

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

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

Vom 19. Februar 2009

Inhaltsverzeichnis

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

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

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

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

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

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

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

3. **Verfahrensablauf**

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

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

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

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

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

Gutachten der AkdÄ : siehe Anlage 1

Berlin, den 19. Februar 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gem. § 91 SGB V

Hess

Anlage 1

Gutachten der AkdÄ



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

AkdÄ Vorsitzender · Postfach 12 08 64 · 10598 Berlin

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

53707 Siegburg

Berlin, 06.01.2009

Telefon
030 400456-551

Telefax
030 400456-556

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

Diktatzeichen

Aktenzeichen

Seite
1 von 1

Betr.: Therapiehinweis zu Erythropoetin bei Tumoranämie

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

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

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig
-Vorsitzender-

Anlage

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

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Therapiehinweis

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

(Stand 06.01.2009)

☒ Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

A: Anämie; E: Erwachsene; K: Kinder

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

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

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

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

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

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

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

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

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

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

Kosten

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

Tabelle 2: Kostenübersicht
(Stand Lauertaxe: 15.08.2008)

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

¹ Kostenberechnung für eine ca. 70 kg schwere Person

² Biosimilar

³ alternative Dosierung: 450 IE/kg einmal pro Woche

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

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

⁶ Angaben: DRK, Blutspendedienst Deutschland, 22.10.2008

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

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

Wirkungen

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

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

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

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

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

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

☒ **Wirksamkeit**

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

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

Hämatologisches Ansprechen

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

Transfusionsrisiko

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

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

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

Überlebensdauer

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

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

Tumoransprechen

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

Lebensqualität

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

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

⊗ Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3

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

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

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

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

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

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

Literaturverzeichnis

- Acs G et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Cancer Res.* 2001; 61: 3561-3565
- Acs G et al. Immunohistochemical expression of erythropoietin and erythropoietin Receptor in Breast Carcinoma. *Cancer* 2002; 95 (5): 969-981
- Acs G et al. Hypoxia-inducible erythropoietin signaling in squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the uterine cervix and its potential role in cervical carcinogenesis and tumor Progression. *Am J Pathol* 2003; 162 (6): 1789-1806
- Acs G et al. Prognostic significance of erythropoietin expression in human Endometrial Carcinoma. *Cancer* 2004; 100 (11): 2376-2386
- Arcasoy MO et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human prostate cancer. *Mod Pathol* 2005; 18 (3): 421-430
- Arcasoy MO et al. Expression of erythropoietin receptor splice variants in human cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 307 (4): 999-1007
- Bennett CL et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of Cancer-Associated anemia. *JAMA* 2008; 299 (8): 914-924
- Bohlius J et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (10): 708-714. a
- Bohlius J et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006; Issue 3. Art. No.: CD003407. DOI: 10.1002/14651858.CD003407.pub4. b
- Bottomley A et al. Human recombinant erythropoietin and quality of life: a wonder drug or something to wonder about? *Lancet Oncol* 2002; 3 (3): 145-153
- Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle 2008 (29. August 2008). Vorabfassung: http://www.baek.de/downloads/Leitlinien-2008_-_290820081.pdf
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Epoetine: Wichtige Anwendungsbeschränkungen vorgenommen: Indikationseinschränkungen und neue Hämoglobin-Zielwerte definiert. Erstellt 24.7.2008. aktualisiert 31.7.2008. http://www.bfarm.de/cln_029/nn_424312/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/epo.html__nnn=true
- Clark O et al. Erythropoietin, uncertainty principle and cancer related anaemia. *BMC Cancer* 2002; 2 (1): 23
- Dagnon K et al. Expression of erythropoietin and erythropoietin receptor in non-small cell lung carcinomas. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (3): 993-999
- European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use: Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04.2005. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/043704en.pdf>
- European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4934805/en.pdf>
- European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf>

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

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

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

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

Fachinformation Aranesp®, Februar 2008

Fachinformation ERYPO® FS, Juni 2008

Fachinformation Abseamed®, Februar 2008

Fachinformation Binocrit®, März 2008

Fachinformation Retacrit, Dezember 2007

Fachinformation NeoRecormon®, Februar 2008

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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