

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT ONLINE UNTER: [HTTP://AIS.KBV.DE](http://ais.kbv.de)

## Granulozyten-koloniestimulierende Faktoren

**Filgrastim** (Neupogen®; Granulokine; Biograstim®; Ratiograstim; Filgrastim Hexal)

**Lenograstim** (Granocyte® 13/34 Mio. IE)

**Pegfilgrastim** (Neulasta®)



Eine Infektionsprophylaxe bei Tumorpatienten sollte immer unter Berücksichtigung der jeweils vorliegenden Art der Immunsuppression (z. B. Neutropenie, Antikörpermangel, T-Zellsuppression, Asplenie oder deren Kombinationen) durchgeführt werden. Ein Einsatz des hämatopoetischen Wachstumsfaktors G-CSF (Granulozyten-koloniestimulierender Faktor) zur Vermeidung febriler Neutropenien ist hinsichtlich der Indikation, der Nebenwirkungen und der Kosten zu prüfen.

### Indikation<sup>1,2</sup>

- Verkürzung der Dauer schwerwiegender Neutropenien und Reduktion der sich daraus ergebenden Komplikationen bei Patienten, die sich einer Behandlung mit einem üblichen, zytotoxischen Chemotherapie-schemata (mit Ausnahme von chronischer myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom) unterziehen.
- Verkürzung der Dauer von Neutropenien bei Patienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die sich einer myeloablativen Therapie mit anschließender hämatopoetischer Stammzelltransplantation unterziehen und ein erhöhtes Risiko andauernder schwerer Neutropenien aufweisen.<sup>3</sup>

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Eine primäre Prophylaxe mit G-CSF sollte bei denjenigen Tumorpatienten erfolgen, die ein Chemo- und/oder Strahlentherapieerregime erhalten, bei denen Neutropenie-assoziierte febrile Komplikationen mit einer Wahrscheinlichkeit  $\geq 20\%$  auftreten. Individuelle Risikofaktoren für infektiöse Komplikationen infolge länger andauernder Neutropenie (z. B. Alter, Allgemein- und Ernährungszustand, Vor- und Begleiterkrankungen, vorausgegangene myelotoxische Chemotherapie und/oder Bestrahlung) und das Behandlungsziel (z. B. kurativ oder palliativ, Lebensverlängerung, Symptomkontrolle) sind zu berücksichtigen. Bei einzelnen dosisdichten Therapieerregimen, z. B. CHOP14 bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen, ist die G-CSF-Gabe Bestandteil des Therapieprotokolls (1;2).
- Eine sekundäre Prophylaxe mit G-CSF sollten Patienten erhalten, die bei vorausgegangener Chemotherapie (ohne primäre Prophylaxe) eine neutropenische Komplikation hatten und bei denen durch eine Reduktion der Zytostatika-Dosis Therapieansprechen und erkrankungsfreies bzw. Gesamtüberleben beeinträchtigt werden könnten (1;2).
- Eine therapeutische bzw. interventionelle Gabe von G-CSF bei Patienten mit febriler Neutropenie sollte bei hohem Risiko für infektionsassoziierte Komplikationen (z. B. lang anhaltende ( $> 10$  Tage) und schwere Neutropenie ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ), Alter  $> 65$  Jahre, Pneumonie, invasive Pilzinfektion, Hypotonie, Hinweise für Multiorganversagen) in Betracht gezogen werden. Die Gabe von G-CSF sollte bis zu einem Anstieg der Neutrophilen auf  $2-3 \times 10^9/l$  erfolgen. Eine routinemäßige Gabe von G-CSF bei Patienten mit afebriler Neutropenie und zusätzlich zur antibiotischen Behandlung von Patienten mit Fieber und Neutropenie wird nicht empfohlen (2).

<sup>1</sup> Filgrastim und Lenograstim sind auch für die Indikation „Mobilisierung von Blutstammzellen ins periphere Blut“ zugelassen, Filgrastim auch zur Behandlung von andauernder Neutropenie bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion zur Verminderung des Risikos bakterieller Infektionen, falls andere therapeutische Maßnahmen unzureichend sind, und zur Langzeitbehandlung bei Patienten mit schwerer kongenitaler, zyklischer oder idiopathischer Neutropenie.

<sup>2</sup> Filgrastim ist auch zur Langzeitbehandlung bei Patienten (Kinder und Erwachsene) mit schwerer kongenitaler, zyklischer oder idiopathischer Neutropenie mit einer Gesamtanzahl an neutrophilen Granulozyten (ANC) von bis zu  $0,5 \times 10^9/l$  sowie einer Vorgeschichte von schwerwiegenden oder wiederkehrenden Infektionen zugelassen, um die Anzahl von neutrophilen Granulozyten zu erhöhen und die Häufigkeit und Dauer von infektionsbedingten Symptomen zu vermindern.

<sup>3</sup> Nur Filgrastim und Lenograstim.

□ Ein relevanter Nutzenunterschied zwischen den verschiedenen G-CSF Präparaten Filgrastim, Lenograstim und Pegfilgrastim ist nicht belegt (1). Pegfilgrastim muss im Vergleich zu Filgrastim und Lenograstim nur einmal pro Zyklus injiziert werden. Der Kostenunterschied der G-CSF Präparate ist abhängig von der Dauer der Gabe.

□ Biosimilare G-CSF Präparate können bei Beginn einer Behandlung ebenso eingesetzt werden wie ein Originalpräparat. Wurde ein Patient bereits mit einem G-CSF behandelt und soll von dem Originalpräparat auf ein Biosimilar umgestellt werden, sind die zugelassenen Anwendungsgebiete zu beachten. Der Patient muss in der ersten Zeit nach Umstellung engmaschig überwacht werden (3).

## Wirkungsweise

G-CSF stimuliert das Überleben und die Proliferation unreifer Vorläuferzellen des hämatopoetischen Systems (Prä-CFU) und determinierter Progenitorzellen für neutrophile Granulozyten (CFU-GM). G-CSF wird zur Verhinderung einer Neutropenie bei Patienten unter Chemotherapie gegeben (siehe Indikation). In therapeutischer Dosierung verkürzt G-CSF die Entwicklungszeit zu funktionsfähigen neutrophilen Granulozyten von ca. 7 auf 1,5 Tage. Zusätzlich aktiviert G-CSF reife neutrophile Granulozyten.

**Filgrastim:** Filgrastim ist ein mittels r-DNA-Technologie aus *Escherichia coli* K 12 hergestellter humaner rekombinanter Methionin-G-CSF. Die Halbwertszeit beträgt ca. 3,5 Stunden. Filgrastim wird mittels einer Kombination aus renaler und neutrophilenvermittelter Clearance eliminiert. Die Clearance-Rate beträgt 0,6 ml pro Minute und kg Körpergewicht (5–7).

**Lenograstim:** Lenograstim ist ein humanidentischer, glykosylierter durch rekombinante DNA-Technik hergestellter G-CSF aus den Ovarialzellen des chinesischen Hamsters. Die Bioverfügbarkeit von Lenograstim nach

subkutaner Injektion beträgt zwischen 23 % und 62 %. Die Bioverfügbarkeit ist dosisabhängig und nimmt mit zunehmender Dosis ab. Die mittlere Verweildauer beträgt etwa 7 Stunden. Eine wiederholte Gabe von Lenograstim führt wegen der kurzen Halbwertszeit (3–4 Stunden bei mehrfacher Applikation) nicht zur Kumulation. Weniger als 1 % der applizierten Dosis von Lenograstim wird unverändert renal eliminiert. Es wird angenommen, dass Lenograstim zu Peptiden metabolisiert wird (8).

**Pegfilgrastim:** Pegfilgrastim ist ein mittels rekombinanter DNA-Technologie aus *Escherichia coli* und nachfolgender Konjugation mit Polyethylenglykol (PEG) hergestellter G-CSF. Die maximale Serumkonzentration wird nach 16 bis 120 Stunden erreicht und bleibt nach einer myelosuppressiven Chemotherapie während der Dauer der Neutropenie erhalten. Die Halbwertszeit liegt abhängig von der Dosis bei 46 bis 62 Stunden. Eine steigende Dosis führt zu einer Sättigung der neutrophilenvermittelten Clearance und damit verminderten renalen Ausscheidung (9).

## Wirksamkeit

**Filgrastim:** In einer doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie (RCT) wurde bei 211 Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom die Wirksamkeit von Filgrastim untersucht. Die Gruppe der 92 Patienten, die Filgrastim erhielt, zeigte mit 40 % eine niedrigere Inzidenz an neutropenischem Fieber gegenüber der Placebogruppe (n = 102) mit 77 % ( $p < 0,001$ ) und die Dauer der Neutropenie war in der Verumgruppe mit 3 Tagen vs. 6 Tagen in der Placebogruppe signifikant kürzer ( $p < 0,001$ ). Die Rate der mit Hilfe mikrobiologischer Kulturen bestätigten Infektionen lag in der Verumgruppe mit 6,5 % gegenüber der Placebogruppe mit 13,3 % niedriger. Das relative Risiko (RR), eine intravenöse antibiotische Behandlung zu erhalten, lag in der Placebogruppe bei 1,9 (95 % Konfidenzintervall (CI) 1,44–2,51), und die Placebogruppe hatte ein RR eines Krankenhausaufenthaltes von 1,55 (95 % CI 1,26–1,91) im Vergleich zu der Gruppe, die Filgrastim erhielt (10).

In einer weiteren doppelblinden RCT wurden 129 Patienten mit intensiver Chemotherapie (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid), die Filgrastim (230  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ ) erhielten, gegen 64 Patienten, denen ein Placebo verabreicht wurde, getestet. Die Inzidenz neutropenischen Fiebers lag in der Verumgruppe bei 26 % vs. 53 % in der Placebogruppe ( $p < 0,002$ ). Zusammen in allen Chemotherapiezyklen konnte die Neutropenie-dauer von 15 auf 6 Tage reduziert werden. Die Inzidenz der mikrobiologisch nachgewiesenen Infektionen lag in der Placebogruppe bei 33 % vs. 20 % in der mit Filgrastim behandelten Gruppe ( $p < 0,04$ ). In der Placebogruppe benötigten signifikant mehr Patienten einen Behandlungszyklus mit Antibiotika im Vergleich zu der Verumgruppe (58 % vs. 37 %;  $p < 0,02$ ). Die Zahl der Patienten, die einen Krankenhausaufenthalt benötigten, war in der Verumgruppe mit 39 % signifikant niedriger als mit 58 % in der Placebogruppe ( $p < 0,04$ ) (11).

**Lenograstim:** In einer doppelblinden RCT mit 120 Brustkrebspatientinnen wurden 61 mit Lenograstim (5µg/kg/Tag, Tag 6 bis 15 nach jedem Chemotherapiezyklus) und 59 mit Placebo behandelt. In allen chemotherapeutischen Behandlungszyklen konnte die Dauer der Neutropenie im Vergleich zur Placebogruppe von 5–7 Tagen auf 2–3 Tage signifikant ( $p < 0,001$ ) verkürzt werden. Die Prophylaxe mit Lenograstim hatte aber keinen Einfluss auf die klinisch dokumentierte Infektionsrate oder -dauer. Die Inzidenz mikrobiologisch nachgewiesener Infektionen war unter Lenograstim (5 vs. 13;  $p = 0,042$ ) ebenso niedriger wie der Antibiotikaverbrauch (8,7 Tage vs. 15,4 Tage;  $p = 0,005$ ) und die Rate der Krankenhausaufenthalte (3,7 vs. 8,3 Tage;  $p = 0,003$ ). Die Inzidenz von neutropenischem Fieber war unter Lenograstim (37,7 %) nicht signifikant niedriger als in der Placebogruppe (50,8 %) (12).

**Pegfilgrastim:** In zwei doppelblinden RCTs mit Brustkrebspatientinnen, welche eine Chemotherapie mit Doxorubicin und Docetaxel erhielten, bewirkte die einmalige Gabe von Pegfilgrastim pro Zyklus eine ähnliche Reduktion der Neutropenedauer wie die tägliche Anwendung von Filgrastim. Ohne G-CSF-Gabe führte dieses Behandlungsschema zu einer durchschnittlichen Dauer der Neutropenien von 5–7 Tagen. In der einen Studie ( $n = 157$ ) lag die durchschnittliche Dauer der Neutropenien in der Pegfilgrastim-Gruppe bei 1,8 Tagen im Vergleich zu 1,6 Tagen in der Filgrastim-Gruppe. Über die gesamte Studie gesehen, lag die Rate für neutropenisches Fieber bei 13 % bei den mit Pegfilgrastim behandelten Patienten und bei 20 % bei den mit Filgrastim behandelten Patienten (Unterschied:  $-7$  %; 95 % CI  $-19$  % bis 5 %). In der zweiten Studie ( $n = 310$ ) lag die durchschnittliche Dauer für Neutropenien bei 1,7 Tagen in der Pegfilgrastim-Gruppe im Vergleich zu 1,8 Tagen in der Filgrastim-Gruppe (13).

## Nebenwirkungen<sup>4</sup>, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (5–9;14)

### □ Filgrastim

- *sehr häufig* ( $\geq 1/10$ ): Übelkeit, Erbrechen, erhöhte y-GT, alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase, Hyperurikämie, Leukozytose
- *häufig* ( $\geq 1/100$  bis  $\leq 1/10$ ): Müdigkeit, Kopfschmerzen, Obstipation, Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Schleimhautentzündung, Brustschmerzen, Schmerzen des Bewegungsapparates, Husten, Halsschmerzen, Alopezie, Hautausschlag
- *gelegentlich* ( $< 1/100$ ): unbestimmte Schmerzen
- *selten* ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1000$ ): vaskuläre Funktionsstörungen
- *sehr selten* ( $< 1/10.000$ ): allergische Reaktionen, Verschlechterung einer rheumatoiden Arthritis, pulmonale Infiltrate, Sweet-Syndrom, kutane Vaskulitis, Urinabnormalitäten

### □ Lenograstim

- *sehr häufig* ( $\geq 1/10$ ): Erhöhung Laktatdehydrogenase, Leukozytose, Thrombozytopenie, Kopfschmerzen, Asthenie, Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Erhöhung ASAT/ALAT, Erhöhung alkalische Phosphatase
- *häufig* ( $\geq 1/100$  bis  $\leq 1/10$ ): Splenomegalie, Abdominalschmerz, Schmerz, lokale Reaktionen an der Einstichstelle
- *selten* ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1000$ ): Lungenödem, interstitielle Pneumonie, pulmonale Infiltrate, pulmonare Fibrose

- *sehr selten* ( $< 1/10.000$ ): Milzruptur, kutane Vaskulitiden, Sweet-Syndrom, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Lyell-Syndrom, allergische Reaktion, anaphylaktischer Schock

### □ Pegfilgrastim

- *sehr häufig* ( $\geq 1/10$ ): Knochenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erhöhung der Laktatdehydrogenase
- *häufig* ( $\geq 1/100$  bis  $\leq 1/10$ ): Erhöhungen der Harnsäurespiegel und der alkalischen Phosphatase
- *selten* ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1000$ ): interstitielle Pneumonie, Lungenödem, Lungeninfiltrate, Lungenfibrose, ARDS (mit tödlichem Verlauf), Thrombozytopenie, Leukozytose, Sweet-Syndrom
- *sehr selten* ( $< 1/10.000$ ): kutane Vaskulitis
- ohne Häufigkeitsangaben: allergische Reaktionen wie Anaphylaxie, Urtikaria, Angioödem, Dyspnoe, Hypotonie, Erythem

### □ Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Nebenwirkungen zu weiteren Anwendungsgebieten

- siehe Fachinformationen

### □ Schwangerschaft und Stillzeit

- Alle G-CSF-Präparate sollten in der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation gegeben werden. Die Anwendung bei stillenden Frauen wird nicht empfohlen.

<sup>4</sup> Abhängig von der Indikation, für die ein G-CSF eingesetzt wird, kann die Häufigkeit der Nebenwirkungen variieren.

## Kosten

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben <sup>1</sup>	Dosis <sup>2</sup>	Kosten für 5 Tage [€] <sup>3</sup>	Kosten für 10 Tage [€] <sup>3</sup>
Filgrastim	Granulokine 48 Mio I.E., Fertigspritze	0,35 mg <sup>4</sup>	5 µg/kg KG/Tag	1055,22 <sup>5,6</sup>	2110,44 <sup>5,6</sup>
	Neupogen® 48 Mio I.E., Fertigspritze			1091,68 <sup>5,6</sup>	2183,36 <sup>5,6</sup>
Lenograstim	Granocyte® 13/34 Mio I.E., Pulver + Lösungsmittel in vorgefertigter Einmalspritze	0,35 mg <sup>4</sup>	5 µg/kg KG/Tag <sup>7</sup>	1217,99 <sup>5,6</sup>	2435,98 <sup>5,6</sup>
Pegfilgrastim	Neulasta® 6 mg, Fertigspritze	0,3 mg	6 mg/Chemotherapiezyklus	1533,23	1533,23
<b>Biosimilars</b>					
Filgrastim	Biograstim® 48 Mio I.E., Fertigspritze	0,35 mg <sup>4</sup>	5 µg/kg KG/Tag	1046,87 <sup>5,6</sup>	2093,74 <sup>5,6</sup>
	Ratiograstim 48 Mio I.E., Fertigspritze				
	Filgrastim-Hexal 48 Mio I.E., Fertigspritze				

Stand Lauerdate: 01.11.2009

<sup>1</sup> Nach (4); <sup>2</sup> Dosierung gemäß Fachinformation; <sup>3</sup> Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtabgabe der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4</sup> bezogen auf kg Körpergewicht; <sup>5</sup> Kostenberechnung bezogen auf eine 70 kg schwere Person; <sup>6</sup> in Abhängigkeit von der Applikation können Kosten für Spritzen, Nadeln oder Infusionsmaterial hinzukommen; <sup>7</sup> Dosierung auch bezogen auf Körperoberfläche (KOF) möglich (150 µg/m<sup>2</sup> KOF/Tag).

## Literatur

1. Apro MS, Cameron DA, Pettengell R et al.: EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. Eur J Cancer 2006; 42: 2433-2453.
2. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et al.: 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol 2006; 24: 3187-3205.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Biosimilars: <http://www.akdae.de/46/10/20081209.pdf>. Berlin, den 09. Dezember 2008. Zuletzt geprüft: 16. Juni 2009.
4. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2009. Berlin: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2009.
5. Cancernova: Fachinformation "Granulokine® 30 Mio.E. Fertigspritze konz. (300 µg/0,5 ml); Granulokine® 48 Mio.E. Fertigspritze konz. (480 µg/0,5 ml)". Stand: Juni 2006.
6. Amgen: Fachinformation "Neupogen® 30 Mio.E. (300 µg/1,0 ml)". Stand: März 2009.
7. Amgen: Fachinformation "Neupogen® 30 Mio.E. Fertigspritze konz. (300 µg/0,5 ml); Neupogen® 48 Mio.E. Fertigspritze konz. (480 µg/0,5 ml)". Stand: März 2009.
8. Chugai: Fachinformation "Granocyte® 13/34 Mio. IE". Stand: Oktober 2008.
9. Amgen: Fachinformation "Neulasta 6 mg Injektionslösung®". Stand: April 2008.
10. Crawford J, Ozer H, Stoller R et al.: Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. N Engl J Med 1991; 325: 164-170.
11. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C et al.: Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. Eur J Cancer 1993; 29A: 319-324.
12. Chevallier B, Chollet P, Merrouche Y et al.: Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. J Clin Oncol 1995; 13: 1564-1571.
13. EMEA: Neulasta®: European Public Assessment Report (scientific discussion, Rev. 9, published 16/05/2008): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/neulasta/296102en6.pdf>. Zuletzt geprüft: 16. Juni 2009.
14. Bohlius J, Herbst C, Reiser M et al.: Granulopoiesisstimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. Cochrane Database Syst Rev 2008; Issue 4: CD003189.