

17. Februar 2010

Neues Epoetin theta mit niedrigerer Dosierung bei Tumorpatienten zugelassen

Epoetin theta (Eporatio®) ist eine eigenständige Entwicklung von ratiopharm, der Ende 2009 die Zulassung für die Behandlung der renalen sowie der symptomatischen Anämie bei Erwachsenen mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten, erteilt wurde.

Biopharmazeutische Nachfolgeprodukte können entweder als eigenständige Entwicklung oder als „Similar Biological Applications“ zur Zulassung gebracht werden, erläuterte Dr. Hermann Allgaier, Vorsitzender der BioGeneriX AG in Ulm. Vorteil der eigenständigen Entwicklung, für die sich ratiopharm entschieden hat, gegenüber den „Similar Biological Applications“ sei ein spezielles Indikationsportfolio, welches bereits zum Zeitpunkt der Zulassung zur Verfügung stehe. Die Substanz wurde an mehr als 2000 Patienten im Rahmen von klinischen Studien getestet.

Studien bei onkologischen Patienten

Die Studien, die mit Epoetin theta durchgeführt wurden, zeichnen sich durch ein komplett neues Studiendesign aus. Im Gegensatz zu Epoetin beta, dessen Startdosis gewichtsabhängig gewählt wird und bei einem Erwachsenen mit 70 kg bei etwa 30.000 I.E. (3 x 150 I.E./kg KG pro Woche) liegt, wurde mit Epoetin theta eine Startdosis von 20.000 I.E. pro Woche gewählt, und zwar unabhängig vom Körpergewicht des Patienten. Die Dosis von Epoetin theta konnte bei Nichtansprechen, d.h. wenn der Hb-Anstieg nach jeweils 4 Wochen nicht ≥ 1 g/dl betrug, auf 40.000 I.E. und 60.000 I.E. erhöht werden, während mit Epoetin beta kein solches „Feintuning“, sondern nur eine Verdoppelung der Startdosis möglich ist. In drei placebokontrollierten Studien bei onkologischen Patienten stellte sich heraus, dass mit diesem innovativen und engmaschigeren Dosierungsschema von Epoetin theta vergleichbare Therapieergebnisse erzielt werden wie mit Epoetin beta. Gleichzeitig war der Bedarf an Epoetin theta um etwa ein Drittel geringer als der an Epoetin beta. Etwa die Hälfte der Patienten – bezogen auf die Responder – erreichten bereits unter der Startdosis von 20.000 I.E. pro Woche den Ziel-Hb-Wert. In keiner der Studien war es zu einer erhöhten Mortalität gekommen.

In der Vergangenheit wurden Erythropoese-stimulierende Substanzen (ESA) häufig falsch angewendet, bemerkte Prof. Hartmut Link aus Kaiserslautern. Die angestrebten Hb-Werte seien eindeutig zu hoch gewesen, was das Risiko für thrombovaskuläre Ereignisse erhöht. Eine Meta-Analyse von 53 randomisierten Studien mit ESA, die unter Erythropoetin eine erhöhte Mortalität bei Tumorpatienten feststellte, wies laut Link zudem erhebliche Schwächen auf. So wurden zum Beispiel auch Patienten mit Strahlentherapie, solche, die keine Therapie erhielten und Patienten ohne Anämie eingeschlossen. Wurden hingegen nur die Patienten analysiert, die tatsächlich eine Chemotherapie erhalten hatten, so unterschied sich die Mortalitätsrate im ESA-Arm nicht von der

im Kontrollarm (10,7% vs. 10,3%).

Drei placebokontrollierte Studien weisen die Wirksamkeit, Sicherheit und Nichtunterlegenheit von Epoetin theta im Vergleich zu Epoetin beta bei onkologischen Patienten nach:

XM01- 21-Studie: randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie

223 Patienten mit soliden Tumoren, die mit platinhaltiger Chemotherapie behandelt wurden, erhielten über einen Zeitraum von 12 Wochen entweder Epoetin beta, Epoetin theta oder Placebo. Der Fokus dieser Studie lag auf dem Dosierungsschema und dem Nachweis der Nichtunterlegenheit von Epoetin theta gegenüber Epoetin beta. Dosierung: Epoetin theta: Eingangsdosis (20.000 I.E. pro Woche); Epoetin beta: 3x150 I.E./kgKG pro Woche, entspricht ca. 30.000 I.E.).

Ziel-Hb: 9-11 g/dl. Der Hb-Wert durfte 12 g/dl nicht übersteigen.

Die Hämoglobin-Responserate (Anstieg des Ausgangs-Hb-Wertes um ≥ 2 g/dl, keine Bluttransfusion innerhalb der letzten 4 Wochen) lag im Epoetin-theta-Arm bei 65,8%, im Epoetin-beta-Arm bei 71,2% und in der Placebo-Gruppe bei 20,3%.

XM01-22-Studie: randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie

Primäres Studienziel: Nachweis einer überlegenen Wirksamkeit von Epoetin theta gegenüber Placebo bei Patienten mit soliden Tumoren und nicht-myeloischen hämatologischen malignen Erkrankungen, welche eine nicht-platinhaltige Chemotherapie erhielten.

Einschlusskriterium: Hb-Wert ≤ 11 g/dl.

Epoetin-theta-Startdosis: 20.000 I.E./Woche als fixe Dosis. Bei non-Respondern wurde die Dosis nach 4 Wochen auf 40.000 I.E./Woche erhöht und ggf. nach weiteren 4 Wochen auf 60.000 I.E./Woche.

Der primäre Studienendpunkt, komplette Hb-Response, wurde mit einem signifikanten Ergebnis von 72,6% in der Epoetin-theta-Gruppe gegen 25,3% in der Placebo-Gruppe erreicht ($p < 0,0001$). 82,1% der Patienten in der Epoetin-theta-Gruppe hatten eine partielle Response (Hb-Anstieg von ≥ 1 g/dl), in der Placebo Gruppe dagegen 61,5%. Eine komplette Response unter der Startdosis von 20.000 I.E./Woche erreichten bereits 45,3% der Patienten (Placebo: 9,9%; $p < 0,0001$), eine partielle Response 58,9% (Placebo: 26,4 %; $p < 0,0001$). Epoetin-theta wurde im Vergleich mit Placebo gut vertragen. Der Prozentsatz der Todesfälle war vergleichbar mit der in der Placebo-Gruppe (6,3% vs. 5,5%).

XM01-23-Studie: Eingeschlossen waren 177 Patienten, die entweder ein niedriggradiges NHL, CLL oder ein multiples Myelom mit endogenem EPO-Mangel hatten.

Über 16 Wochen wurden die Patienten randomisiert entweder mit Epoetin theta oder Placebo behandelt. Dabei zeigte sich auch in diesem Patientenkollektiv Überlegenheit, gemessen an der Hb-Response, unter Epoetin theta gegenüber Placebo (64,4% vs. 26,4%).

vk

Presseveranstaltung der ratiopharm GmbH, Ulm: "Epoetin im Fokus" 12.11.2009 in Ulm.

Mit freundlicher Unterstützung der ratiopharm GmbH

Quelle: