

AMB 2000, **34**, 31

### **Wirksamkeit und Kosten von Pamidronat in der Prävention von Skelettkomplikationen bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom**

Über die Wirksamkeit monatlicher Infusionen von Pamidronat (Aredia) zur Reduktion von Skelettkomplikationen bei Patienten mit Plasmozytom im Stadium III und bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom und osteolytischen Knochenmetastasen haben wir wiederholt berichtet (vgl. AMB 1996,**30**,52; 1997,**31**,22; 1998,**32**,41). Unklar war bisher, ob die günstigen Effekte von Pamidronat bei Patientinnen mit Mammakarzinom auch nach längerfristiger Therapie (z.B. 24 Monate) mit diesem Bisphosphonat nachzuweisen sind.

Es wurden deshalb 2 prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde und plazebokontrollierte Studien gemeinsam ausgewertet, in denen insgesamt 751 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom und mindestens einer osteolytischen Metastase nach Randomisierung entweder mit Pamidronat (90 mg) oder Plazebo, jeweils als zweistündige Infusion in 250 ml 5%iger Glukoselösung alle 3-4 Wochen, behandelt worden waren (1; vgl. auch AMB 1997, **31**, 22). Beide von Novartis (Hersteller von Aredia) finanziell unterstützten Studien unterschieden sich nicht im Design und in den Endpunkten, jedoch in der begleitenden antitumorösen Therapie zum Beginn der Studie (Hormontherapie in Protokoll P18 und Chemotherapie in Protokoll P19; 2, 3). Der primäre Endpunkt beider Studien war die Zahl der Skelettkomplikationen (pathologische Fraktur, Kompression des Rückenmarks, Radiatio wegen Knochenschmerzen oder pathologischer Fraktur, operative Versorgung von Knochenmetastasen, Hyperkalziämie), ausgedrückt als Zahl der Ereignisse/Jahr für jede Patientin. Nur 115 von 367 Patientinnen (31,3%) im Pamidronat- und 100 von 384 (26,0%) im Plazebo-Arm erhielten die komplette Therapie, d.h. 24 Zyklen Pamidronat oder Plazebo. Frühere Auswertungen dieser Studien bestätigend traten Skelettkomplikationen signifikant weniger bei Patientinnen der Pamidronat- als in der Plazebo-Gruppe auf (53% versus 68%;  $p < 0.001$ ); auch der Zeitraum bis zum Auftreten der ersten Skelettkomplikation war in der Verum-Gruppe signifikant länger (12,7 Monate versus 7,0 Monate;  $p < 0,001$ ). Schmerzen und Analgetikaverbrauch, jeweils anhand eines Scores ermittelt, stiegen in

beiden Gruppen während der Studiendauer an, jedoch in der Pamidronat-Gruppe signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe. Ein Unterschied in der Änderung des Allgemeinzustands oder der Lebensqualität fand sich bei Patientinnen beider Gruppen nach 24 Monaten jedoch nicht. Auch die mediane Überlebenszeit (Pamidronat: 19,8 Monate, Placebo: 17,8 Monate) unterschied sich nicht signifikant. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen führten bei 22% der Patientinnen in der Pamidronat- und bei 20% in der Placebo-Gruppe zur vorzeitigen Beendigung der Studie.

Die in diesen Studien auch nach längerer Therapie bestätigten günstigen Wirkungen von Pamidronat hinsichtlich der Prävention von Skelettkomplikationen und Besserung der Symptome ossärer Metastasen müssen vor dem Hintergrund der erheblichen Kosten für die Therapie mit Bisphosphonaten gesehen werden. In den USA werden diese zusätzlichen Kosten auf 600-800 Mio. \$/Jahr geschätzt (4), wenn alle Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom Pamidronat erhielten. Kosten/Nutzen-Analysen sind auch angesichts der bisher nicht überzeugend nachgewiesenen günstigen Beeinflussung des Allgemeinzustandes oder der "Lebensqualität" durch Pamidronat von Bedeutung. Eine Post-hoc-Auswertung der Kosten-Nutzen-Relation wurde deshalb für die beiden oben genannten Studien (P18 und P19) der Aredia Breast Cancer Study Group von amerikanischen Autoren vorgenommen. Grundlage dieser Analysen waren die publizierten Ergebnisse beider Studien, da den Autoren ein direkter Zugriff auf die beim Hersteller von Pamidronat (Novartis) vorhandenen Daten leider verwehrt wurde. Erwartungsgemäß führte die langfristige Gabe von Pamidronat zu einem erheblichen Anstieg der Therapiekosten, der besonders deutlich war bei Frauen, die parallel eine Hormontherapie erhielten, da weniger Kosten für das Vermeiden von Skelettkomplikationen eingespart wurden und die Patientinnen länger überlebten. Die zum Vermeiden einer Skelettkomplikation berechneten Nettokosten für Pamidronat betrugen in der Chemotherapie-Gruppe etwa 4000 US\$ und in der Hormontherapie-Gruppe etwa 9400 US\$.

**Fazit:** Eine regelmäßige monatliche Infusion von 90 mg Pamidronat über insgesamt 24 Monate parallel zur systemischen Chemo- oder Hormontherapie vermindert Skelettkomplikationen und verlängert die Zeit bis zum Auftreten der ersten Skelettkomplikation bei Frauen mit ossär metastasiertem Mammakarzinom. Eine langfristige Therapie mit Pamidronat ist jedoch sehr teuer und die hierfür aufzubringenden Kosten überschreiten bei weitem die durch das Vermeiden von Skelettkomplikationen eingesparten Kosten. Möglichkeiten der Kostenreduktion (z.B. Verminderung der Dosis von Pamidronat, Verlängerung des Therapieintervalls,

Preissenkung für Pamidronat, Prüfen der Wirksamkeit preisgünstigerer Bisphosphonate) sollten mit Nachdruck in Studien untersucht bzw. mit dem Hersteller verhandelt werden.

### Literatur

1. Lighton, A., et al.: Cancer 2000, **88**, 1082.
2. Hortobagyi, G.N., et al.: N. Engl. J. Med. 1996, **335**, 1785.
3. Theriault, R.L., et al.: J. Clin. Oncol. 1999, **17**, 846.
4. Hillner, B.E., et al.: J. Clin. Oncol. 2000, **18**, 72.