

## Zulassungserweiterung: Epoetin Alfa zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Niedrigrisiko-MDS

**Die Europäische Kommission hat Epoetin Alfa (Erypo<sup>®</sup>) am 26.04.2017 zum Einsatz bei Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom (MDS) zugelassen. Die Zulassung der Erythropoese-stimulierenden Substanz (ESA) umfasst die Behandlung von symptomatischer Anämie bei MDS-Patienten mit niedrigem bis intermediärem-1 Risiko und niedrigem Erythropoetin-Serumspiegeln (< 200 mU/ml) (1). In der DGHO-Leitlinie der Niedrigrisiko MDS wird der Einsatz von ESA, trotz fehlender Zulassung, bereits seit Jahren empfohlen (2). Erypo<sup>®</sup> stellt die erste zugelassene ESA-Therapie dar und bestätigt damit die praktischen Erkenntnisse aus dem klinischen Alltag.**

Erypo<sup>®</sup> ist zur Behandlung der symptomatischen Anämie (Erythropoetinspiegel < 200 mU/ml) bei MDS-Patienten mit niedrigem bis intermediärem-1 Risiko zugelassen (1). Die Zulassung basiert u.a. auf den Daten einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie (EPOANE 3021) (3). In dieser Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Epoetin Alfa im Verlauf einer 24-wöchigen Behandlung gegenüber einer Placebogruppe bei insgesamt 130 erwachsenen MDS-Patienten mit Anämie\* mit niedrigem- bis intermediärem-1 Risiko, entsprechend der IPSS-Klassifikation (International Prognostic Scoring System) untersucht (3).

### **Epoetin-Alfa: Signifikante Verbesserung der symptomatischen Anämie**

In den ersten 24 Wochen zeigten Patienten im Epoetin-Alfa-Arm (n=85) im Vergleich zum Placeboarm (n=45) eine signifikant höhere erythroide Ansprechrate (ER)<sup>+</sup> (31,8% vs. 4,4%; primärer Endpunkt; p<0,001) (3). Eine Ad Hoc-Analyse<sup>†</sup> bestätigte die signifikant höhere ER bei Patienten unter Epoetin Alfa im Gegensatz zur Vergleichsgruppe zu jedem Zeitpunkt während der ersten 24 Wochen der Studie (45,9% vs. 4,4%; p<0,001). Patienten, die mit Epoetin Alfa behandelt wurden, zeigten nach 24 Wochen einen um die Hälfte reduzierten Transfusionsbedarf als im Komparatorarm (3). So benötigte in der Verum-Gruppe nach 24 Wochen nur noch jeder vierte Patient Transfusionen, in der Placebo-Gruppe war es jeder zweite Patient. Zudem bestätigte die Studie, dass sich eine frühe Gabe von Epoetin Alfa bei Patienten mit niedrigem Erythropoietin-Level (EPO < 200 mU/ml) deutlich positiver auf das ER auswirke als nach einer Transfusion (4). So zeigten Patienten mit niedrigem EPO-Level ein deutlich höheres ER wenn diese noch keine Transfusion erhalten hatten, als jene die bereits transfundiert wurden (47,4% vs. 27,3%). Die ER der nicht transfundierten Patienten mit niedrigem EPO-Level unter Epoetin Alfa unterschied sich zudem signifikant von der im Placebo-Arm (47,4% vs. 5%; p<0,001) (4). Darüber hinaus profitieren Patienten unter Epoetin Alfa von einer signifikant längeren Zeitspanne bis zur Notwendigkeit einer ersten Transfusion (p=0,046) (3).

### **Verbesserte Lebensqualität und bekanntes Sicherheitsprofil**

Eine Post-hoc Analyse (3) (doppelblinde 24-wöchige Behandlungserweiterung bei Respondern) bestätigte, dass die Epoetin Alfa Gabe bei den ansprechenden Patienten mit einer statistisch signifikanten Verbesserung der Lebensqualität assoziiert war (EQ-5D-Index-Score p=0,007). Zudem wurden keine neuen Sicherheitssignale für Epoetin Alfa identifiziert. Die Sicherheitsergebnisse entsprachen dem bereits bekannten Sicherheitsprofil und es gab keine Hinweise auf einen rascheren Progress zur Akuten Myeloischen Leukämie (3).

## Die Studienergebnisse bestätigen die Erfahrungen mit Epoetin Alfa aus dem klinischen Alltag.

### Epoetin-Alfa: Wirkungsweise

Mehr als die Hälfte der MDS-Patienten weisen im Laufe ihrer Erkrankung Symptome einer Anämie auf, die häufig mit einer signifikant eingeschränkten Lebensqualität einhergehen kann (5). Die Kontrolle der Anämie und die Verbesserung der Lebensqualität stellen die primären Therapieziele der Niedrigrisiko MDS dar. Im Rezidiv waren bisher Bluttransfusionen häufig die einzige Behandlungsoption. Epoetin Alfa ist eine Erythropoese-stimulierende Substanz (ESA), die die Erythrozyten-Produktion anregt (6). Ohne eine ESA-Behandlung sind unter Umständen regelmäßige Bluttransfusionen nötig, um die Erythrozyten-Konzentration aufrechtzuerhalten, die für eine normale Sauerstoffversorgung des Körpers erforderlich ist (7). Somit stellt die ESA-Therapie wichtige Therapieoption zur Behandlung von symptomatischer Anämie dar.

\* Patienten wurden in Studie eingeschlossen wenn: Hämoglobinlevel (Hb)  $\leq 10,0$  g/dl, Tranfusionen  $\leq 4$  RBC (Erythrozyten) Einheiten innerhalb von 8 Wochen vor Randomisierung, Baseline Erythropoetin (EPO)-Level  $< 500$  mU/mL sowie bei ausreichender Eisen- und Vitamin-Versorgung.

+ Ein erythroides Ansprechen, bestimmt durch ein Responder-Review Komitee (RRC) gemäß der IWG 2006 Kriterien, wird definiert als: Anstieg des Hb-Levels um  $\geq 1,5$  g/dL oder einer relevanten Verringerung der RBC-Transfusioneinheiten um eine absolute Zahl von mindestens

4 RBC Transfusionen/8 Wochen im Vergleich zur Transfusionsanzahl 8 Wochen vor Therapiebeginn mit einer Mindestdauer von 8 Wochen.

‡ Ad Hoc-Analyse, unter Berücksichtigung von Dosisanpassungen im Rahmen des Studienprotokolls

Quelle: Janssen

### Literatur:

(1) Aktuelle ERYPO<sup>®</sup> -Fachinformation

(2) Hofmann WK. et al., Leitlinie Myelodysplastischen Syndrom, Stand März 2016;

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-syndrome-mds/@@view/html/index.html#ID0E11BG>, letzter Zugriff: März 2017.

(3) Fenaux P, et al. *Haematologica*. 2016;101(Suppl.1):71 (abstract P248).

(4) Fenaux P, et al. EHA 2016, poster presentation #248

(5) Shenoy N, et al. *Blood*. 2014;124:873-81

(6) *Electronic Medicines Compendium*. Eprex 10,000 IU/ml solution for injection in pre-filled syringe, Stand:Juli 2016;

<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/29446>; Letzter Zugriff März 2017.

(7) Fenaux P et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(Suppl.3):iii57-iii69.