



Schlussfolgerungen des CHMP (Ausschuss für Humanarzneimittel) – Überprüfung der Sicherheit von Arzneimitteln zur Stimulierung der Erythropoese (ESA) bei Patienten mit renaler Anämie oder bei Karzinompatienten mit Chemotherapie- assoziierter Anämie

Epoetin alfa (EPREX® / ERYPO®)
Darbepoetin alfa (ARANESP® / NESPO®)
Epoetin beta (NEORECORMON®)
Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (MIRCERA®)
Epoetin delta (DYNEPO®)
Biosimilar Epoetin alfa (BINOCRIT/EPOETIN ALFA HEXAL/ABSEAMED)
Biosimilar Epoetin zeta (SILAPO/RETACRIT)

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Zulassungsinhaber der oben genannten in der EU zugelassenen Erythropoese-stimulierenden Arzneimittel (ESA) möchten in Absprache mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) über die folgenden wesentlichen neuen Erkenntnisse zur Sicherheit der ESA informieren.

In den letzten Jahren lösten Ergebnisse randomisierter, kontrollierter klinischer Studien, Metaanalysen und eines Cochrane-Reviews die Diskussion um folgende sicherheitsrelevante Aspekte aus:

- Verkürztes Intervall bis zur Tumorprogression, niedrigere Gesamtüberlebensrate sowie ein erhöhtes Risiko venöser thromboembolischer Ereignisse bei Krebspatienten, die ESA erhalten.
- Erhöhtes Mortalitätsrisiko und schwere kardiovaskuläre Ereignisse bei anämischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, wenn Hämoglobinkonzentrationen von 12 g/dL überschritten werden.

Nach Überprüfung aller verfügbaren Daten schlussfolgerte der wissenschaftliche Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA und seine Pharmakovigilanz Arbeitsgruppe (PhVWP), dass der Nutzen dieser Arzneimittel in den zugelassenen Anwendungsgebieten das Risiko überwiegt. Der CHMP

hat jedoch Änderungen in den Arzneimittelinformationen empfohlen, und im Februar dieses Jahres traf die Europäische Kommission die abschließende Entscheidung, dass die Produktinformationen (SmPCs) aller Erythropoese-stimulierenden Arzneimittel anzupassen sind.

Die Gebrauchsinformationen der ESA wurden, soweit zutreffend, wie folgt geändert:

- Die Anwendung von ESA soll ausschließlich bei Patienten mit symptomatischer Anämie im Zusammenhang mit einer Niereninsuffizienz oder mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen erfolgen.
- Die niedrigste ESA-Dosis ist zu wählen, um die Hämoglobinkonzentration in einem Bereich zwischen 10 und 12 g/dL einzustellen.

Folgender weiterer Zusatz wurde erst im Juni 2008 vom CHMP verabschiedet und ist zurzeit noch nicht in den Produktinformationen enthalten:

“In Abhängigkeit von der klinischen Situation sollte die Behandlung mit Bluttransfusionen bei Krebspatienten mit Chemotherapie assoziierter Anämie bevorzugt werden. Einer Entscheidung zur Gabe von rekombinantem Erythropoetin sollte eine Nutzen-Schaden Bewertung unter Einbeziehung des Patienten vorausgehen, die die spezifische klinische Situation berücksichtigt. Die Nutzen-Schaden Abwägung sollte die folgenden Faktoren einschließen: Art und Stadium des Tumors, Schwere der Anämie, die Erkrankungsprognose, das Umfeld, in dem der Patient behandelt wird sowie die Behandlungspräferenz des Patienten.“

Diese wichtigen Änderungen für die renalen und onkologischen Indikationen wurden in den folgenden Abschnitten der Fachinformationen eingefügt: 4.1 (Indikationen), 4.2 (Dosierung), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen; dieser Abschnitt wurde im Juni 2008 auf Grund neuer Studiendaten aktualisiert) sowie 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften).

Die revidierte Fassung der entsprechenden Abschnitte in der SmPC ist diesem Schreiben beigelegt (Anhang 1 renale Indikation, Anhang 2 onkologische Indikation).

Die Zulassungsinhaber führen weitere Studien zur Untersuchung der in der vorliegenden Mitteilung angeführten Risiken durch, so dass zukünftig weitere Erkenntnisse zu den Risiken zu erwarten sind. Ärzte werden nachdrücklich aufgefordert, ESA ausschließlich in den zugelassenen Anwendungsgebieten zu verordnen.

Wir bitten Sie, unerwünschte Wirkungen, die Sie im Zusammenhang mit der Anwendung eines ESA beobachten, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bzw. dem jeweiligen Zulassungsinhaber auf die übliche Weise zu melden.

Mit freundlichen Grüßen

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
(für die betroffenen Zulassungsinhaber)

Anlagen

*Epoetin delta (DYNEPO®) und Methoxy-polyethyleneglycol-epoetin beta (MIRCERA®) sind für die Behandlung der symptomatischen Anämie bei Patienten mit chronischem Nierenversagen zugelassen. Es darf bei dialysepflichtigen wie auch nicht-dialysepflichtigen Patienten angewandt werden. DYNEPO® und MIRCERA® sind nicht für die Behandlung der symptomatischen Chemotherapie assoziierten Anämie bei erwachsenen Patienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen zugelassen.

Revidierte Abschnitte der Produktinformationen

Zusammenstellung der Änderungen für alle Epoetin-haltigen Arzneimittel

Anhang 1: Renale Indikation

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Behandlung der symptomatischen Anämie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Anämiesymptome und Folgeerscheinungen können mit Alter, Geschlecht und der Krankheitsbelastung variieren. Daher ist es notwendig, dass der Arzt die individuelle klinische Behandlung und das Krankheitsbild berücksichtigt. Erythropoetin stimulierende Wirkstoffe (ESA) sollten entweder subkutan oder intravenös angewendet werden, um den Hämoglobinwert auf maximal 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erhöhen. Die subkutane Anwendung ist bei Patienten, die keine Hämodialyse erhalten, zur Vermeidung der Punktion peripherer Venen vorzuziehen. Durch intraindividuelle Variabilität können gelegentlich individuelle Hämoglobinwerte eines Patienten ober- oder unterhalb des gewünschten Hämoglobinwertes beobachtet werden. Auf Schwankungen des Hämoglobinwerts sollte mit Dosierungsanpassungen reagiert werden, wobei der Bereich der Zielhämoglobinwerte von 10 g/dl (6,2 mmol/l) bis 12 g/dl (7,5 mmol/l) beachtet werden sollte. Ein anhaltender Hämoglobinwert über 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte vermieden werden. Eine geeignete Dosisanpassung für den Fall, dass Hämoglobinwerte über 12 g/dl (7,5 mmol/l) beobachtet werden, wird weiter unten beschrieben.

Ein Anstieg des Hämoglobinwertes um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) innerhalb von vier Wochen ist zu vermeiden. Bei Auftreten eines solchen Anstiegs sind geeignete Dosisanpassungen — wie unten beschrieben — vorzunehmen.

Patienten sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Erythropoetinen angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz darf die Hämoglobinkonzentration in der Erhaltungsphase den oberen Grenzwert, wie er in Abschnitt 4.2 empfohlen wird, nicht überschreiten. In klinischen Studien wurde mehr Todesfälle und schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet, wenn Wirkstoffe, die die Erythropoese stimulieren, angewendet wurden, um einen Zielhämoglobinwert von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen. Kontrollierte klinische Studien zeigten keinen signifikanten Nutzen im Zusammenhang mit der Anwendung von Epoetinen, wenn die Hämoglobinkonzentration auf einen Wert erhöht wurde, der höher lag als zur Kontrolle der Symptome der Anämie und zur Vermeidung von Bluttransfusionen erforderlich.

Anhang 2: Chemotherapie assoziierte Anämie bei Patienten mit malignen Erkrankungen

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Behandlung der symptomatischen Chemotherapie-induzierten Anämie bei Patienten mit malignen Tumoren

Epoetine sollten bei Patienten mit Anämie (z. B. Hämoglobinkonzentration geringer als 10 g/dl [6,2 mmol/l]) subkutan angewendet werden, um den Hämoglobinwert auf maximal 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erhöhen. Anämiesymptome und Folgeerscheinungen können mit Alter, Geschlecht und der gesamten Krankheitsbelastung variieren. Daher ist es notwendig, dass der Arzt die individuelle klinische Behandlung und das Krankheitsbild berücksichtigt.

Durch eine intraindividuelle Variabilität können gelegentlich individuelle Hämoglobinwerte eines Patienten ober- oder unterhalb des gewünschten Hämoglobinwertes beobachtet werden. Auf Hämoglobinwertschwankungen sollte mit Dosierungsanpassungen reagiert werden, wobei der Bereich der Zielhämoglobinwerte von 10 g/dl (6,2 mmol/l) bis 12 g/dl (7,5 mmol/l) beachtet werden sollte. Ein andauernder Hämoglobinwert über 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte vermieden werden.

Patienten sollten sorgfältig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Erythropoetinen angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Dosierungsanpassung zur Aufrechterhaltung von Hämoglobinkonzentrationen zwischen 10g/dL und 12g/dL

Behandlung der symptomatischen Chemotherapie-induzierten Anämie bei Patienten mit malignen Tumoren

Nach Erreichen des Behandlungsziels bei einem individuellen Patienten sollte die Dosis um 25 bis 50% reduziert werden, um die erreichte Hämoglobinkonzentration beizubehalten. Eine angemessene Dosistitration sollte - entsprechend der Angaben in den jeweiligen Produktinformationen - erfolgen.

Wenn die Hämoglobinkonzentration 12 g/dL (7.5 mmol/l) übersteigt, sollte die Dosis um etwa 25 bis 50% reduziert werden. Die Behandlung mit ESA sollte vorübergehend unterbrochen werden, wenn Hämoglobinwerte von 13g/dL (8.1 mmol/L) überschritten werden. Die Therapie sollte mit einer um etwa 25% niedrigeren Dosis wieder aufgenommen werden, wenn das Hämoglobin auf 12g/dL (7.5 mmol/l) oder darunter abgesunken ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Epoetine sind Wachstumsfaktoren, die primär die Bildung von Erythrozyten anregen. Erythropoetinrezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen exprimiert werden. Wie bei allen Wachstumsfaktoren gibt es Bedenken, dass Epoetine das Wachstum von Tumoren anregen könnten. In mehreren kontrollierten Studien zeigten Epoetine keine Verbesserung des Gesamtüberlebens oder eine Verminderung des Risikos einer Tumorprogression bei Patienten mit tumorassoziierter Anämie.

In kontrollierten klinischen Studien zeigte die Anwendung von Wirkstoffen, die die Erythropoese stimulieren

- eine verkürzte Zeit bis zur Tumorprogression bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Halstumoren, die eine Strahlentherapie erhielten und bei denen Hämoglobinwerte über 14 g/dl (8,7 mmol/l) angestrebt wurden. ESAs sind für die Anwendung in dieser Patientenpopulation nicht indiziert.

- eine verkürzte Gesamtüberlebenszeit und erhöhte eine Zahl an Todesfällen, zurückzuführen auf eine Tumorprogression nach 4 Monaten, bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die eine Chemotherapie erhielten und bei denen Hämoglobinwerte zwischen 12 – 14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) angestrebt wurden.
- ein erhöhtes Sterberisiko bei Patienten mit einer aktiven malignen Erkrankung, die weder eine Chemo- noch eine Strahlentherapie erhielten und bei denen Hämoglobinwerte von 12 g/dl (7,5 mmol/l) angestrebt wurden. ESAs sind für die Anwendung bei diesen Patienten nicht indiziert.

Folgender weiterer Zusatz wurde erst im Juni 2008 vom CHMP verabschiedet und ist zurzeit noch nicht in den Produktinformationen enthalten:

„In Abhängigkeit von der klinischen Situation sollte die Behandlung mit Bluttransfusionen bei Krebspatienten mit Chemotherapie assoziierter Anämie bevorzugt werden. Einer Entscheidung zur Gabe von rekombinantem Erythropoetin sollte eine Nutzen-Schaden Bewertung unter Einbeziehung des Patienten vorausgehen, die die spezifische klinische Situation berücksichtigt. Die Nutzen-Schaden Abwägung sollte die folgenden Faktoren einschließen: Art und Stadium des Tumors, Schwere der Anämie, die Erkrankungsprognose, das Umfeld, in dem der Patient behandelt wird sowie die Behandlungspräferenz des Patienten.“

Falls der Hämoglobinwert 12 g/dl (7,5 mmol/l) überschreitet, sollte bei Patienten mit soliden Tumoren oder lymphoproliferativen malignen Erkrankungen eine Dosisanpassung, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, genau eingehalten werden, um das potentielle Risiko thromboembolischer Ereignisse zu senken. Die Thrombozytenzahl und der Hämoglobinwert sollten in regelmäßigen Abständen bestimmt werden (vgl. Abschnitt 5.1).

5.1 Pharmakologische Eigenschaften

Erythropoetin ist ein Wachstumsfaktor, der primär die Bildung von Erythrozyten anregt. Erythropoetinrezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen exprimiert werden.

In fünf großen kontrollierten Studien, die insgesamt 2833 Patienten einschlossen, wurde das Überleben und die Tumorprogression untersucht. Vier dieser fünf Studien waren doppelblind, placebokontrolliert, eine Studie war offen. In zwei dieser Studien wurden Patienten rekrutiert, die mit einer Chemotherapie behandelt wurden. Bei zwei Studien betrug die Zielhämoglobinkonzentration >13 g/dl, bei den anderen drei Studien betrug die Zielhämoglobinkonzentration 12 – 14 g/dl. In der offenen Studie gab es keinen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten, die mit humanen rekombinanten Erythropoetinen behandelt wurden, und der Kontrollgruppe. In den vier placebokontrollierten Studien lag das Risikoverhältnis (Hazard-Ratio) für das Gesamtüberleben zwischen 1,25 und 2,47 zugunsten des Kontrollarms. Diese Studien zeigten eine konsistente, nicht-erklärte, statistisch signifikante Erhöhung der Sterblichkeit im Vergleich zum Kontrollarm bei Patienten, die zur Behandlung ihrer Anämie, aufgrund unterschiedlicher, häufig auftretender Tumore, rekombinantes humanes Erythropoetin erhielten. Das Resultat bezüglich der Gesamtüberlebenszeit in diesen Studien ließ sich nicht allein durch die unterschiedliche Thromboseinzidenz und die damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESA behandelten Gruppe erklären. Zudem wurde ein systematischer Review von 57 klinischen Studien mit insgesamt etwa 9000 Tumorkranken durchgeführt. Die Meta-Analyse der Daten zum Gesamtüberleben ergab einen Schätzwert für das Risikoverhältnis (Hazard-Ratio) von 1,08 zugunsten der Kontrollgruppe (95 % KI: 0,99, 1,18; 42 Studien und 8167 Patienten). Ein erhöhtes relatives Risiko für

thromboembolische Ereignisse (RR 1,67, 95 % KI: 1,35; 2,06; 35 Studien und 6769 Patienten) wurde bei Patienten beobachtet, die rekombinante humane Erythropoetine erhielten. Daher bestehen übereinstimmende Hinweise darauf, dass Tumorpatienten, die mit rekombinanten humanen Erythropoetinen behandelt werden, erheblichen Schaden nehmen können. In welchem Ausmaß die Ergebnisse auch für Patienten zutreffen, deren Chemotherapie bedingte Anämie mit Epoetinen mit dem Ziel behandelt wird, Hämoglobinkonzentrationen unterhalb von 13g/dL zu erreichen, ist unklar, da nur wenige Patienten mit diesen Charakteristika in die Studien eingeschlossen waren.
