittliche Wochendosis pro kg Körpergewicht für Epoetin zeta bei 182,2 IU/kg/Woche (+/- 118,11), für Epoetin alfa bei 166,14 IU/kg/Woche (+/- 109,85). Daraus ergibt sich für den Unterschied ein 95%-Konfidenz-Intervall zwischen -3,21 IU/kg/Woche und 35,34 IU/kg/Woche. Damit wurden die vorab definierten Grenzen für dieses Konfidenzintervall (+/- 14 IU/kg/Woche) verfehlt, so dass in diesem primären Endpunkt keine Äquivalenz zwischen Epoetin alfa und Epoetin zeta festgestellt werden konnte. EMA stellt fest, dass die durchschnittliche wöchentlich gegebene Dosis von Epoetin zeta während der letzten vier Studienwochen 10 % höher war als die gegebene Dosis von Erypo [53].

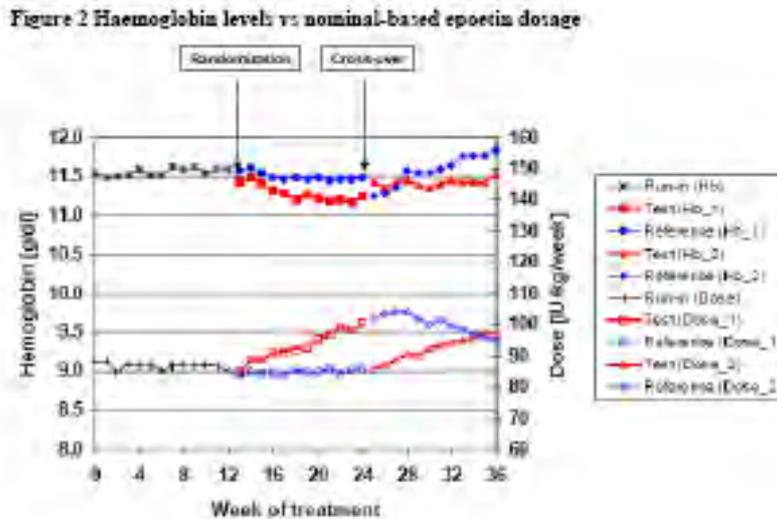


TF 8 Hemoglobin levels vs. erythropoietin dosage

**Abbildung 1: Hämoglobin-Niveau und Dosisverlauf in der Korrekturphasen-Studie; Test=Epoetin zeta, Reference=Epoetin alfa (Quelle:3)**

Bei der Erhaltungsphasen-Studie handelt es sich um eine Crossover-Studie, bei der folgende Resultate zu beobachten waren (vgl. Abbildung 2). Nach dem

Wechsel von Epoetin alfa (Erypo) auf Epoetin zeta ist die gegebene Dosis um zirka 10-15% angestiegen, während das Hämoglobin-Niveau um 5 % gesunken ist. Nach dem Wechsel von Epoetin zeta zu Epoetin alfa ist die gegebene Dosis um ungefähr 10 % gesunken, während gleichzeitig das Hämoglobin-Niveau um 10 % angestiegen ist [53].



**Abbildung 2: Hämoglobin-Niveaus und Dosis in der Erhaltungsphasen-Studie (Quelle: 3)**

Als ursächlich für diese Abweichungen sieht EMA unterschiedliche Bioaktivität der verwendeten Medikamente an. Die Bioaktivität von Erypo ist um 8 % höher als die Bioaktivität von Epoetin zeta [53]. Für beide Studien wurde daher eine um die unterschiedliche Bioaktivität korrigierte Analyse durchgeführt. Im Falle der Korrektur-Phasen-Studie war auch bei dieser Analyse das Äquivalenzkriterium verletzt. Erst die Ausweitung des Äquivalenzkriteriums hat zu einer Akzeptanz durch EMA geführt [53].

Die in der Scientific Discussion der EMA veröffentlichten Analysen sind für die Formulierung des Therapiehinweises von Bedeutung. Zwar führten die Analysen letztendlich zur Erteilung der Zulassung für Epoetin zeta. Allerdings sollen Therapiehinweise darüber hinausgehend eine wirtschaftliche Verordnungsweise abbilden. Von Gleichwertigkeit kann dann nur gesprochen werden, wenn die Gleichheit der Ressourcennutzung gewährleistet ist. Die veröffentlichten Ergebnisse zur Dosisentwicklung lassen Zweifel daran zu, ob dies im Falle von Epoetin zeta und Epoetin alfa tatsächlich der Fall ist. Die angeführte Aussage im Entwurf

des Therapiehinweises ist daher irreführend und birgt die Gefahr, dass im GKV-System Unwirtschaftlichkeiten entstehen.

Die gleiche Tendenz bzgl. des höheren Ressourcenverbrauches beim Einsatz von Biosimilars weisen die Daten für das Epoetin alfa-Biosimilar in der doppelblinden und randomisierten Zulassungsstudie auf (vgl. Abb. 3, berichtet in [54]). So beträgt der durchschnittliche Dosisunterschied in der Korrekturphase etwas mehr als 6% (7.054 I.E./Woche vs. 6.623 I.E./Woche) und in der Erhaltungsphase ca. 13% (6.740 I.E./Woche vs. 5.884 I.E./Woche). Werden die jeweiligen medianen Werte für die Erhaltungsphase betrachtet, beträgt der Dosisunterschied sogar fast 17% (6.000 I.E./Woche vs. 5.000 I.E./Woche).

Table 7. Summary of Weekly Epoetin Dose [IU/Week] - PP Population

	HX575 (N=207)				ERYPO (N=118)			
	n	Mean	SD	Median	n	Mean	SD	Median
(Mean of) Screening/baseline period <sup>1</sup>	207	7053.9	3666.8	6000	118	6622.9	3629.2	6000
(Mean of) Evaluation period <sup>2</sup>	207	6740.3	3580.0	6000	118	5883.5	3425.3	5000
Absolute change from screening/baseline period <sup>1</sup> to evaluation period [IU/week]	207	-313.6	2061.5	0	118	-739.4	1847.7	0
Relative change from screening/baseline period <sup>1</sup> to evaluation period [%]	207	-2.2	25.1	0.0	118	-8.9	21.6	0.0

<sup>1</sup> Mean of screening/baseline period (week -3 to week -1)

<sup>2</sup> Mean of evaluation period (week 25 - 28, or last four weeks in case of early withdrawal)

### Abbildung 3: Durchschnittliche Wochendosis in der Korrektur- und Erhaltungsphase (Quelle: [54], S. 16)

Ein weiterer Beleg für die fehlende Äquivalenz ist ebenfalls in dieser Studie zu finden, denn die Anzahl der erforderlichen RBC-Transfusionen ist in dem Biosimilararm immer größer (PP population: 2 vs. 0 Patienten, ITT Gruppe: 19 (6,3%) vs. 5 (3,1%) Patienten).

Der Gemeinsame Bundesausschuss sollte daher darauf hinweisen, dass ein höherer Ressourcenverbrauch beim Einsatz von Biosimilars entstehen kann.

#### Bewertung

Siehe Einwand 3.

Die o. g. geringen Dosisunterschiede belegen unseres Erachtens keinen klinisch relevanten höheren Ressourcenverbrauch. (siehe auch Einwand 13). Krivoshiev

et al. konstatieren ebenfalls „The differences in dosing were not clinically relevant.“

Die beschriebene unterschiedliche Transfusionshäufigkeit ist in den vorliegenden Unterlagen nicht auf Zufälligkeit geprüft und wird in der abschließenden Diskussion der Ergebnisse auch nicht weiter angeführt, sondern es wird eine therapeutische Vergleichbarkeit sowohl bezüglich Hb-Veränderungen im vordefinierten Grenzbereich als auch bei den sekundären Endpunkten festgestellt (s. S. 18 Abs. 2 Abseamed: EPAR – scientific discussion).

## Beschluss

Siehe Einwand 3.

## 22. Einwand:

### *Unterschiede in der qualitätsgesicherten Anwendung*

Ein Therapiehinweis hat nicht nur die wirtschaftliche Anwendung zum Thema, sondern muss auch Vorsichtsmaßnahmen und die qualitätsgesicherte Anwendung eines Produkts thematisieren. Neben der Patientensicherheit, die ausführlich in dem Therapiehinweis thematisiert wird, spielen auch Aspekte des Schutzes von Angestellten vor Nadelstichverletzungen und daraus resultierenden möglichen Infektionen eine maßgebliche Rolle. Der Arzt ist angehalten, diesen Aspekt bei seiner Therapieentscheidung zu berücksichtigen: Der Technischen Regel für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA) 250 zufolge ist auf sichere Instrumente umzustellen, wenn Spritzen zum Einsatz kommen und eine Umstellung technisch möglich ist [55]. Die TRBA 250 führt hierzu aus: „Um Beschäftigte vor Verletzungen bei Tätigkeiten mit spitzen oder scharfen medizinischen Instrumenten zu schützen, sind diese Instrumente unter Maßgabe der folgenden Ziffern 1 bis 7 – soweit technisch möglich – durch geeignete sichere Arbeitsgeräte zu ersetzen, bei denen keine oder eine geringere Gefahr von Stich- und Schnittverletzungen besteht.“ ([55], Punkt 4.2.4)

---

<sup>55</sup> Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin; Technischen Regel für Biologische Arbeitsstoffe; [http://www.baua.de/cln\\_103/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/TRBA-250.html](http://www.baua.de/cln_103/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/TRBA-250.html)

Nadelstichverletzungen stellen nachgewiesenermaßen ein relevantes Problem für Angehörige medizinischer Berufe dar. Durch derartige Verletzungen können nahezu alle bekannten Krankheitserreger übertragen werden, wobei die Erreger der Hepatitis B (HBV) und C (HCV) sowie das HI-Virus (HIV) eine Hauptrolle spielen, was auch zu erheblichen Folgekosten führt. Ein einziger Nadelstich kann Kosten in Höhe von bis zu über 200.000 € nach sich ziehen<sup>[56]</sup>.

Für Erypo steht das Sicherheitssystem PROTECS™ zur Verfügung, welches den Anforderungen der TRBA 250 entspricht („Die Fertigspritzen sind mit einem Nadelschutz versehen, der zur Vermeidung von Nadelstichverletzungen nach dem Gebrauch beiträgt.“<sup>[57]</sup>) Andere Erythropoese-stimulierende Arzneimittel wie bspw. alle zur Zeit verfügbaren Biosimilars und Neorecormon verfügen nicht über diese sicherheitsrelevante Technologie. Der Therapiehinweis sollte unter Vorichtsmaßnahmen darauf Bezug nehmen.

## Bewertung

Dem Stellungnehmer wird zugestimmt, dass bei der Applikation von ESAs zur Vermeidung von Nadelstichverletzungen des medizinischen und pflegerischen Personals notwendige Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden sollen. Die Bewertung der jeweiligen Applikationshilfen der unterschiedlichen ESA-Präparate bezogen auf die Sicherheit zur Vermeidung von Nadelstichverletzungen und auf technische Einzelheiten der Applikation ist jedoch nicht Gegenstand des Therapiehinweises.

Die Technischen Regeln für biologische Arbeitsstoffe (TRBA) 250 zielen auf die Arbeitssicherheit im Umgang mit Arbeitsgeräten, zu denen auch Fertigspritzen zählen können. Dies gilt insbesondere für die Vermeidung von Nadelstichverletzungen für Angehörige medizinischer Berufe nach Gebrauch einer Injektionslösung in Fertigspritzen. Regelungszweck ist damit nicht die qualitätsgesicherte Anwendung der Arzneimittel selbst, sondern die zu treffenden Arbeitsschutzvorkehrungen des medizinischen und pflegerischen Personals bei der Entsorgung von Applikationshilfen. Solche nicht im Zusammenhang mit der Behandlung des Patienten stehenden Aspekte können bei der Bewertung der wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln grundsätzlich keine Berücksichtigung

---

<sup>56</sup> Wittmann, A; Änderungen der TRBA 250 – besserer Schutz Beschäftigter vor Blutkontakten; Prakt. Arb.med. 2006;6:18–19

<sup>57</sup> Janssen Cilag; Fachinformation Erypo FS – Stand April 2009; [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

finden. Zudem wird die den Sicherheitsanforderungen gerecht werdende Applikationsform mit und ohne Nadelschutz durch die Zulassung und die damit einhergehende positive Feststellung über die Verkehrsfähigkeit der Erythropoese-stimulierenden Arzneimittel belegt.

## Beschluss

Keine Änderung.

### **23. Einwand:**

In dem vorgeschlagenen Kostenvergleich bezieht sich der Gemeinsame Bundesausschuss auf die Anfangsdosis/kg Körpergewicht/Woche der jeweiligen Produkte. Dies ist insofern nicht sachgerecht als sich bei der symptomatischen renalen Anämie um eine chronische Krankheit handelt, die eine Dauertherapie erforderlich macht. Die Anfangsdosis bildet nur einen kleinen Ausschnitt dieser Therapie ab und fällt damit wirtschaftlich weniger ins Gewicht als die Erhaltungstherapie. Ein sachgerechter Kostenvergleich muss sich daher entweder allein auf die Erhaltungstherapie stützen oder neben den Vergleich der Kosten für die Anfangsdosis einen Vergleich für die Kosten der Dauertherapie stellen.

Für die Gegenüberstellung der Kosten hat das eine bedeutsame Konsequenz. In den Fachinformationen zum Wirkstoff Darbepoetin ist für die Erhaltungsphase der Umrechnungsfaktor 1:200 zum Wirkstoff Epoetin alfa festgelegt. D.h. die Wochendosis von Darbepoetin in mcg ergibt sich, wenn man die Wochendosis von Epoetin alfa in IE durch den Faktor 200 teilt. Der Kostenvergleich des Gemeinsamen Bundesausschuss hat diesen Umrechnungsfaktor offenkundig nicht berücksichtigt. Der Wochendosis von  $3 \cdot 4000$  I.E.=12000 I.E. von Epoetin alfa wird eine Wochendosis von nur 30 mcg Darbepoetin gegenübergestellt. Die für die Erhaltungsphase vergleichbare Wochendosis von Darbepoetin müsste aber 60 mcg betragen. Damit werden die Kosten von Darbepoetin deutlich zu niedrig ausgewiesen.

Des Weiteren wurde bei dem Kostenvergleich zwischen ERYPO und ARANESP die Dosis für unterschiedlich schwere Patienten herangezogen. So wurde bei diesem Vergleich für ERYPO die Dosis für einen 80 kg schweren Patienten verwendet, wogegen für ARANESP die Dosis für einen 67 kg schweren Patienten angenommen wurde.

Ebenso ist die notwendige Erhaltungsdosis von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin-beta als zu niedrig ausgewiesen. Nach einer Studie von Sulowicz et al. (2007)[58] beträgt die mediane Dosierung von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin-beta in der Erhaltungsphase 150 mcg pro vier Wochen. Einen ähnlichen Durchschnittswert mit 145 mcg alle 4 Wochen in der Erhaltungsphase wurde in der Studie von Fliser et (2010)[59] beobachtet (die mediane Dosis betrug 125 mcg). Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss verwendeten 50 mcg alle zwei Wochen unterschätzen also ebenfalls den Verbrauch von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin-beta.

Der Verbrauch von Epoetin beta muss in der Erhaltungsphase als gleichwertig mit dem von Epoetin alfa angenommen werden. Ein korrekter Vergleich der notwendigen Dosen in der Erhaltungsphase sieht also folgendermaßen aus:

Wirkstoff	Epoetin alfa	Epoetin beta	Darbepoetin	Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin-beta
Dosis	3 x 4000 I.E. pro Woche	3 x 4000 I.E. pro Woche	60 mcg pro Woche	150 mcg pro 4 Wochen

## Bewertung

Die Fachinformationen der einzelnen ESAs enthalten keine Informationen zu Dosisangaben der ESAs in der Erhaltungstherapie, die eine vergleichende Kostendarstellung ermöglichen würden.

Die Kosten der Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe enthaltenden Fertig- arzneimittel wurden in Tabelle 2 (Kostenübersicht) des Therapiehinweises auf Basis des Apothekenabgabepreises unter Angabe der jeweiligen Dosis der Fertig- arzneimittel bezogen auf eine ca. 70 kg schwere Person abgebildet.

Die Darstellung der Therapiekosten erfolgt nicht teilmengengenau, sondern nach Packungsgröße. Sie beinhaltet einen möglichen Verwurf von Packungs-

<sup>58</sup> Sulowicz et al.; Once-Monthly Subcutaneous C.E.R.A. Maintains Stable Hemoglobin Control in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis and Converted Directly from Epoetin One to Three Times Weekly; Clin J Am Soc Nephrol 2: 637-646, 2007

<sup>59</sup> Fliser et al.; Evaluation of Maintenance of stable haemoglobin levels in haemodialysis patients converting from epoetin or darbepoetin to monthly intravenous C.E.R.:A: the MIRACEL study; Current Medical Research & Opinion Vol. 26, No. 5, 2010, 1083-1089)

anbrüchen, der entsteht, wenn man die Dosieranweisungen der Fachinformationen bezogen auf eine 70 kg schwere Person anwendet.

Dem Stellungnehmer ist insoweit zuzustimmen, dass zur Vergleichbarkeit der Kostendarstellung für alle Präparate jeweils eine 70 kg schwere Person als Grundlage zur Dosisberechnung herangezogen werden muss. Deshalb erfolgt eine Anpassung der Kostenberechnung bezüglich des Präparates Aranesp®.

## Beschluss

Ergänzung Tabelle 2 (Kostenübersicht):

- Fußnote 3: „Kostenberechnung für eine 70 kg schwere Person.“
- Die Reihenfolge der Fußnoten in Tabelle 2 wird zum Zeitpunkt der abschließenden Preisaktualisierung adaptiert.

Änderung Tabelle 2 (Kostenübersicht):

- Spalte Präparat: Streichen Aranesp® 30 µg; Einfügen Aranesp® 40 µg.

## 24. Einwand:

Die dem Kostenvergleich zugrunde liegenden Preise bezieht sich der Gemeinsame Bundesausschuss auf die Lauer-Taxe. Dies ist grundsätzlich der korrekte Weg, um sich über Preise zu informieren. Allerdings ist im Falle der ESAs zu beachten, dass sich diese allesamt in einer gemeinsamen Festbetragsgruppe befinden. Der GKV-Spitzenverband hat zwischenzeitlich ein Verfahren gestartet, um die Festbeträge in dieser Gruppe neu festzusetzen und in diesem Zusammenhang Vorschläge für neue Festbeträge vorgelegt ([www.gkv-spitzenverband.de](http://www.gkv-spitzenverband.de),<sup>[60]</sup>). Das ursprünglich geplante Neufestsetzungsdatum 01.07.2010 ließ sich zwar nicht realisieren; allerdings dürften die neuen Festbeträge spätestens zum 01.09.2010 in Kraft sein. Da die neuen Festbeträge erheblich von den bestehenden Preisen (teilweise 30%) abweichen, wäre der im Therapiehinweis enthaltene Kostenvergleich schon bei Erscheinen veraltet.

---

<sup>60</sup> GKV-Spitzenverband; Arzneimittelfestbeträge – Unterlagen für das Anhörungsverfahren vom 09.03.2010 bis 07.04.2010; [www.gkv-spitzenverband.de](http://www.gkv-spitzenverband.de)

Wir regen daher folgendes Vorgehen an: Entweder bezieht sich der Gemeinsame Bundesausschuss bei seinem Kostenvergleich auf die Festbetragsvorschläge des GKV-Spitzenverbandes oder wartet die Neufestsetzung der Festbeträge und mögliche Preisreaktionen der Hersteller ab, berechnet den Kostenvergleich neu und gibt diesen erneut zur Stellungnahme an die Fachkreise.

Da uns zum jetzigen Zeitpunkt letztere Option nicht möglich ist, schlagen wir vorläufig folgenden Kostenvergleich basierend auf den vorgeschlagenen Festbeträgen vor:

Wirkstoff	Epoetin alfa	Epoetin beta	Darbepoetin	Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin-beta
Dosis	3 x 4000 I.E. pro Woche	3 x 4000 I.E. pro Woche	60 mcg pro Woche	150 mcg pro 4 Wochen
Festbetrag für Einzelspritze (AVP)	39,57 €	39,57 €	173,98 €	823,98 €
<b>Kosten für 12 Wochen Therapie</b>	<b>1424,52 €</b>	<b>1424,52 €</b>	<b>2087,76 €</b>	<b>2471,94 €</b>

Der so berechnete Kostenvergleich zeigt, dass der vom GBA vorgeschlagene Vergleich dringend einer Korrektur bedarf: Darbepoetin ist in vergleichbaren Dosen zu Epoetin alfa in der Erhaltungstherapie deutlich teurer als Epoetin alfa. Der Vorschlag zum Therapiehinweis zeigt allerdings das Gegenteil, was den Arzt zu unwirtschaftlichen Therapieentscheidungen anleiten kann.

### Bewertung

Die vom Stellungnehmer angegebenen Dosierungen von Darbepoetin alfa (60 µg pro Woche) und Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin-beta (150 µg pro 4 Wochen) entsprechen keinen Angaben in den Fachinformationen. (Siehe auch Einwand 23).

Dem Stellungnehmer ist insoweit recht zu geben, dass eine aktuelle Abbildung der Preise für die jeweiligen Arzneimittel erfolgen muss. Mit Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger werden die Arzneimittelpreisangaben aktualisiert werden. Die vom Stellungnehmer genannte Neufestsetzung des

Festbetrages von Antianämika erfolgte am 01.11.2010 und wird damit mit der Aktualisierung der Preisübersicht berücksichtigt.

Beschluss

Preisaktualisierung.

### 3.4 Stellungnahme vfa

#### 25. Einwand:

Seite 2 – Absatz 1, Satz 3 bzw. tragende Gründe Seite 13:

„Bis auf Epoetin theta sind alle als Biosimilars zugelassenen Epoetin-haltigen Arzneimittel bei Patienten mit renaler Anämie nur für die intravenöse Verabreichung zugelassen,...“

Bei Epoetin theta handelt es sich nicht um ein Biosimilar, sondern um eine „Stand alone“-Zulassung. Dass es sich nicht um ein Biosimilar handelt, kann dem öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) von Biopoin<sup>®</sup> entnommen werden<sup>[61]</sup>. Im Vergleich dazu ist beispielsweise für das Biosimilar Epoetin alfa Hexal<sup>®</sup> diese Angabe im öffentlichen Bewertungsbericht enthalten<sup>[62]</sup>. Auch im Dokument der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Anlage 1 in den tragenden Gründen) ist dieser Sachverhalt zu Epoetin theta in Fußnote 1 (Seite 27) richtig dargestellt.

Zudem haben in der Zwischenzeit (April 2010) die Epoetin zeta-Biosimilars die subkutane Zulassung erhalten, so dass die Aussage, dass alle Biosimilars bei dieser Indikation nur für die intravenöse Verabreichung zugelassen sind, nicht mehr korrekt ist<sup>[63;64]</sup>.

Daher sollte Satz 3 folgendermaßen geändert werden:

„Bis auf Epoetin ~~theta~~ **zeta** sind alle als Biosimilars zugelassenen Epoetin-haltigen Arzneimittel bei Patienten mit renaler Anämie nur für die intravenöse Verabreichung zugelassen,...“

---

<sup>61</sup> Assessment report for Biopoin - abrufbar unter:  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/biopoin/H-1036-en6.pdf>

<sup>62</sup> Epoetin Alfa Hexal – EPAR summary for the public – abrufbar unter:  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/epoetinalfahexal/H-726-en1.pdf>

<sup>63</sup> Silapo Epoetin zeta – EPAR summary for the public - abrufbar unter:  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/silapo/H-760-en1.pdf>

<sup>64</sup> Retacrit Epoetin zeta – EPAR summary for the public – abrufbar unter:  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/retacrit/H-872-en1.pdf>

Seite 6 – Tabelle bzw. Fußnote Nr. 12 bzw. tragende Gründe Seite 17:

Wie oben schon begründet ist Epoetin theta kein Biosimilar. Daher ist die entsprechende Fußnote Nr. 12 (Biosimilar) zu streichen.

Seite 6 – Absatz 1, Satz 1 bzw. tragende Gründe Seite 17:

Die aufgeführte Anzahl von *sechs* Biosimilar-Präparaten ist aus genannten Gründen zu Epoetin theta nicht korrekt. Des Weiteren sind die verfügbaren Biosimilar-Präparate teilweise Zweitmarken, die untereinander identisch sind. Richtigerweise sind es *zwei* Biosimilars (Abseamed<sup>®</sup>, Binocrit<sup>®</sup> und Epoetin alfa Hexal<sup>®</sup> - jeweils untereinander identisch sowie Silapo<sup>®</sup> und Retacrit<sup>®</sup> - jeweils untereinander identisch). Wir bitten die Zahl entsprechend zu ersetzen.

Seite 6 – Absatz 1, Satz 2 bzw. tragende Gründe Seite 17:

„Sie enthalten ebenfalls gentechnologisch hergestelltes Epoetin alfa, theta und zeta und sind wie die Referenzarzneimittel zur Behandlung der renalen Anämie zugelassen.“

**Wie bereits oben aufgeführt, handelt es sich bei Epoetin theta nicht um ein Biosimilar. Daher muss in Satz 2 das Wort „theta“ in der Auflistung gestrichen werden.**

## Bewertung

Dem Stellungnehmer wird zugestimmt. Bei Epoetin theta handelt es sich um ein Arzneimittel, das entsprechend der Nomenklatur der EMA als "stand alone application" zu sehen ist, d. h. es wurde auf kein Referenzprodukt Bezug genommen. Damit ist entsprechend der regulatorischen Definition das Arzneimittel kein biosimilares Produkt.

Gleichwohl kann von einer Austauschbarkeit - wie bei anderen Epoetin enthaltenden Arzneimitteln - ausgegangen werden. Alle verfügbaren ESAs gelten für den therapeutischen Einsatz ungeachtet ihres Zulassungstatus als vergleichbar. Auf die differenzierte Darstellung von Originalpräparaten und Biosimilars kann daher verzichtet werden.

Dem Stellungnehmer ist zuzustimmen, dass die Epoetin zeta-haltigen Präparate Retacrit und Silapo eine Zulassung zur subkutanen Applikation erhalten haben; eine entsprechende Anpassung des Therapiehinweises wird vorgenommen.

## Beschluss

Alle Textstellen im Therapiehinweis, in denen eine Differenzierung nach dem Zulassungsstatus erfolgt, werden entsprechend angepasst.

Des Weiteren werden alle relevanten Textstellen im Therapiehinweis um die subkutane Applikation der Epoetin zeta-haltigen Präparate Retacrit und Silapo ergänzt.

## 26. Einwand:

Seite 3 – Absatz 2, Satz 1 bzw. tragende Gründe Seite 14:

„Für den therapeutischen Einsatz gelten heute alle verfügbaren ESAs als äquivalent.“

Biosimilars sind nicht äquivalent. So empfiehlt die AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft) in ihrer Stellungnahme zu Biosimilars: „Wird ein Patient bereits mit einem biotechnologisch hergestellten Arzneimittel behandelt und soll z. B. aus Kostengründen von dem Arzneimittel des Originalherstellers auf ein biosimilares Arzneimittel umgestellt werden, sind ggf. andere Dosen, andere Dosisintervalle und unter Umständen auch andere Darreichungswege sowie die zugelassenen Anwendungsgebiete zu beachten. In jedem Fall muss der Patient in der ersten Zeit nach Umstellung engmaschig wie bei einer Neueinstellung überwacht werden.“<sup>[65]</sup> Diese Empfehlung für Vorsichtsmaßnahmen bei einer Umstellung wird durch die beiden PRCA-Fälle in der Zulassungsstudie für die s.c.-Anwendung des Epoetin alfa-Biosimilars bestätigt. Dies zeigt, dass Biosimilar und Referenzarzneimittel nicht in jedem Fall äquivalent sind<sup>[66]</sup>.

---

<sup>65</sup> Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Biosimilars vom 9.12.2008 – abrufbar unter: <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/Weitere/20081209.pdf>

<sup>66</sup> BfArM Risikokommunikation: Epoetin alfa: Binocrit®, Epoetin alfa Hexal®, Abseamed® Vorläufige Beendigung einer klinischen Studie zur subkutanen Anwendung des Epoetins bei Patienten mit renaler Anämie vom 5.8.2009 – abrufbar unter: [http://www.bfarm.de/clin\\_103/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2009/epo.html](http://www.bfarm.de/clin_103/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2009/epo.html)

## Bewertung

Siehe Einwand 3.

## Beschluss

Siehe Einwand 3.

### 27. Einwand:

Seite 6 – Tabelle bzw. Fußnote Nr. 13 bzw. tragende Gründe Seite 17:

Das Präparat Eporatio® ist laut Lauertaxe (Stand 01.06.2010) im Markt verfügbar. Somit ist der Klammerzusatz „noch nicht verfügbar“ zu streichen.

## Bewertung

Dem Stellungnehmer ist zuzustimmen, dass das Präparat in der Lauertaxe gelistet ist.

## Beschluss

S. 6, Tabelle 2 (Kostenübersicht): Fußnote 13 wird bei Epoethin theta gestrichen.

Ergänzung S. 6, Tabelle 2 (Kostenübersicht), Spalte Präparat: „Eporatio®“.

Epoetin theta	Biopoin® 2000 I.E./0,5 ml	20 IE/kg KG	714,24
	<u>Eporatio® 2000 I.E./0,5 ml</u>	3 x/Woche (s.c.) <sup>8</sup>	<u>689,88</u>
	Biopoin® 3000 I.E./0,5 ml	40 IE/kg KG	1043,64
	<u>Eporatio® 3000 I.E./0,5 ml</u>	3 x/Woche (i.v.) <sup>8</sup>	<u>1030,38</u>

### 3.5 Stellungnahme BAH

#### 28. Einwand:

Im Hinblick auf den Erfolg einer Behandlung der renalen Anämie mit Erythropoetin-Präparaten wird der Hb-Wert als allgemein anerkanntes Zielkriterium angesehen. Zur Steigerung dieses Werts wird die in den Fachinformationen festgelegte Anfangsdosis in der Regel nach 4 Wochen erhöht (siehe Anlagen). Somit gibt die Anfangsdosis als Grundlage für die Berechnung der Gesamtdosierung von 12 Wochen und den damit verbundenen Kosten den Praxisalltag nicht wieder. Zur Berechnung der tatsächlichen Dosis und Kosten sollte der Verbrauch über 12 Wochen in der Erhaltungstherapie herangezogen werden.

#### Bewertung

Siehe Einwand 23 + Ergänzung Tabelle 2 (Kostenübersicht).

Da wie in Einwand 23 die Fachinformationen der einzelnen ESAs keine Informationen zu Dosisangaben der ESAs in der Erhaltungstherapie enthalten sind und Dosen in der Anfangsphase/Korrekturphase maximal nur bis zu einem Zeitraum von 12 Wochen gegeben werden, wird die Spalte „Kosten pro Jahr“ gestrichen.

#### Beschluss

Ergänzung Tabelle 2 (Kostenübersicht): Fußnote 13 neu: „Darstellung des maximalen Zeitraums der Anfangsdosis kann unterschritten werden.“

Die Reihenfolge der Fußnoten in Tabelle 2 wird zum Zeitpunkt der abschließenden Preisaktualisierung adaptiert.

Änderung Tabelle 2 (Kostenübersicht): Streichen der Spalte „Kosten pro Jahr“.

### 3.6 Stellungnahme Cellpharm

#### 29. Einwand:

#### Zugelassene Applikationsarten für SILAPO® (Epoetin zeta)

Epoetin zeta ist ein Biosimilar-Epoetin, das auch subcutan bei renaler Anämie appliziert werden kann. Die European Medicines Agency (EMA) hat SILAPO® (Wirkstoff Epoetin zeta) zu der seit über 3 Jahren bestehenden i.v.-Zulassung am 06.04.2010 zusätzlich die Zulassung für die subcutane Applikation in der renalen Anämie erteilt. Entsprechend sind die Aussagen im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV vom 06.04.2010 auf Seite 2, Seite 3 und Seite 6 nicht korrekt! Die aktuelle Fachinformation von SILAPO® (Epoetin zeta) haben wir den Literaturhinweisen beigelegt. Zusätzlich finden Sie die veröffentlichten Daten der Zulassungsstudie zur s.c.-Applikation von Epoetin zeta in der renalen Anämie in den Literaturanhängen. Sie belegen die Vergleichbarkeit der s.c.-Gabe von Epoetin zeta mit dem Referenzpräparat Epoetin alfa<sup>[67]</sup>. Des Weiteren erhalten Sie die Summary to the Public in deutscher Fassung von der EMA<sup>[68]</sup>.

#### Bewertung

Dem Einwand des Stellungnehmenden kann gefolgt werden.

#### Beschluss

Die Änderungen auf Seite 2, Seite 3 und Seite 6 werden vorgenommen.

#### 30. Einwand:

In dem neuen Therapiehinweis berechnen Sie anhand der Einstiegsdosen, die laut Fachinformationen gelten, die Therapiekosten der einzelnen Erythropoetine. Wir möchten darauf hinweisen, dass bei der Einstellung eines Patienten im vierwöchentlichen Rhythmus die Epoetin-Dosis nach Bedarf angepasst wird, um den

---

<sup>67</sup> Krivoshev et al; Therapeutic Equivalence of Epoetin Zeta and Alfa, Administered Subcutaneously, for Maintenance Treatment of Renal Anemia; AdvTher (2010), 27(2):105-117

<sup>68</sup> European Medicines Agency; SILAPO EPAR EMEAHC760 Summary to the Public

Hb-Wert im Zielbereich von 10-12 g/dl zu halten. In der Klinik und Praxis befinden sich die Patienten nur für sehr kurze Zeit in der Einstellungsphase und werden anschließend über längeren Zeitraum in der Erhaltungsphase mit deutlich geringerer Dosis therapiert [67;69;70]. Deshalb weisen wir ausdrücklich darauf hin, dass Ihre Berechnung weder in den klinischen Studienergebnissen noch im klinischen Alltag richtig ist. Wir fordern Sie auf, Ihren neuen Therapiehinweis entsprechend umgehend zu korrigieren. Wie Sie anhand der folgenden Tabelle sehen können, ist die Wochendosis, auf deren Basis Sie rechnen, nicht korrekt. Bei SILAPO® (Epoetin zeta) rechnen Sie mit 12.000 I.E. Wochendosis, dies stimmt nicht, bei einer 70 kg schweren Person sind es 10.500 I.E. Die Berechnungen beruhen auf den aktuellen Fachinformationen der Präparate (Fachinformation SILAPO; Aranesp; Biopoin; Eporatio; Binocrit, Abseamed; Epoetin alfa Hexal; Erypo; Mircera, NeoRecormon) und der Lauertaxe mit Stand 01.06.2010.

Wirkstoff	Präparat	Dosis	Kosten für 12 Wochen [€]	Tatsächliche Kosten für 12 Wochen*	Differenz	Kosten pro Jahr [€]	Tatsächliche Kosten pro Jahr*	Differenz
Epoetin alfa	Erypo® FS 4000 I.E./0,4ml, Eprex® FS 4000 I.E./0,4ml	50 IE/kg 3x/Woche (i.v./s.c.)	1851,12 1761,00	1619,73 1540,87	-231,39 -220,13	8021,52 7631,00	7018,83 6677,10	-1002,69 -953,90
	Abseamed® 4000 I.E./0,4ml, Binocrit® 4000 I.E./0,4ml, Epoetin alfa Hexal® 4000 I.E./0,4ml	50 IE/kg 3x/Woche (i.v.)	1372,98 1372,98 1372,98	1201,36 1201,36 1201,36	-171,62 -171,62 -171,62	5949,58 5949,58 5949,58	5205,89 5205,89 5205,89	-743,11 -743,11 -743,11
	SILAPO® 4000 I.E./0,4ml Retacrit® 4000 I.E./0,4ml	50 IE/kg 3x/Woche (i.v.)	1372,98	1201,36	-171,62	5949,58	5205,89	-743,11
Epoetin beta	NeoRecormon® 1000 I.E./500 I.E.	20 IE/kg 3x/Woche (s.c.)	740,88	691,47	-49,41	3210,48	2996,36	-214,12
	NeoRecormon® 3000 I.E.	40IE/kg 3x/Woche (i.v.)	1216,92	1306,98	90,06	5273,32	5663,57	390,25
Epoetin theta	Biopoin® 2000 I.E./0,5ml	20IE/kg 3x/Woche (s.c.)	714,24	499,97	-214,27	3095,04	2166,53	-928,51
	Biopoin® 3000 I.E./0,5ml	40IE/kg 3x/Woche (i.v.)	1043,64	974,06	-69,58	4522,44	4220,92	-301,52
Darbepoetin alfa	Aranesp® 30µg	0,45µg/kg KG/Woche (i.v./s.c.)	1049,37	1149,28	99,91	4547,27	4980,21	432,94
Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta	Mircera® 50µg/0,3ml	0,6µg/kg KG alle 2 Wochen (i.v./s.c.)	797,58	894,02	96,44	3456,18	3874,08	417,90

\*= auf Basis der tatsächlich benötigten Dosis für eine 70 kg schwere Person

**Tabelle: Tatsächliche Kosten auf Basis der benötigten Dosis im Vergleich zu den zur Berechnung zugrunde gelegten Packungsgrößen**

<sup>69</sup> Krivoshev et al.; Comparison of the therapeutic effects of epoetin zeta and epoetin alfa in the correction of renal anaemia; Current Medical Research and Opinion®, Vol. 24, No. 5, 2008, 1407–1415

<sup>70</sup> Wizemann et al.; Comparison of the therapeutic effects of epoetin zeta to epoetin alfa in the maintenance phase of renal anaemia treatment; Current Medical Research and Opinion®, Vol. 24, No. 3, 2008, 625–637

## Bewertung

Siehe Einwand 23.

## Beschluss

Siehe Einwand 23.

### 3.7 Stellungnahme Hexal / Sandoz

#### 31. Einwand:

Auf S. 4 der Stellungnahme wird dargestellt:

„Durch randomisierte klinische Studien (RCT) belegte Therapieziele sind ein Anstieg des Hämoglobin (Hb)-Wertes ...Demgegenüber stehen RCTs, die belegen, dass ein zu hoher Hämoglobinzielwert (> 12 g/dL) schwerwiegende Risiken ... beinhaltet... Die Behandlung der symptomatischen renalen Anämie sollte bei Hämoglobin- Werten < 10,0 g/dL erwogen und bei Werten < 9 g/dL begonnen werden...“

Dies wird bestätigt auf Seite 5 der Stellungnahme:

„Die Dosis der ESA (Anm.: Erythropoese- stimulierenden Wirkstoffe) sollte angepasst werden, wenn der Hb-Wert um mehr als 2 g/dl/Monat (also 4 Wochen) steigt oder sinkt und/oder wenn der Hb-Wert außerhalb des oben genannten Zielbereichs gerät.“

***Der Hb-Wert ist das somit allgemein anerkannte Zielkriterium für den Erfolg oder Misserfolg einer Behandlung der renalen Anämie mit Erythropoetin-Präparaten[71].***

#### Bewertung

Der Nutzen von ESAs ist anhand patientenrelevanter Endpunkte wie Mortalität, Morbidität und Lebensqualität zu bewerten. Hb-Zielwerte eignen sich zur Verlaufskontrolle der Therapie der symptomatischen renalen Anämie.

#### Beschluss

Keine Änderung.

---

<sup>71</sup> Schönweiß G. et al.: Dialysefibel 3, Band 1. Individualität, Flexibilität und Qualität in der Dialyse. abakiss Verlag 2006

### 32. Einwand:

In den Fachinformationen aller Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe wird eine definierte Anfangsdosis dargestellt. Jedoch wird im Hinblick auf den zu steigernden Hb-Wert diese Anfangsdosis (in der Regel nach 4 Wochen) angepasst, in aller Regel erhöht (siehe Aktuelle Fachinformationen der Präparate Abseamed®, Aranesp®, Binocrit®, Biopoin®, Epoetin alfa HEXAL®, Eporatio®, Eprex®, Erypo®, Mircera®, NeoRecormon®, Retacrit®, Silapo®).

***Somit ist allein die Anfangsdosierung nicht relevant für die Gesamtdosierung von 12 Wochen und die damit verbundenen Kosten.***

Eine Kostenberechnung über 12 Wochen als Hochrechnung einer Anfangsdosierung spiegelt nicht die Therapie der renalen Anämie unter Praxisbedingungen wider.

Vielmehr sind als Grundlage für eine solide Kostenübersicht andere Daten anzuführen. Zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten müssten Daten zum tatsächlichen Verbrauch über 12 Wochen **in der Erhaltungstherapie** herangezogen werden. Bei der Verwendung dieser Daten würde sich eine andere Kostenberechnung ergeben.

### Bewertung

Siehe Einwand 28.

### Beschluss

Siehe Einwand 28.

### 3.8 Stellungnahme Viofor

#### 33. Einwand:

Der aktuelle Stand der Medizin ist, dass durch frühzeitige Eisensubstitution bei nicht-dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und absolutem oder funktionellem Eisenmangel eine ESA-Therapie verzögert werden kann, bzw. eine notwendige ESA-Therapie in der Dosis verringert werden kann. Der derzeitige Entwurf des Therapiehinweises berücksichtigt dies nicht. Bisher konzentriert sich der Therapiehinweis darauf, die Eisenspeicher dann aufzufüllen, wenn eine ESA-Therapie initiiert wird, also parallel zu ESA.

Es besteht breiter Konsens, dass die Risiken und Nebenwirkungen einer ESA-Therapie erheblich sind. Daher gehen wir davon aus, dass eine Anpassung des Therapiehinweises mit dem Ziel einer möglichen Verringerung dieser Medikamentenbelastung, dem anerkannten Stand der Medizin und einer notwendigen und zweckmäßigen Gesundheitsversorgung der Patienten entspricht und damit im Sinne des Gemeinsamen Bundesausschusses ist.

Wir bitten daher um Überarbeitung und Anpassung der entsprechenden Passage im Therapiehinweis. Er sollte die Anforderung enthalten, dass bei Prädialyse-Patienten mit Eisenmangel (absolut und/oder funktionell) eine ESA-Therapie durch gezielte Eisensubstitution solange wie möglich vermieden werden sollte. Bei einer notwendigen Initiierung einer ESA-Therapie sollte bei allen CKD-Patienten die Gabe von Eisen mit dem Ziel erfolgen, die ESA-Dosis so gering, wie möglich zu halten.

In den letzten Jahren hat es grundlegende Forschungserkenntnisse im Hinblick auf das Verständnis des Eisenstoffwechsels gegeben, die relevant sind für die Zielwerte (Serum Ferritin, Transferrinsättigung/TSAT) einer effektiven und sicheren Eisensubstitution. Hierbei spielt insbesondere der inflammatorische Grundstatus des Patienten eine wichtige Rolle (absoluter und funktioneller Eisenmangel), der auch die Effektivität der oralen Eisensubstitution maßgeblich beeinflusst. Um das Vorliegen bzw. die Ausprägung einer möglichen Entzündung erkennen zu können, sollte bei jeder Eisenstatusmessung noch zusätzlich der Entzündungsparameter, C-reaktives Protein (CRP), mitbestimmt werden.

Entsprechend bitten wir bei der Überarbeitung der Passage im Therapiehinweis auch eine Empfehlung für die Zielwerte und die Wahl der Verabreichungsrouten (oral oder parenteral) auszusprechen. Vergleichbare Empfehlungen im Zusammenhang mit einem rationalen Einsatz von ESA wurde bereits von internationalen Leitlinien-Kommissionen definiert.

Folgende Gestaltung der entsprechenden Passage empfiehlt sich: „Vor Verordnung der ESAs müssen andere mögliche Ursachen einer Anämie (s. Abschnitt Wirkungen) ausgeschlossen sein. Insbesondere sollte die Korrektur eines absoluten (Serum Ferritin erniedrigt, CRP normal) oder funktionellen Eisenmangels (TSAT < 20%, CRP erhöht) erfolgen. Im Falle erhöhter inflammatorischer Parameter (CRP) ist eine parenterale Eisensubstitution zu empfehlen (Zielwert Serum Ferritin 200-500 µg/l). Auch während der Behandlung mit ESAs ist der Eisenhaushalt zu überprüfen und bei Bedarf mit parenteralem Eisen zu substituieren (Zielwert Serum Ferritin 200-500 µg/l).“

#### Bewertung

Inhalt des Therapiehinweises sind Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von ESAs zur Behandlung und nicht die Darstellung des therapeutischen Vorgehens bei der symptomatischen renalen Anämie.

Die Notwendigkeit der Eisengabe parallel zur Gabe von ESAs wird im Therapiehinweis auf Seite 4, Abs. 2, Spiegelstrich Nr. 1 explizit dargestellt. Eine weiterführende Darstellung von Empfehlungen zu Zielwerten des Eisenstoffwechsels sowie der Wahl der Verabreichungsrouten ist wie bereits oben angeführt nicht Gegenstand des vorliegenden Therapiehinweises.

#### Beschluss

Keine Änderung.