

Band 9

Arzneimittelengpässe am Beispiel der Hämatologie und Onkologie

Mit Übersicht zur Situation in anderen Fachgebieten

Arzneimittelengpässe am Beispiel der Hämatologie und Onkologie

Mit Übersicht zur Situation in anderen Fachgebieten

Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO
Band 9

Arzneimittelengpässe in der Hämatologie und Onkologie
Mit Übersicht zur Situation in anderen Fachgebieten

Stand: Februar 2017
ISBN 978-3-9818079-0-5

Herausgeber:

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Prof. Dr. med. Michael Hallek
Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Vorstand der DGHO Deutsche Gesellschaft
für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

www.dgho.de
info@dgho.de

Autoren:

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Satz: racken GmbH – Agentur für nachhaltige Kommunikation, Berlin
Titelgestaltung nach Entwürfen von: unicom Werbeagentur GmbH, Berlin
Druck: Schätzl Druck und Medien e. K., Donauwörth



Vorwort

Dürfen wir in Deutschland über Arzneimittelengpässe klagen? Aus Sicht vieler anderer Länder erscheint das als Jammern auf hohem Niveau: Die „Essential Medicines“ der World Health Organisation (WHO) sind in Deutschland fast durchgehend verfügbar. Ebenso werden die meisten der von der European Medicines Agency (EMA) neu zugelassenen Arzneimittel kurzfristig auf dem deutschen Markt eingeführt.

Dennoch gibt es auch in Deutschland spürbare Arzneimittelengpässe. Sie betreffen alle Fachgebiete. Vielfach sind es Lieferengpässe, die durch logistische Anstrengungen der Apotheken ausgeglichen werden. Immer wieder kommt es aber zu Versorgungsengpässen, die die optimale Behandlung von Patienten gefährden.

In der vorliegenden Schrift haben wir die Engpässe der letzten Jahre für die Hämatologie und Onkologie ausführlich dokumentiert. Gleichzeitig haben wir andere wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften eingeladen, auch die für ihr jeweiliges Fachgebiet relevanten Engpässe zu dokumentieren. Daraus ist eine beeindruckende und gleichzeitig bedrückende Sammlung geworden, zusammengefasst als Faltblatt in der rückseitigen Umschlagtasche.

Auch wenn die Ursachen von Arzneimittelengpässen komplex sind, erscheinen uns die Probleme nicht unlösbar. Diese Schrift enthält Vorschläge für kurz-, mittel- und langfristige Maßnahmen, mit denen Engpässe nach Möglichkeit zukünftig vermieden, bei Unvermeidbarkeit aber zumindest ohne Gefährdung der Patienten bewältigt werden können.

Den Mitarbeitern des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) danken wir für die sorgfältige Durchsicht der Dokumentationen in der Hämatologie und Onkologie. Den KollegInnen der beteiligten wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften danken wir für die Ergänzungen aus ihren jeweiligen Fachgebieten.

Wir freuen uns auf eine konstruktive Diskussion.



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied des Vorstandes



Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied des Vorstandes

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	6
2 Einleitung	7
2.1 Lieferengpässe	8
2.2 Versorgungsempässe	8
2.3 Verschlechterung der Prognose	9
3 Ursachen	9
3.1 Herstellungsprobleme	9
3.2 Verteilung im globalen Markt	10
3.3 Bedarfssteigerung	10
3.4 Preisgestaltung	11
3.5 Marktrücknahmen	12
4 Beispiele aus der Hämatologie und Onkologie	12
4.1 Herstellungsprobleme	12
4.1.1 5-Fluorouracil (5-FU)	12
4.1.2 Cytarabin, liposomal – DepoCyte®	13
4.1.3 Daunoblastin	14
4.1.4 Doxorubicin, pegyliert und liposomal – Caelyx®, Doxil®	15
4.1.5 Etoposidphosphat – Etopophos®, Vepesid K®	16
4.1.6 Melphalan	17
4.1.7 Vinorelbin	18
4.2 Bedarfssteigerung	19
4.2.1 Capecitabin – Xeloda®	19
4.3 Preisgestaltung	20
4.3.1 Carmustin (BCNU)	20
4.3.2 Thiotepa – Tepadina®	21
4.4 Marktrücknahmen	22
4.4.1 Alemtuzumab – MabCampath®, Lemtrada®	22
4.4.2 Anti-Lymphozyten-Globulin (ALG) – Lymphoglobulin®	24
4.4.3 Bosutinib – Bosulif®	26
4.4.4 Gefitinib – Iressa®	27
4.4.5 Osimertinib – Tagrisso®	28
4.4.6 Regorafenib – Stivarga®	29
4.4.7 Sipuleucel-T	30
5 Erfahrungen aus anderen Ländern und Regionen	32
5.1 Verfügbarkeit der „Essential Medicines in Oncology (WHO)“	32
5.2 FDA Registry	33

6	Vorschläge für einen Maßnahmenkatalog	33
6.1	Register mit Meldepflicht	33
6.2	Schutz unverzichtbarer Arzneimittel.....	34
6.2.1	Vorratshaltung	34
6.2.2	Begrenzung von Rabattverhandlungen	34
6.2.3	Schaffung von Anreizen zur Bereitstellung versorgungskritischer Arzneimittel.....	35
6.3	Erleichterter Import aus dem Ausland	35
6.4	Anordnung der Bereitstellung zugelassener Arzneimittel	35
6.5	Risikomanagement.....	35
6.6	Förderung pharmazeutischer Industrie in Europa	36
7	Literatur.....	37
8	Abkürzungsverzeichnis	39

1 Zusammenfassung

Lieferengpässe bei Arzneimitteln sind in Deutschland häufig, manche werden zu Versorgungsengpässen. Bei lebensbedrohlichen Erkrankungen kann ein Versorgungsengpass die Prognose der Patienten verschlechtern. Wir haben unsere Erfahrungen der letzten Jahre mit Arzneimittellengpässen in der Hämatologie und Onkologie zusammengetragen. Die Engpässe können nach ihren Ursachen klassifiziert werden:

- Herstellungsprobleme
- Bedarfssteigerung
- Preisgestaltung
- Marktrücknahmen

Im Vergleich mit anderen Ländern und Regionen sind Versorgungsengpässe in Deutschland noch recht selten. Gerade deshalb halten wir es für erforderlich und auch für machbar, jetzt ein umfassendes Programm zur längerfristigen Verhinderung von Versorgungsengpässen zu installieren. Wir halten die folgenden Maßnahmen für geeignet, Versorgungsengpässe längerfristig zu verhindern:

- Register mit Meldepflicht
- Schutz unverzichtbarer Arzneimittel
 - Vorratshaltung
 - Begrenzung von Rabattverhandlungen
 - Schaffung von Anreizen zur Bereitstellung versorgungskritischer Arzneimittel
- erleichterter Import aus dem Ausland
- Anordnung der Bereitstellung zugelassener Arzneimittel
- behördliches Risikomanagement
- Förderung pharmazeutischer Industrie in Europa

Der medizinische Standard in Deutschland ist hoch. Er darf nicht durch vermeidbare Arzneimittellengpässe verschlechtert werden.

2 Einleitung

Arzneimittelengpässe sind zu einem weltweiten Problem geworden [1, 2]. Sie können bei Erwachsenen und Kindern zur Verschlechterung der Versorgung führen [3, 4, 5, 6]. In Deutschland haben CDU, CSU und SPD das Thema 2013 in den Koalitionsvertrag für die aktuelle Legislaturperiode aufgenommen [7]. Allerdings wurde bisher wenig unternommen, um solche Engpässe in der Zukunft wirksam zu vermeiden. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) hat sich in den letzten Jahren gezwungenermaßen mit diesem Thema beschäftigt.

Inhaltlich unterscheiden wir Liefer- und Versorgungsengpässe. Lieferengpässe gehören für Apotheker inzwischen zum Alltag. Für die ärztliche Seite wird es kritisch, wenn ein Liefer- zu einem Versorgungsengpass wird. Unter den vielen und sehr unterschiedlichen, von Engpässen betroffenen Arzneimitteln sind leider auch Krebsmittel. Hier kann ein Versorgungsengpass schnell zu einer Verschlechterung der Behandlung, auch zu einer Verschlechterung der Prognose führen. In [Abbildung 1](#) sind Engpässe aus dem Bereich der Hämatologie und Onkologie der letzten Jahre dargestellt.

Abbildung 1: Beispielhafte Darstellung von Arzneimittelengpässen in der Hämatologie und Onkologie

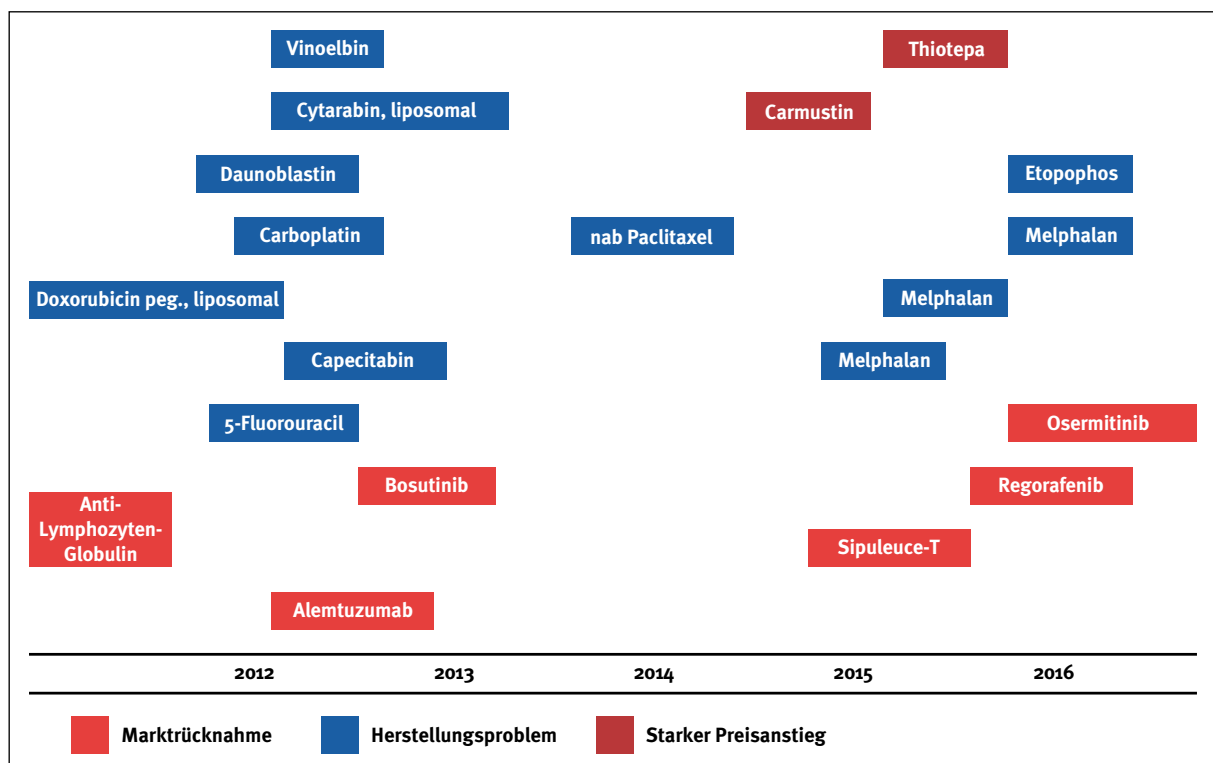
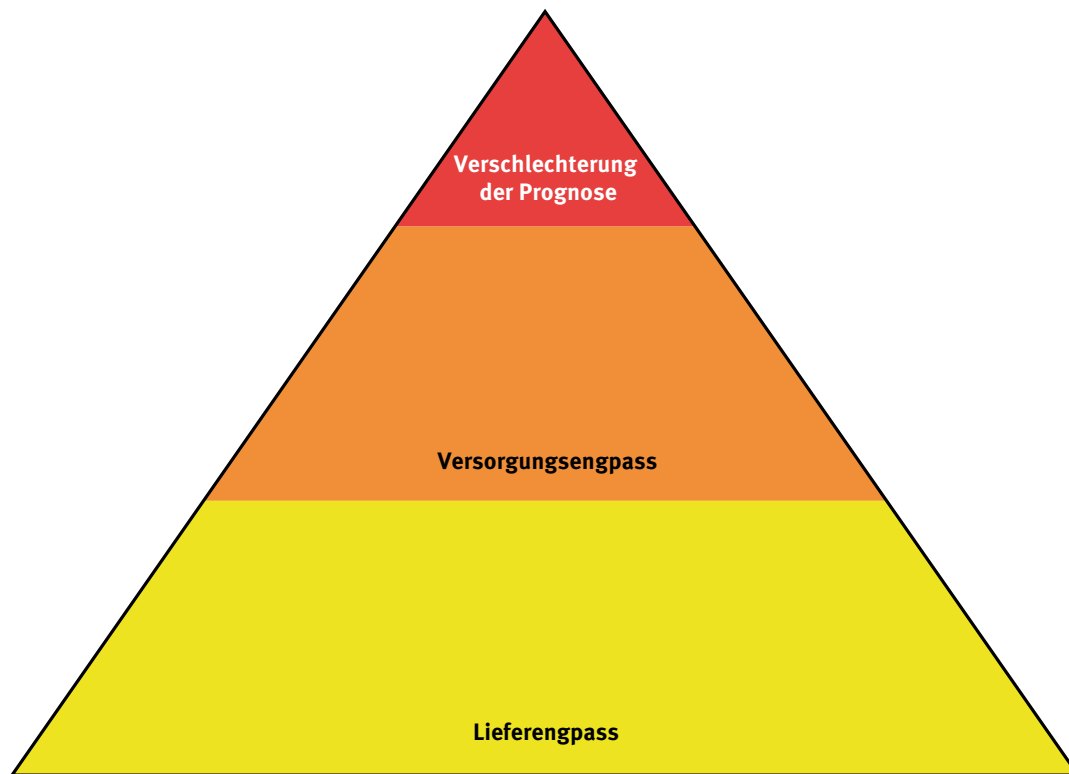


Abbildung 2 gibt eine grafische Übersicht über die verschiedenen Stufen der Engpässe.

Abbildung 2: Engpässe bei Arzneimitteln



2.1 Lieferengpässe

Als Lieferengpass klassifizieren wir Engpässe, bei denen ein bestimmtes Präparat nicht unmittelbar und/oder nicht im gewünschten Umfang lieferbar ist. Die verpflichtende Liste der Food and Drug Administration (FDA) über „Drug Shortages“ in den USA gibt einen guten Überblick über die Häufigkeit solcher Probleme [8]. Auch die freiwillige Liste des BfArM zeigt die Vielfalt der betroffenen Arzneimittel und Fachgebiete [9].

Die meisten dieser Lieferengpässe betreffen „nur“ die Apotheker. Durch Wechsel auf ein wirkstoffgleiches Präparat eines anderen Herstellers wird ein solcher Lieferengpass im Krankenhaus weitestgehend unbemerkt von den behandelnden Ärzten gemanagt. Anzumerken ist trotzdem, dass der zusätzliche logistische und personelle Aufwand in den Krankenhausapotheken erheblich ist. In den Offizinapotheken ist der Wechsel auf das Präparat eines anderen Herstellers oft mit zusätzlichem Beratungsbedarf auf Seiten der Patienten belastet.

2.2 Versorgungsengpässe

Als Versorgungsengpass klassifizieren wir Situationen, in denen der Lieferengpass eines bestimmten Präparates Auswirkungen auf die Versorgung der Patienten hat. Praktisch bedeutet dies, dass kein gleichwertiges, in Deutschland zugelassenes Präparat eines anderen Herstellers zur Verfügung steht. Bei vielen Erkrankungen kann ein solcher Versorgungsengpass durch Umstellung auf ein anderes, äquieffektives, in Deutschland zugelassenes Präparat, in der Onkologie auch auf ein äquieffektives

Therapieregime mit in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln, gelegentlich durch Off-Label-Use oder durch Import des Arzneimittels aus dem Ausland, gemanagt werden.

2.3 Verschlechterung der Prognose

Dass ein nicht lösbarer Lieferengpass über einen nicht vermeidbaren Versorgungsempass zu einer Verschlechterung der Prognose eines Patienten führt, muss mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln verhindert werden. Es gibt nur wenige, wissenschaftlich gut belegte Beispiele für den negativen Einfluss eines Versorgungsempasses auf die Prognose der Patienten. Diese sind allerdings dramatisch und beunruhigend, siehe Anti-Lymphozyten-Globulin und Mechlorethamin ([Kapitel 4.4.2](#)). Bei anderen Engpässen mag eine solche Verschlechterung der Prognose ebenfalls vorliegen, wurde aber mangels umfassender und qualitätsgesicherter Register nicht ausreichend dokumentiert.

3 Ursachen

Die Ursachen für Engpässe bei Arzneimitteln sind vielfältig, manchmal auch multifaktoriell. Fast alle Engpässe der letzten Jahre können einer der im Folgenden aufgeführten Ursachen zugeordnet werden.

3.1 Herstellungsprobleme

Nicht-Einhaltung von Qualitätsstandards

Das BfArM geht davon aus, dass 90 % der Lieferengpässe bei Arzneimitteln durch Qualitätsmängel in der Produktion bedingt sind. Weltweit führend in der Arzneimittelproduktion sind Indien, China und die USA. Obwohl die relevanten Standards (Good Manufacturing Practice (GMP), Good Laboratory Practice (GLP) und Good Clinical Practice (GCP)) international gelten, werden zunehmend Verstöße aus außereuropäischen Ländern bekannt. Alarmierend war die Entdeckung schwerer Unregelmäßigkeiten bei Bioäquivalenzstudien der indischen Firma GVK Biosciences im Herbst 2014, die zur vorübergehenden Suspendierung der Zulassung von 80 Arzneimitteln durch das BfArM führte [10].

In der Onkologie waren Qualitätsprobleme in der Herstellung u. a. die Ursache für die Engpässe bei Caelyx® ([Kapitel 4.1.4](#)), DepoCyte® ([Kapitel 4.1.2](#)), Daunoblastin ([Kapitel 4.1.3](#)) und bei Melphalan ([Kapitel 4.1.6](#)). Weniger dramatisch waren beispielsweise 2012 die Bildung von kristallinen Partikeln bei Carboplatin [11] oder 2014 von weißen bis gelben, proteinösen Fäden bei Abraxane® [12].

Komplexer Herstellungsprozess

Es fällt auf, dass zumindest zwei der langfristigen Ausfälle in der Onkologie mit Caelyx® und DepoCyte® bei Arzneimitteln auftraten, deren Herstellungsprozess aufgrund der Verwendung liposomaler Formulierungen und bei Caelyx® zusätzlich einer Pegylierung als komplex einzustufen sind.

Abhängigkeit von einem natürlich vorkommenden Wirkstoff

Viele der „alten“, in der Onkologie eingesetzten Arzneimittel wurden auf der Basis von Naturstoffen entwickelt. Beispiel sind ganze Substanzklassen wie Anthrazykline, Taxane oder Vincaalkaloide. Der aktuelle Engpass bei Etoposidphosphat entstand, nachdem der Himalaya-Maiapfel auf die CITES-Liste, das „Übereinkommen über den internationalen Handel mit gefährdeten Arten freilebender Tiere und Pflanzen“ (Washingtoner Artenschutzübereinkommen), aufgenommen wurde ([Kapitel 4.1.5](#)).

Abhängigkeit von einzelnen oder wenigen Wirkstoffherstellern und/oder Arzneimittelherstellern

Bei neuen Wirkstoffen, die unter Unterlagenschutz stehen, ist oft nur eine Lieferkette etabliert. Bei einigen der „alten“, in der Onkologie häufig eingesetzten Arzneimitteln ist die Situation ähnlich, wenn alle im Markt befindlichen Arzneimittel auf einem oder wenigen Wirkstoffherstellern und / oder Arzneimittelherstellern basieren.

3.2 Verteilung im globalen Markt

Bei einer Umfrage der European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) aus dem Jahr 2014 wurden 600 Krankenhausapotheker in 36 europäischen Ländern befragt [13]. Am häufigsten wurden Engpässe im Bereich von Antibiotika (57 %) und von Onkologika (55 %) berichtet. [Tabelle 1](#) macht deutlich, wie unterschiedlich die Verteilung von Engpässen allein in Europa ist.

Tabelle 1: Engpässe in Europa 2014 (European Association of Hospital Pharmacists (EAHP))

Drug	Affected countries
5 –Fluorouracil	Austria, Portugal, Serbia
Carboplatin	Belgium, Germany, the Netherlands, Denmark, Portugal, Spain, Bosnia/Herzegovina
Cisplatin	Belgium, Italy, Poland, Austria, Hungary
Doxorubicin (Liposomal)	Spain, Croatia, Norway, Switzerland
Etoposide	Poland, Malta, Portugal, Belgium
Melphalan	Greece, Spain, Belgium
Methotrexate	Italy, Slovakia, Poland
Oxaliplatin	the Netherlands, Belgium, Italy
Vincristine	Belgium, Italy, Greece, Portugal

In einer im Mai 2016 von der European Society for Medical Oncology (ESMO) organisierten Sitzung mit Vertretern europäischer Länder wurden diese Unterschiede erneut sehr deutlich. In einem Land fehlte Carboplatin, in einem anderen Methotrexat, in mehreren Dexamethason, in Deutschland Melphalan. Hintergrund sind zum Beispiel nationale Regelungen zum Marktzugang pharmazeutischer Unternehmer oder unterschiedliche Vermarktungsstrategien der Zulassungsinhaber. Der entscheidende Grund ist aber die unterschiedliche Finanzkraft der nationalen Gesundheitssysteme in Europa. Bei einem Mangel wird dasjenige Land von global agierenden pharmazeutischen Unternehmen bedient, dessen Gesundheitssystem am meisten und zuverlässig zahlt. Hier befindet sich Deutschland zurzeit in einer privilegierten Stellung.

3.3 Bedarfssteigerung

Eine Änderung der Indikation kann kurzfristig, auch bei „alten“ Substanzen, zu einer Steigerung des Bedarfs führen. In der Onkologie haben wir das bisher nur bei Capecitabin erlebt. Der Engpass bei 5-Fluorouracil (5-FU) induzierte einen Dominoeffekt, in dem das intravenös applizierte 5-FU durch das orale Capecitabin ([Kapitel 4.2.1](#)) ersetzt wurde.

3.4 Preisgestaltung

Neue Arzneimittel

Die Preisgestaltung bei neuen Arzneimitteln ist aktuell eine der größten, gesundheitspolitischen Herausforderungen in der Onkologie. Hintergrund ist die hohe Zahl neu zugelassener Onkologika, in Deutschland seit 2011 durchschnittlich etwa eine neue Zulassung pro Monat. Bei Jahrestherapiekosten zwischen 50.000 und 100.000 Euro/Patient gelangen Krankenkassen und Versicherungen an ihre finanziellen Grenzen. Die Preisgestaltung wird in den verschiedenen Staaten unterschiedlich geregelt. In den USA wird der Preis vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegt. Da die FDA oft die weltweit erste staatliche Institution ist, die ein neues Arzneimittel zulässt, hat der hohe US-Preis einen erheblichen Einfluss auf die globale Preisgestaltung.

In Deutschland wurde 2010 mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) ein neuartiges Preisregulativ installiert. Seit Anfang 2011 werden alle neu zugelassenen Arzneimittel in Deutschland einer frühen Nutzenbewertung unterzogen. Diese wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) durchgeführt und führt zu einer Festlegung des Zusatznutzens im Vergleich mit einer vom G-BA festgelegten, zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT). Das Ergebnis des AMNOG-Verfahrens ist Grundlage der Preisverhandlungen zwischen Krankenkassen und pharmazeutischem Unternehmer.

Insgesamt wurden in Deutschland bisher über 20 Arzneimittel im Rahmen des AMNOG-Verfahrens vom deutschen Markt genommen [14, 15]. Betroffen waren überdurchschnittlich häufig Präparate aus der Diabetologie und der Neurologie, bei denen die Krankenkassen aufgrund der Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ einen Preis entsprechend der Höhe der zweckmäßigen Vergleichstherapie anboten. Wenn dieser Preis weit unterhalb der Erwartungen des pharmazeutischen Unternehmers lag, wurden neue Arzneimittel vom Markt genommen, manchmal auch schon vor Beginn der Preisverhandlungen.

Die Onkologie war von Marktrücknahmen bisher selten betroffen. Im zeitlichen und kausalen Zusammenhang mit dem AMNOG-Verfahren betraf dies Bosutinib ([Kapitel 4.4.3](#)), Osimertinib ([Kapitel 4.4.5](#)), Pomalidomid (1- und 2-mg Kapseln), Regorafenib ([Kapitel 4.4.6](#)) und Sipuleucel-T ([Kapitel 4.4.7](#)). Die Marktrücknahmen von Bosutinib und Pomalidomid waren temporär.

Alte Arzneimittel

„Alte“ Arzneimittel sind für uns Präparate, die seit Jahrzehnten in Mono- oder Kombinationstherapien mit nachgewiesenem Erfolg eingesetzt werden und keinem Patentschutz mehr unterliegen. Entsprechend der Entwicklung der modernen Onkologie handelt es sich meistens um Chemotherapie im herkömmlichen Verständnis, also um Zytostatika.

Bei diesen alten Arzneimitteln sind in der Hämatologie und Onkologie auch in den letzten Jahren die Engpässe mit dem größten Schaden in der Versorgung der Patienten eingetreten. Eine wesentliche Ursache ist die Preisgestaltung.

Zu niedriger Preis

Bei einem sehr niedrigen Preis, noch gedrückt durch Rabattverträge, ist der Vertrieb in Deutschland für das pharmazeutische Unternehmen nicht mehr attraktiv. Das war der Grund für den Engpass bei 5-Fluorouracil ([Kapitel 4.1.1](#)).

Zu hoher Preis

Wenn alte Lizenzen vom bisherigen Inhaber an eine andere Firma verkauft werden, entstehen neue Monopolsituationen. Die Preisgestaltung entspricht dem Vorgehen bei neuen Arzneimitteln, aber ohne das Regulativ des AMNOG-Verfahrens. Dann bestimmen nur noch marktwirtschaftliche Mechanismen. In der Onkologie hat dieses Vorgehen bei Carmubris ([Kapitel 4.3.1](#)) innerhalb eines Tages zu einem Preisanstieg auf das Mehrfache des Vortagspreises geführt. Bei Thiotepa war die Entwicklung ähnlich ([Kapitel 4.3.2](#)).

3.5 Marktrücknahmen

Pharmazeutische Unternehmer können ihre Präparate aus ökonomischen Gründen jederzeit vom Markt nehmen, auch wenn sie nach den aktuellen Leitlinien zur Standardtherapie in der jeweiligen Indikation gehören. In den meisten Fällen sind ökonomische Gründe ausschlaggebend. Einige Beispiele sind schon bei der Preisgestaltung ([Kapitel 4.3](#)) diskutiert worden.

Ein besonders prägnantes Beispiel ist Alemtuzumab ([Kapitel 4.4.1](#)), bei dem der pharmazeutische Unternehmer einen höheren Gewinn bei Vermarktung als Arzneimittel bei Patienten mit Multipler Sklerose als bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) erwartete.

Ein weiteres Beispiel ist Sipuleucel-T ([Kapitel 4.4.7](#)). In Deutschland hatten mehrere Zentren bereits alle logistischen Voraussetzungen zur Gewinnung dendritischer Zellen mittels Leukapherese bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom etabliert, als sich der pharmazeutische Unternehmer komplett vom europäischen Markt zurückzog.

4 Beispiele aus der Hämatologie und Onkologie

4.1 Herstellungsprobleme

4.1.1 5-Fluorouracil (5-FU)

Beschreibung

5-Fluorouracil gehört zu den Zytostatika aus der Gruppe der Pyrimidin-Analoga. Es wird intravenös appliziert. Daten zur Wirksamkeit in der Tumorthherapie von Mäusen wurden bereits 1957 publiziert.

Indikationen

5-Fluorouracil ist zugelassen zur Therapie bösartiger Neubildungen. Es wird verwendet bei Patienten mit kolorektalem Karzinom, Magenkarzinom, Pankreaskarzinom, weiteren Karzinomen des Gastrointestinaltraktes (Ösophaguskarzinom, Dünndarmkarzinom, Appendixkarzinom, Analkarzinom) und des Mammakarzinoms u. a. Bei den meisten Schemata ist 5-FU Bestandteil einer Kombinationstherapie.

Engpass

2012 kam es zu einem Lieferengpass von 5-Fluorouracil. Hintergrund war der Rückzug innerhalb eines Jahres von allen Firmen, die bisher 5-FU auf dem deutschen Markt vertrieben hatten, außer der Firma Medac. U. a. die Firma Teva, die bisher ein Drittel des deutschen Bedarfs herstellte, hatte sich aus

wirtschaftlichen Gründen vom Markt zurückgezogen. Der Preis für eine Ampulle 5-FU 50 mg betrug im Jahr 2011 nur noch 3,90 Euro und war damit für die pharmazeutischen Unternehmen wirtschaftlich nicht mehr attraktiv.

Einfluss auf die Versorgung der Patienten

Der Lieferengpass wurde nicht zu einem Versorgungsengpass, weil die Firma Medac große Anstrengungen zur Erfüllung aller Bestellungen unternahm. Gleichzeitig stellten viele Onkologen die Therapie vom intravenös applizierten 5-FU auf das orale Capecitabin um, soweit für die jeweiligen Schemata Äquieffektivität nachgewiesen war. Das führte allerdings zu einem Engpass bei Capecitabin, siehe [Kapitel 4.2.1](#).

Aktueller Status

Zurzeit besteht kein Engpass.

Schlussfolgerungen und Einordnung

- Der Engpass bei 5-Fluorouracil entstand durch den Marktrückzug mehrerer pharmazeutischer Unternehmer innerhalb kurzer Zeit aufgrund der niedrigen Preise, mit Verbleib eines einzigen Anbieters im Markt.
- Aufgrund des Lieferengpasses kam es durch Umstellung des intravenös applizierten 5-FU auf das orale Capecitabin zu einer Kettenreaktion, siehe [Kapitel 4.2.1](#).

4.1.2 Cytarabin, liposomal – DepoCyte®

Hintergrund

DepoCyte® ist eine liposomale Zubereitung von Cytarabin, einem Zytostatikum aus der Gruppe der Pyrimidin-Analoga. Pharmazeutischer Unternehmer ist Mundipharma. DepoCyte® hat eine längere Halbwertszeit als die üblichen, nicht-liposomalen Zubereitungen von Cytarabin. Dadurch muss die intrathekale Therapie nur alle 14 Tage durchgeführt werden. DepoCyte® wird nur von einem Anbieter auf dem deutschen Markt vertrieben.

Indikationen

DepoCyte® ist von der EMA für die intrathekale Therapie der Meningeosis lymphomatosa zugelassen.

Engpass

Am 24. August 2012 informierte die EMA die Öffentlichkeit über eine Reihe von Vorsichtsmaßnahmen zum Umgang mit DepoCyte® [16]. Hintergrund war eine Inspektion beim weltweit einzigen Herstellungsbetrieb, Pacira Pharmaceuticals Inc. in San Diego, CA, USA. Dabei hatten sich Mängel gezeigt, die Einfluss auf die Sterilität des Produktes haben könnten. Allerdings wurde keine mikrobielle Kontamination nachgewiesen. Bis zur Beseitigung aller Mängel wurden keine Chargen freigegeben.

Nach einer erneuten, befriedigenden Inspektion war ab 1. August 2013 die Lieferfähigkeit wieder hergestellt.

Einfluss auf die Versorgung der Patienten

Alternativ musste die intrathekale Therapie der Meningeosis lymphomatosa mit anderen Cytarabin-Präparationen oder anderen Arzneimitteln durchgeführt werden. Diese Therapie ist äquieffektiv, für Patienten durch die häufigeren intrathekalen Injektionen jedoch deutlich belastender.

Aktueller Status

Im Januar 2017 wurde vom Pacira Limited / Mundipharma GmbH ein erneuter Engpass bei DepoCyte® mit Notwendigkeit einer Kontingentierung gemeldet.

Schlussfolgerungen und Einordnung

- Der Engpass bei DepoCyte® entstand durch Probleme bei dem weltweit einzigen Herstellungsbetrieb.
- Erschwerend kam hinzu, dass der Herstellungsprozess des liposomalen Cytarabin komplex ist.

4.1.3 Daunoblastin

Hintergrund

Daunoblastin (Daunorubicin) ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Anthrazykline. In den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts isoliert, wurde seine klinische Wirksamkeit in den 60er Jahren bei Kindern und Erwachsenen mit akuter Leukämie und bei Lymphompatienten entdeckt. Daunoblastin wird nur von einem Anbieter auf dem deutschen Markt vertrieben.

Indikationen

Daunoblastin ist zugelassen bei Kindern und Erwachsenen zur Behandlung der akuten lymphoblastischen bzw. lymphatischen Leukämie (ALL) und der akuten myeloischen Leukämie (AML).

Engpass

Die Firma Pfizer kündigte im September 2012 einen vorübergehenden Lieferengpass bei Daunoblastin® an.

Einfluss auf die Versorgung der Patienten

Ein Versorgungsengpass konnte durch Nutzung von Daunoblastin-Vorräten in den Apotheken vermieden werden.

Aktueller Status

Zurzeit besteht kein Enpass.

Schlussfolgerungen

- Der Engpass bei Daunoblastin zeigt, dass aus dem Lieferengpass eines „alten“, unverzichtbaren Zytostatikums schnell ein kritischer Versorgungsengpass mit Verschlechterung der Prognose von Leukämiepatienten werden kann.

4.1.4 Doxorubicin, pegyliert und liposomal – Caelyx®, Doxil®

Hintergrund

Caelyx® (anderer Handelsname Doxil®) ist eine polyethylenglykosierte (pegylierte), liposomale Zubereitung von Doxorubin. Pharmazeutischer Unternehmer ist Johnson & Johnson / Janssen Cilag. Caelyx® ist mit einer geringeren Kardiotoxizität als nicht-modifiziertes Doxorubicin belastet. Caelyx® wird nur von einem Anbieter auf dem deutschen Markt vertrieben.

Indikationen

Caelyx® ist von der EMA zugelassen für Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom und Herzproblemen, fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Vorbehandlung mit Platin-haltiger Chemotherapie, Kaposi-Sarkom bei Patienten mit AIDS und ausgedehntem Sarkom der Haut, der Schleimhäute oder innerer Organe sowie mit multiplem Myelom nach mindestens einer Vortherapie, nach autologer Stammzelltransplantation oder bei Kontraindikationen gegen eine autologe Stammzelltransplantation. Caelyx® wird als Mono- und als Kombinationstherapie eingesetzt.

Engpass

Caelyx® / Doxil® wurde seit den 90er Jahren im Auftrag von Johnson & Johnson / Janssen Cilag in den Ben Venue Laboratories, Bedford, Ohio, USA, hergestellt. Die Ben Venue Laboratories gehören zu Boehringer Ingelheim. Der Herstellungsprozess von Caelyx®/Doxil® ist komplex. Ben Venue Laboratories stellte nicht nur das pegylierte und liposomale Doxorubicin her, sondern verschiedene Injektionslösungen, u. a. auch Doxycyclin, Famotidin, Indomethacin und Methotrexat. 2011 wurden Verunreinigungen mit Äthylenglykol und Feinpartikeln in unterschiedlichen Präparationen beobachtet, dazu kamen Zweifel an der Sterilität. Bei Inspektion vor Ort stellten die US-amerikanischen Behörden technische Probleme an den Produktionsmaschinen aufgrund unzureichender Wartung und Reinigung fest. Sie ordneten die Schließung der Produktionsstätte für zunächst neun Monate an.

Im September 2011 informierte die EMA die Öffentlichkeit über einen drohenden Engpass bei Caelyx®. In Deutschland wurde das web-basierte Caelyx®-Managed-Access-Programm installiert. Es sah vor, dass eine bereits begonnene Caelyx®-Therapie fortgesetzt werden sollte, während für neu eingeleitete Therapien Alternativen empfohlen wurden. Erst im April 2013 konnte die EMA die Öffentlichkeit informieren, dass der Engpass behoben war.

Einfluss auf die Versorgung der Patienten

Über fast zwei Jahre stand Caelyx® weltweit nicht oder nur in sehr eingeschränktem Maße zur Verfügung. Besonders betroffen waren Patientinnen mit rezidiertem/refraktärem Ovarialkarzinom, für die es keine gleichwertigen Behandlungsalternativen gab.

Aktueller Status

Caelyx® steht uneingeschränkt zur Verfügung. Boehringer Ingelheim schloss die Ben Venue Laboratories Ende 2013. Caelyx® / Doxil® wird jetzt in einem anderen Betrieb hergestellt.

Schlussfolgerungen und Einordnung

- Der Engpass bei Caelyx® entstand durch Probleme bei dem weltweit einzigen Herstellungsbetrieb.
- Erschwerend kam hinzu, dass der Herstellungsprozess des pegylierten, liposomalen Doxorubicin komplex ist.

4.1.5 Etoposidphosphat – Etopophos®, Vepesid K®

Beschreibung

Etoposidphosphat ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Topoisomerase-Inhibitoren. Die Grundsubstanz, ein Podophyllotoxin, wird aus dem Himalaya-Maiapfel gewonnen. Etoposid wurde erstmals 1966 synthetisiert, seit 1971 in klinischen Studien getestet und 1983 von der FDA zur Behandlung von Patienten mit Hodenkarzinom zugelassen. Im Unterschied zu anderen Etoposid-haltigen Präparaten enthalten Etopophos® und Vepesid K® kein Äthanol als Lösungsmittel. Pharmazeutischer Unternehmer ist Bristol Myers Squibb (BMS). Etopophos® wird nur von einem Anbieter auf dem deutschen Markt vertrieben.

Indikationen und Zulassung

Etoposidphosphat wird verwendet bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom, Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom, akuter myeloischer Leukämie bei Kindern und Erwachsenen, Hodenkarzinom, Ovarialkarzinom, Sarkom u. a. Bei den meisten Schemata ist Etoposid Bestandteil einer Kombinationstherapie.

Engpass

Am 20. Mai 2016 hat BMS bekanntgegeben, dass es für die Etoposid-haltigen Arzneimittel Etopophos® und Vepesid K® voraussichtlich ab dem 20. August 2016 über ein Jahr zu einer Lieferunterbrechung kommen wird. Hintergrund ist die Aufnahme des Himalaya-Maiapfels auf die CITES-Liste. Damit steht die Grundsubstanz der Produktion von Etopophos® und Vepesid K® nicht mehr im bisherigen Maße zur Verfügung.

Einfluss auf die Versorgung der Patienten

Etoposid wird als Einzelmedikation oder in Kombination mit anderen Substanzen im Rahmen der Chemotherapie verschiedener Malignome eingesetzt, z. B. bei der Therapie von Keimzelltumoren des Hodens, vom kleinzelligen Lungenkarzinom, von Hodgkin-Lymphomen und hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen sowie vom Chorionkarzinom der Frau. Eine essentielle Rolle spielt die Substanz in der Hochdosis-Chemotherapie mit autologem Stammzellersatz und in verschiedenen Protokollen in der pädiatrischen Onkologie. In vielen dieser Indikationen handelt es sich um kurative Therapieansätze.

Die Applikation von Etoposid ist sowohl durch die in Alkohol gelöste Zubereitung als auch in Form des alkoholfreien Etoposid-Phosphats möglich. Über Generikahersteller ist alkohollösliches Etoposid gegenwärtig verfügbar, allerdings ist dieses v. a. für Hochdosis-Therapieprotokolle und in der pädiatrischen Onkologie wenig geeignet. In der pädiatrischen Onkologie ist nur das Etoposid-Phosphat formal zugelassen. Daher hat BMS eine patientenbezogene Kontingentierung der Abgabe von Etopophos® vorgenommen.

Die diesbezüglichen Empfehlungen wurden gemeinsam mit DGHO, GPOH und ADKA entwickelt [17]. Sie sehen vor, den Einsatz von Etopophos® auf die Hochdosis-Chemotherapie mit $>200 \text{ mg/m}^2$ bzw. $\geq 40 \text{ mg/kg}$ Etoposid pro Gabe und auf Kinder unter vier Jahren zu begrenzen. Bei Kindern bis sechs Jahren sollte im Einzelfall überlegt werden. Alle anderen Patienten sollten das alkohollösliche Etoposid erhalten.

Aktueller Status

Es ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht absehbar, ob die Versorgung der Patienten langfristig gefährdet wird. Nach den bisherigen Erfahrungen ist die Versorgung der Patienten nicht beeinträchtigt.

Schlussfolgerungen

- Der Engpass bei Etopophos®/Vepesid K® ist durch die Abhängigkeit von einem natürlich vorkommenden Grundstoff entstanden.
- Die frühzeitige Kontaktaufnahme des pharmazeutischen Unternehmers mit den betroffenen Fachgesellschaften hat zur rechtzeitigen Erarbeitung gemeinsamer Empfehlungen zum Umgang mit den begrenzten Ressourcen geführt.

4.1.6 Melphalan

Beschreibung

Melphalan ist ein Phenylalanin-Derivat des Stickstoff-Lost. Es gehört zu den Zytostatika aus der Gruppe der Alkylantien. Bereits 1958 wurde seine besondere Wirksamkeit bei Patienten mit Multiplem Myelom nachgewiesen. Melphalan wird nur von einem Anbieter auf dem deutschen Markt vertrieben.

Indikationen

Melphalan ist zugelassen zur Therapie bösartiger Neubildungen. Es wird verwendet bei Patienten mit Multiplem Myelom, Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom, Sarkomen u. a. Melphalan wird als Mono- und als Kombinationstherapie eingesetzt.

Engpass

Melphalan war in den letzten Jahren wiederholt nicht lieferbar. Im Juli 2015 kam es zu einem erneuten Lieferengpass bei Melphalan [18]. Die Ursache lag in der fehlenden Freigabe einer Charge beim einzigen europäischen Hersteller in San Polo di Torriale, nahe Parma in Italien, aufgrund eines GMP-Mangels. Die Anlage gehört GlaxoSmithKline. Vertrieben wird Melphalan in Deutschland von Aspen Pharmacare, einem südafrikanischen Unternehmen. Nach erneuter Verfügbarkeit von Melphalan ab dem 31. August 2015 wurden einige große Bestellungen aufgegeben, so dass es Anfang September erneut zu einem Lieferengpass kam. Aspen Germany legte fest, dass Lieferungen von Melphalan nur nach persönlichem Kontakt mit einem ärztlichen Mitarbeiter der Firma erfolgen konnten. Damit sollte sichergestellt werden, dass der akute Bedarf gedeckt, aber keine Bevorratung unterstützt wurde. Aspen bat darum, planbare Therapien auf Anfang Oktober 2015 zu verschieben.

Ein erneutes „Rezidiv“ trat im Dezember 2015 auf. Formale Erklärung von Aspen waren „Unstimmigkeiten in der Dokumentation von Messwerten im Produktionsbereich“. Dieser Engpass dauerte etwa fünf Wochen.

Im April 2016 informierte Aspen die DGHO, dass erneut ein Lieferengpass bei Melphalan besteht [19]. Die Ursachen lagen wieder bei dem italienischen Hersteller. Dort waren behördliche Auflagen bei der Qualitätskontrolle nicht erfüllt worden, was zur Nicht-Freigabe der aktuellen Charge führte. Aspen führte eine Kontingentierung ein, auch um eine zusätzliche Schieflage durch Hamsterkäufe einzelner Apotheken zu verhindern. Am 24. Mai 2016 war dieser Engpass beseitigt.

Einfluss auf die Versorgung der Patienten

Die konkreten Auswirkungen machte eine Umfrage der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e. V. (DAG-KBT) deutlich. Nahezu alle 36 Transplantationszentren, die auf die Umfrage der DAG-KBT geantwortet haben, gaben Schwierigkeiten bei der Beschaffung von Melphalan an. Bei 15 Patienten mussten die Konditionsschemata für die autologe Stammzelltransplantation geändert, bei 48 Patienten die Transplantation verschoben werden. In keinem der Fälle lag eine medizinische Indikation vor. Alleiniger Grund war die fehlende Verfügbarkeit von Melphalan.

Aktueller Status

Melphalan steht uneingeschränkt zur Verfügung.

Schlussfolgerungen

- Der Engpass bei Melphalan entstand durch die nationale Abhängigkeit von einem einzigen Vertreiber und einem einzigen europäischen Herstellungsbetrieb.
- Erschwerend kam hinzu, dass der Herstellungsprozess von Melphalan aufgrund der Ableitung von dem auch als Kampfstoff eingesetzten Stickstoff-Lost (Senfgas) besonderer Genehmigungen bedarf.

4.1.7 Vinorelbin

Hintergrund

Vinorelbin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Vincaalkaloide. Als erstes Onkologikum aus dieser Substanzklasse wurde Vincristin 1961 isoliert, es folgten Vinblastin und Vindesin. Vinorelbin wird seit Beginn der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts synthetisiert und klinisch von Pierre Fabre zur Zulassung gebracht. Vinorelbin kann intravenös oder oral appliziert werden.

Indikationen

Vinorelbin wird verwendet bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), Mammakarzinom u. a. Bei den meisten Schemata ist Vinorelbin Bestandteil einer Kombinationstherapie.

Engpass

Seit dem Juni 2012 bestand seitens Pierre Fabre ein Lieferengpass bei der intravenösen Form von Vinorelbin (Navelbin®). Durch den vermehrten Bedarf kam es auch bei Generika-Herstellern zu Engpässen, die bis in den Oktober 2012 andauerten.

Einfluss auf die Versorgung der Patienten

Alternativ musste die intravenöse Therapie auf die teurere, orale Therapie umgestellt werden.

Aktueller Status

Vinorelbin steht uneingeschränkt zur Verfügung. Allerdings gab es im Sommer 2016 einen Lieferengpass bei Vincristin, einem anderen Vincaalkaloid.

Schlussfolgerungen und Einordnung

- Der Engpass bei der intravenösen Zubereitung von Vinorelbin zwang zu einer Umstellung auf die teurere, orale Therapie.

4.2 Bedarfssteigerung

4.2.1 Capecitabin – Xeloda®

Beschreibung

Capecitabin gehört zu den Zytostatika aus der Gruppe der Pyrimidin-Analoga. Es ist ein Prodrug und wird nach der oralen Aufnahme enzymatisch zum wirksamen 5-Fluorouracil umgewandelt. Daten zur Wirksamkeit in der Tumorthherapie von Mäusen wurden bereits 1957 publiziert. Zum Zeitpunkt der Bedarfssteigerung wurde Capecitabin nur von einem Anbieter auf dem deutschen Markt vertrieben.

Indikationen und Zulassung

Capecitabin wird verwendet bei Patienten mit kolorektalem Karzinom, Magenkarzinom, Mammakarzinom u. a. Bei den meisten Schemata ist Capecitabin Bestandteil einer Kombinationstherapie, auch mit Bestrahlung.

Engpass

Von Ende Februar 2013 bis Mitte 2013 kam es zu einem Lieferengpass bei den 500mg-Kapseln von Xeloda® [20]. Hintergrund war der gesteigerte Bedarf durch die Erweiterung der Indikationen durch die Zulassungsbehörden, und der Lieferengpass bei 5-FU, siehe [Kapitel 4.1.1](#).

Einfluss auf die Versorgung der Patienten

Soweit für uns erkennbar, kam es nicht zu einem Versorgungsengpass. Allerdings musste einem Teil der Patienten die tägliche Capecitabin-Dosis in 150mg- statt in 500mg-Kapseln gegeben werden. Bei Gesamtdosierungen von 4.000-5.000 mg pro Tag bedeutet dies die Einnahme von bis zu 30 Kapseln/Tag.

Aktueller Status

Capecitabin steht uneingeschränkt zur Verfügung.

Schlussfolgerungen

- Der Engpass bei Capecitabin entstand durch den kurzfristig gestiegenen Bedarf durch Erweiterung der Indikationen und als Kettenreaktion durch den Engpass bei 5-FU.
- Inzwischen sind zahlreiche Generika verfügbar.

4.3 Preisgestaltung

4.3.1 Carmustin (BCNU)

Beschreibung

Carmustin (Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea (BCNU)) ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylantien. Es wird seit mehr als 40 Jahren in der Onkologie eingesetzt.

Indikationen und Zulassung

Carmustin wird unter dem Handelsname Carmubris® bei Patienten mit malignen Hirntumoren, multiplem Myelom, malignen Lymphomen, Malignomen des Gastrointestinaltraktes u. a. verwendet. Carmustin ist fester und unersetzbarer Bestandteil der Konditionierung vor allogener und autologer Blutstammzelltransplantation bei Kindern und Erwachsenen mit aggressiven Lymphomen. Es wird als Mono- und als Kombinationstherapie eingesetzt.

Engpass

Im Jahr 2013 wurde die Lizenz für Camubris® von Bristol Myers Squibbs an eine indische Firma verkauft. Diese ist jetzt der weltweit einzige Hersteller. Im Februar 2014 wurde Carmustin in Deutschland vom Markt genommen. Seitdem wird es über eine englische Vertriebsfirma importiert. Am 2. Januar 2015 stieg der Preis ohne Vorankündigung auf mehr als das Dreifache, von etwa 300 auf über 900 Euro je Ampulle.

Einfluss auf die Versorgung der Patienten

Für Transplantationszentren bedeutete die unerwartete und unangekündigte Preiserhöhung eine finanzielle Mehrbelastung von bis zu 300.000 Euro / Jahr und mehr. Da Arzneimittelbudgets von Kliniken und Abteilungen im Vorfeld verhandelt werden, erfordert eine derartige Mehrbelastung die kurzfristige Umschichtung finanzieller Mittel aus der Versorgung anderer Patienten.

Aktueller Status

Carmustin muss aus dem Ausland importiert werden. Es steht zu dem hohen Preis uneingeschränkt zur Verfügung.

Schlussfolgerungen

- Der Engpass bei Carmustin entstand durch die Marktrücknahme in Deutschland und eine unangekündigte, dramatische Preissteigerung. Die finanzielle Mehrbelastung betraf vor allem Krankenhäuser mit Transplantationseinheiten.
- Bei „Alt“-Medikamenten kann die Abhängigkeit von einem weltweit einzigen Hersteller zu hohen Kosten führen.
- Eine solche kurzfristige, finanzielle Belastung ist durch die Vergütungen und die Systematik des DRG-Systems nicht aufzufangen.

4.3.2 Thiotepa – Tepadina®

Beschreibung

Thiotepa ist eine organische Phosphorverbindung und gehört zur Gruppe der Alkylantien. Es wurde Anfang der 50er Jahre des 20. Jahrhunderts in den USA entwickelt.

Indikationen und Zulassung

Thiotepa wird verwendet in der Konditionierung vor hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei malignen hämatologischen Erkrankungen (einschließlich Leukämie) und hereditären Anämien (einschließlich Thalassämie oder Sichelzellkrankheiten) und bei der Hochdosistherapie im Rahmen der Behandlung solider Tumoren, wenn eine Stammzelltransplantation erforderlich ist. Thiotepa hat einen Orphan-Drug-Status.

Engpass

Die Kosten für Thiotepa sind in den letzten Jahren erheblich gestiegen, nicht nur in Deutschland [21]. Thiotepa ist fester Bestandteil von Konditionierungsschemata vor autologer und allogener Stammzelltransplantation. Es wird bei der Transplantation in sehr unterschiedlichen Dosen eingesetzt, abhängig vom Therapieschema und der Körpergröße und Gewicht des Patienten. Dabei ergeben sich Kosten für Thiotepa von bis zu 15.000 Euro je Fall.

Einfluss auf die Versorgung der Patienten

Für Transplantationszentren bedeutet die Preiserhöhung eine finanzielle Mehrbelastung, die bisher nicht in den DRG-Erlösen abgebildet wird.

Aktueller Status

Thiotepa steht zu dem hohen Preis uneingeschränkt zur Verfügung.

Schlussfolgerungen

- Bei „Alt“-Medikamenten kann die Abhängigkeit von einem europaweit einzigen Hersteller zu hohen Kosten führen.

4.4 Marktrücknahmen

4.4.1 Alemtuzumab – MabCampath®, Lemtrada®

Beschreibung

Alemtuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen das CD52 Antigen auf Lymphozyten und Monozyten. Die Bindung des Antikörpers induziert die Zerstörung der Zellen. Alemtuzumab ist eine Weiterentwicklung von CAMPATH-1. Die ersten Nachweise auf eine klinische Wirksamkeit von CAMPATH-1 reichen zurück bis in das Jahr 1983.

Indikationen und Zulassung

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Alemtuzumab ist wirksam in der Erst- und der Zweitlinientherapie von Patienten mit CLL. Unter dem Handelsnamen MabCampath® wurde Alemtuzumab bereits im Jahr 2001 von der EMA für die Therapie der CLL zugelassen. Besonders beeindruckend sind die Ergebnisse bei Patienten mit Inaktivierung von p53 durch eine Deletion 17p13 oder Mutationen. Diese genetische Veränderung ist mit einer schlechten Prognose assoziiert. Aufgrund überzeugender Daten der deutschen und internationaler Studiengruppen hatte sich die DGHO Ende 2011 entschieden, Alemtuzumab erstmals für die Erstlinientherapie dieser Patienten und weiterhin für die Zweitlinientherapie auch anderer CLL-Patienten zu empfehlen. Alemtuzumab wird als Mono- und in Kombinationstherapien eingesetzt. Nebenwirkungen der Alemtuzumab-Monotherapie im CTCAE Grad 3/4 sind Fieber (8 %), Reaktivierung von CMV (4 %), symptomatische CMV-Infektionen (4 %) und Schüttelfrost (3 %). Initial treten vermehrt Unverträglichkeitsreaktionen mit Urticaria, auch Hypotonie und kardialen Komplikationen auf.

Das Behandlungsschema sieht eine eskalierende Therapie in der ersten Woche bis auf 30 mg vor. In dieser Dosierung wird die Behandlung dreimal wöchentlich für bis zu 12 Wochen fortgesetzt. Die verabreichte Gesamtdosis von Alemtuzumab in einem vollständigen Zyklus liegt bei über 1000 mg. Alemtuzumab wird intravenös oder subkutan appliziert.

Multiple Sklerose (MS)

Die ersten Beobachtungen zur Wirksamkeit von Alemtuzumab bei MS-Patienten stammen aus dem Jahr 1991. Im Dezember 2002 startete CAMMS223, eine randomisierte Phase-II-Studie bei bisher unbehandelten MS-Patienten. In einem 1:1:1-Design wurden zwei verschiedene Dosierungen von Alemtuzumab (12 und 24 mg) mit Interferon-beta 1a verglichen. Unter Alemtuzumab wurde eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptomatik und der bildgebenden Veränderungen im Cerebrum erreicht. Diese Daten wurden erstmals 2008 publiziert, dann in Folgebeobachtungen bestätigt. Die wirksame Dosis von Alemtuzumab beträgt 12 mg, appliziert über fünf aufeinanderfolgende Tage. Diese Therapie wurde in den beiden darauffolgenden Jahren wiederholt, dann über insgesamt drei Tage. Die verabreichte Gesamtdosis von Alemtuzumab liegt im ersten Jahr bei 60 mg, in den Folgejahren bei 36 mg.

Engpass

Am 15. August 2012 hat die EMA die Öffentlichkeit informiert, dass Genzyme die Marktzulassung von MabCampath® zurückgegeben hat. Die Rücknahme der Zulassung erfolgte aus kommerziellen Gründen [22]. Ziel von Genzyme, zwischenzeitlich von Sanofi Aventis übernommen, war es, für die deutlich niedrigere Dosierung bei Multipler Sklerose einen höheren Verkaufspreis pro Milligramm Alemtuzumab zu erzielen. Diese Strategie war Teil des Übernahmevertrags von Genzyme. Bei der Übernahme Anfang 2011 hatte Sanofi Aventis den Aktionären ein „tradable contingent value right (CVR)“ auf den Erfolg von Lemtrada® zugestanden. Das sind Zahlungen, die an den wirtschaftlichen Erfolg von Lemtrada® geknüpft sind. Die EMA hat Alemtuzumab für MS-Patienten am 25. September 2013 unter dem Handelsnamen Lemtrada® zugelassen.

Der Preis für Lemtrada® liegt deutlich höher als der von MabCampath®. Bei MabCampath® kosteten 3 mal 30 mg knapp 1.900 Euro. Bei Lemtrada® kosten 12 mg jetzt knapp 11.000 Euro [23]. Der Preis von Alemtuzumab hat sich durch den Wechsel der Indikationen um fast das 50fache erhöht: von etwa 20 Euro pro mg bei der CLL auf etwa 1.000 Euro pro mg bei MS.

Einfluss auf die Versorgung der Patienten

Sanofi Aventis hat über die englische Firma Clinigen den kostenlosen Import von MabCampath® aus den USA organisiert. Die Bestellung ist mit einem erhöhten bürokratischen Aufwand für den verschreibenden Arzt verbunden, verläuft aber reibungslos. Die Lieferung erfolgt etwa innerhalb einer Woche.

Durch die Marktrücknahme von MabCampath® wurde die Versorgung der CLL-Patienten verschlechtert. Der bürokratische Aufwand für die Verordnung und die Beschaffung des Arzneimittels stieg, gleichzeitig fehlte den Patienten die Sicherheit und Überwachung eines zugelassenen Medikamentes. Beim jetzigen Umgang mit Alemtuzumab für CLL sind Patienten und Ärzte auf das Wohlwollen des pharmazeutischen Unternehmers angewiesen. Das kostenlose Programm kann jederzeit gestoppt werden. Bei der Verordnung eines nicht zugelassenen Arzneimittels obliegt dem Arzt eine weiter erhöhte Aufklärungs-, Dokumentations- und Begründungspflicht gegenüber dem Patienten über die gewählte Therapie, alternative Arzneimitteltherapien, Erfolgsaussichten und etwaig unbekannte Nebenwirkungen.

Aktueller Status

Der Bedarf an Alemtuzumab ist in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen. Hauptgrund ist die Entwicklung und Zulassung anderer hoch wirksamer und gezielter Arzneimittel für die CLL, insbesondere Ibrutinib, Idelalisib und Venetoclax. In den aktuellen Empfehlungen der DGHO wird Alemtuzumab nicht mehr in der Erst- und Zweitlinientherapie der CLL empfohlen [24]. Alemtuzumab hat weiterhin einen Stellenwert bei der allogenen Stammzelltransplantation zur Reduktion der GvHD, auch in der Pädiatrie.

Schlussfolgerungen

- Der Engpass entstand, weil es keine längerfristige Verpflichtung pharmazeutischer Unternehmer zur Aufrechterhaltung der Lieferfähigkeit von Arzneimitteln in der Zulassungsindikation gibt.
- Der Rückzug der Marktzulassung seitens des pharmazeutischen Unternehmers hätte vermieden werden können, wenn es indikationsbezogene Preise für Arzneimittel gäbe.

4.4.2 Anti-Lymphozyten-Globulin (ALG) – Lymphoglobulin®

Beschreibung

Anti-Lymphozyten-Globulin (ALG) oder Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) sind polyklonale Immunglobulin-Präparationen, die aus Tieren nach vorheriger Immunisierung mit menschlichen T-Zellen gewonnen werden. Sie wurden seit den 60er Jahren zur Verhinderung akuter Abstoßungsreaktionen im Rahmen der Organtransplantation entwickelt. Lymphoglobulin® ist ein Immuns serum vom Pferd, andere Präparationen stammen von Kaninchen. Pharmazeutischer Unternehmer ist die Firma Genzyme.

Indikationen und Zulassung

Lymphoglobulin® wird verwendet zur Prophylaxe und Therapie von Abstoßungsreaktionen bei Nierentransplantation, zur Prophylaxe und Therapie von Abstoßungsreaktion bei Herz-, Leber-, Pankreas- und allogener Stammzelltransplantation und bei Patienten mit Aplastischer Anämie.

Engpass

2007 nahm Genzyme Lymphoglobulin® vom europäischen Markt.

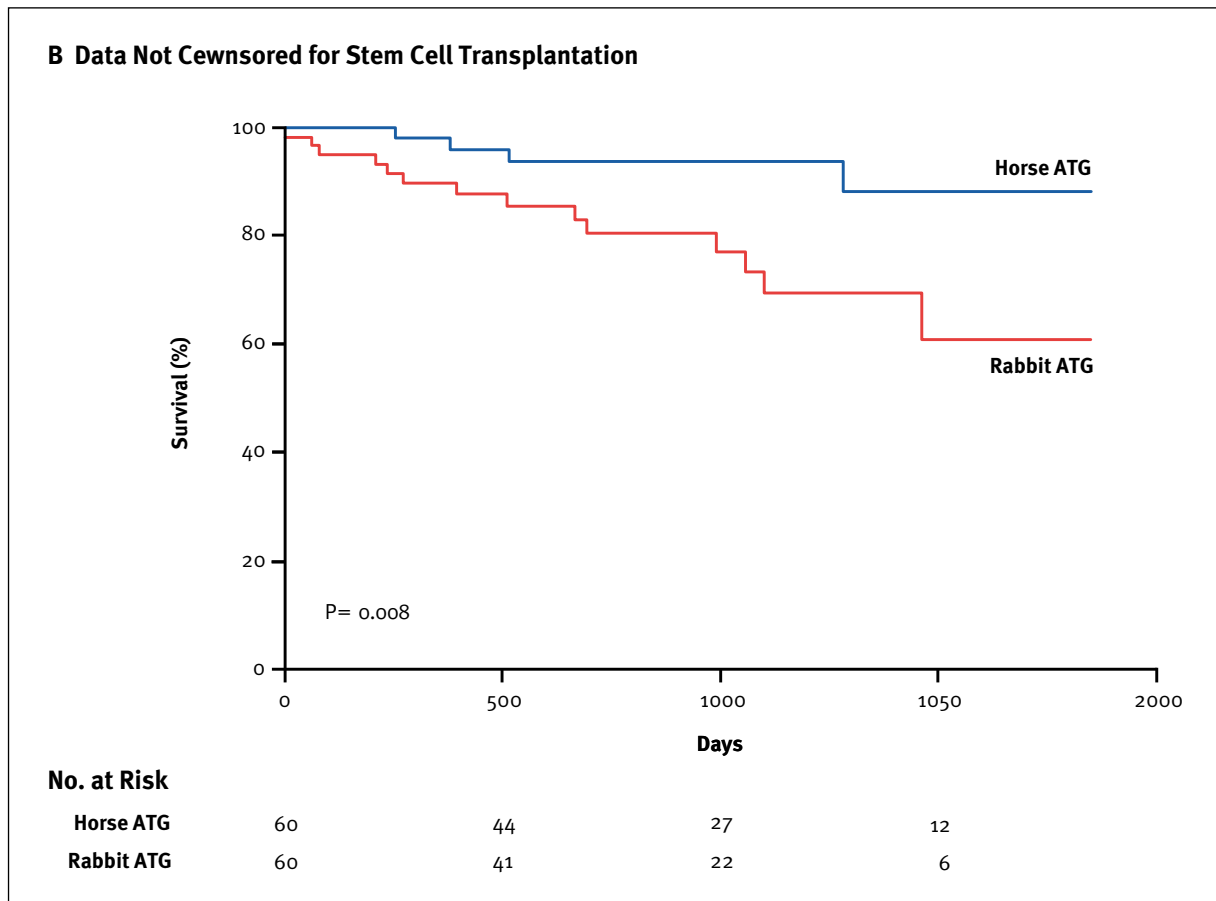
Einfluss auf die Versorgung der Patienten

Seit der Marktrücknahme von Lymphoglobulin® wurde entweder Anti-Lymphozyten-Globulin vom Kaninchen verwandt oder ein in Deutschland nicht zugelassenes Pferde-Serum aus dem Ausland importiert.

Die Standardtherapie der aplastischen Anämie besteht in der Kombination von ATG, Ciclosporin und Corticosteroiden [25]. Diese Kombinationstherapie ist in der Ansprechrate und dem Therapieversagensfreien Überleben anderen Therapieformen überlegen. Darüber hinaus gab es bereits 2007 Hinweise, dass die Ergebnisse der Behandlung von Patienten mit aplastischer Anämie schlechter bei Verwendung von Kaninchen- als von Pferde-Serum waren [25].

Eine 2011 publizierte randomisierte Studie zeigte im Vergleich von Kaninchen-ATG (Thymoglobulin®) und Pferde-ATG (ATGAM®), dass die Ansprechrate und das Gesamtüberleben mit Pferde-ATG signifikant besser ist als mit Kaninchen-ATG [26], siehe [Abbildung 3](#).

Abbildung 3: Gesamtüberleben nach Therapie mit Pferde- versus Kaninchen-ATG bei schwerer erworbener aplastischer Anämie [26]



Die Gesamtüberlebensrate nach fünf Jahren war mit 85 % nach Pferde-ATG signifikant besser als nach Kaninchen-ATG basierter Therapie (55 %).

Aktueller Status

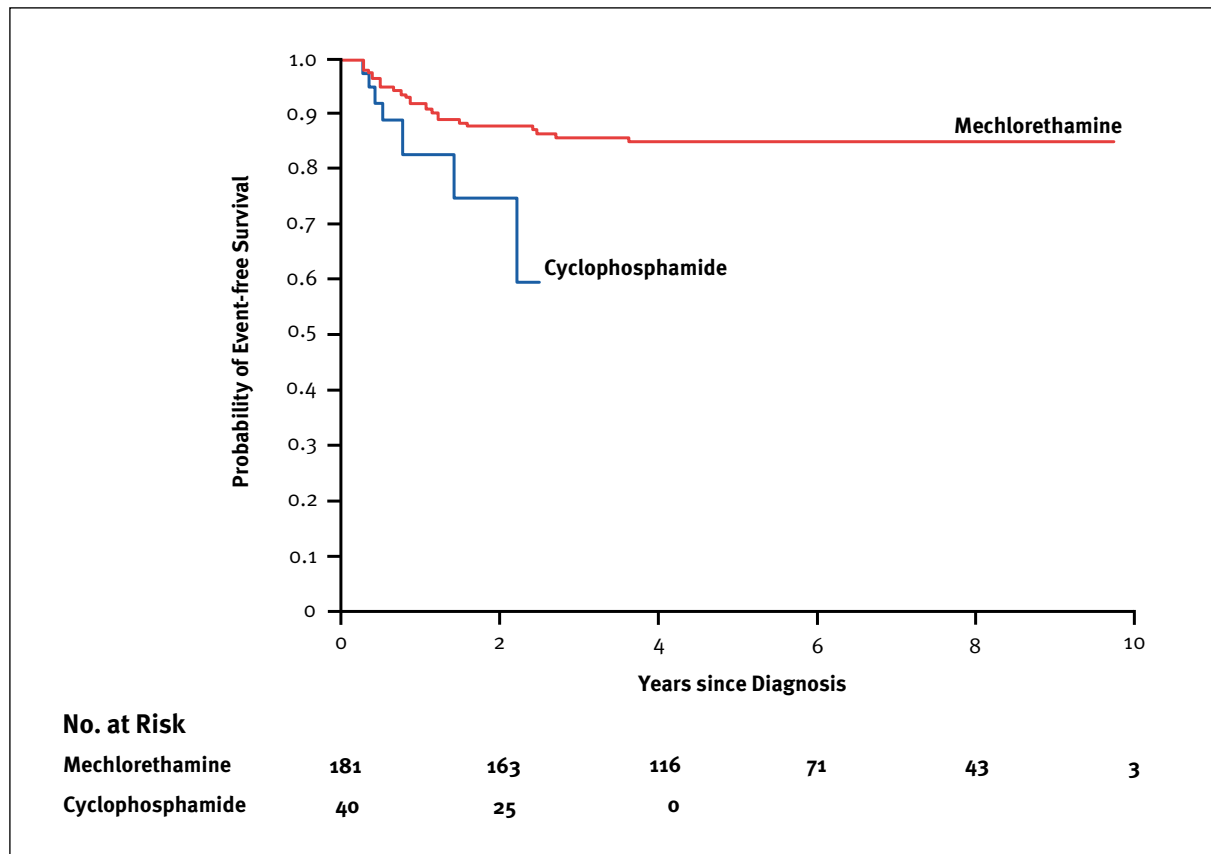
Ein ALG- oder ATG-Serum vom Pferde ist in Deutschland nicht zugelassen. Entsprechende Präparate müssen aus dem Ausland importiert werden.

Schlussfolgerungen und Diskussion

- Die Marktrücknahme von Lymphoglobulin® und die Nicht-Verfügbarkeit von Pferde-ALG/ATG hat die Prognose von Patienten mit schwerer aplastischer Anämie signifikant verschlechtert.

Ein ähnliches Beispiel liegt aus den USA vor. Aufgrund der Nichtverfügbarkeit von Mechlorethamin wurde ersatzweise Cyclophosphamid in Kombinationsregimen zur Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin-Lymphom eingesetzt. Das führte zu einer signifikanten Verschlechterung der Überlebensrate, siehe [Abbildung 4](#) [27].

Abbildung 4: Gesamtüberleben nach Therapie mit Cyclophosphamid statt Mechlorethamin bei Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin-Lymphom [27]



4.4.3 Bosutinib – Bosulif®

Hintergrund

Bosutinib ist ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor. Er hemmt sowohl ABL- als auch SRC-Kinasen und hat *in vitro* eine höhere inhibitorische Wirksamkeit gegenüber BCR/ABL als Imatinib. Pharmazeutischer Unternehmer ist Pfizer Pharma GmbH. Bosulif® hat einen Orphan-Drug-Status.

Indikationen

Bosutinib wird verwendet bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) nach Vortherapie mit mindestens einem anderen Tyrosinkinase-Inhibitor, und wenn die Behandlung mit Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht angemessen ist.

Engpass

Am 15. November 2013 wurde Bosutinib durch Pfizer vom deutschen Markt genommen. Vorhergegangen war eine frühe Nutzenbewertung nach dem AMNOG. Am 17. Oktober 2013 wurde „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ festgelegt, befristet auf fünf Jahre. Pfizer sah nach dem ersten Termin der Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband keine Aussicht auf einen, für die Firma akzeptablen Erstattungsbetrag und nahm das Präparat vom Markt. Nach erneuten Preisverhandlungen wurde Bosutinib am 1. Februar 2014 von Pfizer wieder in Deutschland auf den Markt gebracht.

Einfluss auf die Versorgung der Patienten

Durch die nur kurze Dauer der Nicht-Verfügbarkeit von Bosutinib war der Einfluss des Engpasses auf die Versorgung der Patienten gering.

Aktueller Status

Bosutinib ist inzwischen einer von fünf zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren für die Behandlung von CML-Patienten. Bosutinib ist uneingeschränkt verfügbar.

Schlussfolgerungen

- Die Marktrücknahme steht im Zusammenhang mit der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG.
- Retrospektiv muss die Marktrücknahme von Bosutinib als verhandlungstaktische Maßnahme seitens des pharmazeutischen Unternehmers eingestuft werden.

4.4.4 Gefitinib – Iressa®

Beschreibung

Gefitinib ist ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor. Ab 1999 wurde seine Wirksamkeit vor allem bei Patienten mit metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) untersucht. Pharmazeutischer Unternehmer ist AstraZeneca.

Indikationen und Zulassung

Gefitinib wird verwendet bei Patienten mit NSCLC mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation.

Engpass

AstraZeneca hatte 2004 den Antrag auf Zulassung von Iressa® für die Behandlung von Patienten mit NSCLC bei der EMA gestellt. Hintergrund waren die Daten von zwei Phase-II-Studien bei rezidierten/refraktären Patienten, in denen sich Ansprechraten und Krankheitsstabilisierungen deutlich oberhalb der Ergebnisse von Zytostatika zeigten [28, 29]. Die FDA hatte bereits im März 2003 die Zulassung erteilt.

Nachdem die Auswertung der großen randomisierten Phase-III-Studie ISEL mit 1.692 Patienten im Dezember 2004 keinen Überlebensvorteil für Gefitinib gegenüber Placebo zeigte [30], zog AstraZeneca 2005 den Antrag in Europa zurück. Allerdings war zu diesem Zeitpunkt bereits klar, dass eine kleine Gruppe von Patienten lang andauernde, komplette Remissionen unter Gefitinib erreichte. Zwei Forschergruppen publizierten 2004 ihre Beobachtungen, dass das klinische Ansprechen mit dem Nachweis von aktivierenden EGFR-Mutationen korrelierte [31, 32].

Auf der Basis eines neuen Antrags wurde die Zulassung von der EMA erstmalig im Juli 2009 erteilt [33], begrenzt auf den NSCLC-Patienten mit dem Nachweis aktivierender EGFR-Mutationen.

Einfluss auf die Versorgung der Patienten

Betroffen von der Rücknahme des Zulassungsantrags war eine kleine Gruppe von NSCLC-Patienten mit exzellentem und dauerhaftem Ansprechen auf Gefitinib. Auf Einzelantrag stellte AstraZeneca diesen Patienten Iressa® zur Verfügung.

Aktueller Status

Inzwischen sind mit Afatinib, Erlotinib und Osimertinib drei weitere TKI mit hoher Wirksamkeit bei NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen zugelassen.

Schlussfolgerungen

- Die Rücknahme des Zulassungsantrags von Iressa® erfolgte, nachdem sich die hohen Erwartungen einer Verlängerung der Überlebenszeit bei allen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nicht erfüllt hatten und bevor die spezifische Wirksamkeit bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen allgemein akzeptiert wurde.

4.4.5 Osimertinib – Tagrisso®

Hintergrund

Osimertinib ist ein oraler, irreversibler EGFR Tyrosinkinase-Inhibitor, mit selektiver Wirksamkeit auch bei Patienten mit einer EGFR-Mutation T790M. Pharmazeutischer Unternehmer ist AstraZeneca. Osimertinib war von der EMA im Februar 2016 auf der Basis nicht-randomisierter Studien mit 400 Patienten zugelassen worden.

Indikationen

Osimertinib wird verwendet bei Patienten mit NSCLC und Nachweis einer EGFR-Mutation T790M, nach Vorbehandlung mit anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren.

Engpass

Am 1. Dezember 2016 wurde Osimertinib durch AstraZeneca vom deutschen Markt genommen. Der Hersteller traf diese Entscheidung, nachdem der G-BA dem Medikament keinen Zusatznutzen bescheinigt hatte und erste Preisverhandlungen mit den Kassen gescheitert waren.

Einfluss auf die Versorgung der Patienten

Analysen der Entwicklung der Verordnungen nach der Marktrücknahme von Osimertinib liegen bisher nicht vor.

Aktueller Status

Osimertinib muss über eine internationale Apotheke aus dem Ausland importiert werden. Die Verordnung eines nicht zugelassenen Arzneimittels und die Organisation der Lieferung sind mit einem Mehraufwand verbunden.

Am 6. Dezember 2016 wurden die Ergebnisse einer randomisierten Phase-III-Studie publiziert [34]. Osimertinib führte gegenüber einer Docetaxel-Chemotherapie zu einer Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Die Rate schwerer Nebenwirkungen lag deutlich niedriger als unter Chemotherapie. Die Ergebnisse der Phase-III-Studie waren weitgehend deckungsgleich mit den vorherigen Daten aus den nicht-randomisierten Studien [35].

Schlussfolgerungen

- Mit Osimertinib ist ein wirksames Arzneimittel für die Therapie einer molekulargenetisch definierten Gruppe von Patienten mit NSCLC aus ökonomischen Gründen vom deutschen Markt genommen worden.
- Die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ durch den G-BA ist im Design der nicht-randomisierten Zulassungsstudie und in der sehr frühen EMA-Zulassung begründet.

4.4.6 Regorafenib – Stivarga®

Hintergrund

Regorafenib ist ein oraler Multikinasehemmer, der die Aktivität unterschiedlicher Proteinkinasen blockiert, u. a. solcher, die an der Angiogenese beteiligt sind. Pharmazeutischer Unternehmer ist Bayer Vital GmbH.

Indikationen

Regorafenib wird verwendet bei Patienten mit metastasiertem, kolorektalem Karzinom nach Chemotherapie mit Fluoropyrimidinen, Anti-VEGFR- und Anti-EGFR-Therapie, sowie bei Patienten mit metastasiertem, gastrointestinalem Stromatumor (GIST) nach Vorbehandlung mit Imatinib und Sunitinib.

Engpass

Am 29. April 2016 wurde Regorafenib durch Bayer Vital GmbH vom deutschen Markt genommen. Hintergrund war eine erneute frühe Nutzenbewertung nach dem AMNOG bei Patienten mit kolorektalem Karzinom. Am 17. März 2016 entschied der G-BA „Zusatznutzen nicht belegt“. Das Verfahren war nach Ablauf der im ersten Verfahren von 2013/2014 gesetzten Frist von 1,5 Jahren durchgeführt worden. In dem ersten Verfahren war der Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vom G-BA festgelegt worden. Begründet wurde die Festlegung vom G-BA im zweiten Verfahren damit, dass der Verlängerung der Überlebensdauer ein bedeutsamer Nachteil bei den Nebenwirkungen gegenüber steht.

Bei der Nutzenbewertung von Regorafenib bei GIST-Patienten hatte Bayer Vital GmbH auf die Einreichung eines Dossiers verzichtet, was aus formalen Gründen am 19. Februar 2015 zur Festlegung von „Zusatznutzen nicht belegt“ führte.

Nach einer Preisverhandlung mit den Krankenkassen im April 2016 auf der Basis der Festlegungen des G-BA entschied Bayer Vital GmbH, Regorafenib vom deutschen Markt zu nehmen [36].

Einfluss auf die Versorgung der Patienten

Analysen der Entwicklung der Verordnungen nach der Marktrücknahme von Regorafenib liegen bisher nicht vor.

Aktueller Status

Regorafenib muss über eine internationale Apotheke aus dem Ausland importiert werden. Die Verordnung eines nicht zugelassenen Arzneimittels und die Organisation der Lieferung sind mit einem Mehraufwand verbunden.

Schlussfolgerungen

- Mit Regorafenib ist ein wirksames Arzneimittel für die Drittlinientherapie von Patienten mit kolorektalem Karzinom und für GIST-Patienten aus ökonomischen Gründen vom deutschen Markt genommen worden.
- Die Begründung für die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ im zweiten Verfahren beim kolorektalen Karzinom seitens des G-BA ist schwer nachvollziehbar. Zum einen besteht der Eindruck, dass Symptome und Nebenwirkungen bei der Entscheidungsfindung vermischt wurden. Zusätzliche Daten eines großen Registers mit fast 3.000 Patienten wurden nicht berücksichtigt. Zum anderen wurde eine Aufrechnung von Überlebenszeit versus Nebenwirkungen vorgenommen. In der Behandlungsrealität ist diese Abwägung eine individuelle Entscheidung des Patienten.
- Mitbetroffen von dieser Bewertung beim kolorektalen Karzinom sind auch die GIST-Patienten, bei denen ein noch höherer ungedeckter Bedarf besteht.

4.4.7 Sipuleucel-T

Hintergrund

Sipuleucel-T ist eine aktive Immuntherapie. Sie besteht in der Retransfusion aktivierter, mononukleärer Zellen aus dem peripheren Blut des Patienten nach *in-vitro*-Inkubation mit einem rekombinanten Fusionsprotein. Dieses Fusionsprotein besteht aus der als Antigen wirkenden sauren Prostataphosphatase und dem als Adjuvanz wirkenden Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF). Entscheidende Komponente der Vakzine sind aktivierte dendritische Zellen, die als Mediatoren zur Aktivierung des körpereigenen Immunsystems wirken. Sipuleucel-T wurde von der 1992 in Kalifornien, USA, gegründeten Biotech-Firma Dendreon entwickelt.

Indikationen

Sipuleucel-T wurde auf der Basis der Zulassungsstudie mit 512 Patienten im April 2010 von der FDA und im Oktober 2013 von der EMA zugelassen für Patienten mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, nicht viszeral metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

Engpass

Am 19. Mai 2015 hat die EMA auf Antrag von Dendreon die Zulassung von Provenge® zurückgezogen. Hintergrund sind wirtschaftliche Gründe.

Im November 2014 musste Dendreon den Bankrott erklären (Bankruptcy nach Chapter 11) und wurde im Februar 2015 im Rahmen eines Bieterverfahrens für US\$ 495 Mio. an Valeant Pharmaceutical International verkauft. Das deutsche Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG hatte am 19. März 2015 die Festlegung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens ergeben, befristet auf drei Jahre. Kurz zuvor, mit Datum vom 25. Februar 2015, hatte das National Institute for Care and Health

Excellence (NICE) in Großbritannien eine Empfehlung gegen Sipuleucel-T ausgesprochen. Begründung war ein zu hoher Preis in Relation zum Nutzen des Präparates [37].

Einfluss auf die Versorgung der Patienten

Provenge® war nur für kurze Zeit in Deutschland verfügbar. Da der Aufbau der lokalen Strukturen zur Gewinnung dendritischer Zellen in zunächst 4 deutschen Zentren zeit- und ressourcenaufwändig war, wurden nur wenige Patienten mit der Vakzine behandelt. Provenge® steht in Europa nicht zur Verfügung.

Aktueller Status

Patienten haben nur die Möglichkeit, sich in einem US-amerikanischen Zentrum behandeln zu lassen.

Schlussfolgerungen

- Mit Sipuleucel-T ist ein wirksames Arzneimittel aus ökonomischen Gründen vom europäischen Markt genommen worden. Die Marktrücknahme von Sipuleucel-T steht im Zusammenhang mit der Festlegung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens und der Befristung des Beschlusses durch den G-BA. Der pharmazeutische Unternehmer zog das Präparat vor Beginn der Preisverhandlungen zurück.
- Da inzwischen mit Abirateron und Enzalutamid zwei neue, antihormonell wirksame Arzneimittel in derselben medizinischen Indikation wie Sipuleucel-T zur Verfügung stehen, ist der ungedeckte medizinische Bedarf kleiner geworden.

5 Erfahrungen aus anderen Ländern und Regionen

5.1 Verfügbarkeit der „Essential Medicines in Oncology (WHO)“

Die UICC Task Force zur WHO Model List on Essential Medicines (EML) hat eine Zusammenstellung der Verfügbarkeit von einigen der gelisteten Arzneimitteln publiziert [36], siehe [Abbildung 5](#).

Abbildung 5: Verfügbarkeit der „Essential Drugs in Oncology (EML) [38]

COST AND AVAILABILITY															
Country	Bleo	CarboP	CisP	Cyclo (IV)	Cyclo (tab)	DTIC	Dox.	Epir.	Etop (IV)	5FU	Ifos.	MTX (IV)	MTX (tab)	VBL	VCR
Argentina															
Australia															
Canada															
Chile															
Cyprus															
Israel															
Japan															
Korea, South															
Oman															
Qatar															
Saudi Arabia															
Singapore															
United Arab Emirates															
USA															
Algeria															
Brazil															
China															
Colombia															
Iran															
Kazakhstan															
Lebanon															
Malaysia															
Mexico															
Peru															
South Africa															
Thailand															
Tunisia															
Turkey															
Bangladesh															
Egypt															
Ghana															
India															
Kenya															
Morocco															
Pakistan															
Palestine															
Sudan															
Vietnam															
Zambia															
Afghanistan															
Burkina Faso															
Tanzania															
Uganda															
Zimbabwe															

	Free
	< 25 % cost
	25–50 % cost
	Discount >50 and 100 %
	Full cost
	Not available

Die Zusammenstellung macht das dramatische Gefälle zwischen Ländern mit hohen (obere Gruppe) und Ländern mit sehr niedrigen Einkommen deutlich. Sie zeigt allerdings auch, dass es zusätzlich innerhalb der Länder mit sehr niedrigen Einkommen deutliche Unterschiede gibt.

Deutschland wird nicht in dieser Liste aufgeführt, die Versorgung entspricht Ländern wie Australien oder Kanada.

5.2 FDA Registry

Das Register der FDA ist Teil eines strategischen Plans zur Verhinderung oder zur Verminderung von Arzneimittelengpässen in den USA [8]. Die aktuelle Datei vom 4. Januar 2017 listet 58 Arzneimittel als „currently in shortage“ aufgeführt, verglichen mit 18 auf der BfArM-Liste vom selben Tag [9]. Die Informationen für das BfArM-Register stammen weitgehend von den Herstellern. Darüber hinaus wird die Öffentlichkeit zur Kommunikation weiterer Informationen aufgefordert.

6 Vorschläge für einen Maßnahmenkatalog

6.1 Register mit Meldepflicht

Das im Jahr 2013 beim BfArM eingerichtete, freiwillige Register funktioniert nur teilweise. Es ist weder vollständig in der Information über existierende Engpässe noch über deren Beendigung. Voraussetzungen für ein Register, das von Ärzten und Apothekern im Alltag genutzt werden kann, sind:

- Meldepflicht der pharmazeutischen Unternehmer über
 - drohende Engpässe
 - existierende Engpässe
 - Beendigung von Engpässen
- engmaschige Kontrolle durch das BfArM

Modell ist das verpflichtende Register der FDA. Ein solches deutsches Register kann nach jetzigem Stand aufgrund der nationalen Besonderheiten auch nicht durch ein europäisches Register ersetzt werden.

Im Rahmen der vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) initiierten Gesprächsrunden, seit Sommer 2016 als Jour Fixe „Liefer- und Versorgungsengpässe“, wird diskutiert, zumindest alle Lieferengpässe für potenziell Engpass-gefährdete verschreibungspflichtige Arzneimittel zu melden.

Uns erscheint eine solche Minimallösung schwierig und kaum umsetzbar. Die Definition „unverzichtbarer Arzneimittel ohne gleichwertige Alternative“ ändert sich in einigen Fachgebieten, z. B. der Onkologie, zurzeit fast monatlich. Ebenfalls ist die Definition einer Engpass-Gefährdung, z. B. anhand des Zulassungsstatus, der verbleibenden Patentlaufzeit und/oder der Anzahl pharmazeutischer Anbieter aufgrund rascher Änderung dieser Grundbedingungen nicht praktikabel. Auch eine solche Minimallösung wäre allerdings mit einem hohen administrativen Aufwand für das BfArM verbunden.

In der Hämatologie und Onkologie ist ein solches Register nur brauchbar, wenn es zuverlässig über alle Arzneimittel einschließlich der supportiven Therapie Auskunft gibt.

6.2 Schutz unverzichtbarer Arzneimittel

Nicht jeder Arzneimittel-Engpass ist kritisch für die Versorgung der Patienten. Für die Hämatologie und Onkologie können wir Kriterien definieren.

Unverzichtbar sind Arzneimittel, die

- bei Nicht-Verfügbarkeit die Prognose der betroffenen Patienten verschlechtern, und
- kurzfristig (innerhalb von 24 Stunden) und dauerhaft für die Versorgung pädiatrischer oder erwachsener Patienten mit malignen Erkrankungen erhältlich sein müssen, und
- in inhaltlich aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften empfohlen werden, und
- für die es keine gleichwertige Alternative gibt.

Inhaltlich und formal ist es wichtig, sich in der Nomenklatur der unverzichtbaren Arzneimittel von der „List of essential medicines“ der WHO abzugrenzen.

Nach mehreren Sitzungen zu Arzneimittelengpässen in den Jahren 2013 und 2014 war die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) mit der Erstellung einer solchen Liste beauftragt worden. Diese wurde im September 2015 nach Konsultation mit allen betroffenen, wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften abgeschlossen. Allerdings enthielt diese Liste mehr als 600 Wirkstoffe. Das wurde vom BMG als unbrauchbar eingestuft. Daraufhin wurde das BfArM mit der weiteren Bearbeitung beauftragt.

Die vom BfArM im März 2016 vorgelegte Liste orientierte sich an folgenden Kriterien:

- Versorgungsrelevanz
- therapeutische Alternativen
- erhöhtes Shortage-Risiko aufgrund sehr geringer Anzahl von Wirkstoffherstellern oder pharmazeutischen Unternehmen

Die daraus entstandenen Listen sind weiterhin Gegenstand der Diskussion, sowohl in ihrem Inhalt als auch in Bezug zu den daraus folgenden Maßnahmen.

6.2.1 Vorratshaltung

Für unverzichtbare Arzneimittel fordern wir eine obligate Vorratshaltung von drei bis sechs Monaten. Bei Durchsicht der Arzneimittelengpässe der letzten Jahre hätte eine solche Bevorratung bei fast allen Arzneimitteln verhindert, dass aus den Lieferengpässen relevante Versorgungsengpässe wurden. Die Finanzierung einer solchen Vorratshaltung durch den pharmazeutischen Unternehmer kann durch eine Pauschale erfolgen.

6.2.2 Begrenzung von Rabattverhandlungen

Zu niedrige, d. h. nicht kostendeckende Arzneimittelpreise können in sehr kurzer Zeit zu einem Engpass führen, wenn sich mehrere oder alle Generika-Anbieter vom Markt zurückziehen. Wir fordern, unverzichtbare Arzneimittel von bestimmten Rabattverhandlungen auszuschließen, um die Wirtschaftlichkeit zu erhalten.

6.2.3 Schaffung von Anreizen zur Bereitstellung versorgungskritischer Arzneimittel

Insbesondere bei niedrigpreisigen Arzneimitteln sollten für die Zulassungsinhaber wirtschaftliche Anreize geschaffen werden, um versorgungsgefährdete Arzneimittel weiter am Markt zu halten. Die Anreize könnten auf die Produkte begrenzt werden, die als versorgungsgefährdet eingestuft werden.

6.3 Erleichterter Import aus dem Ausland

Diese Forderung wurde teilweise durch eine Ergänzung des § 79 Abs. 5 Arzneimittelgesetz (AMG) umgesetzt, die es der zuständigen Behörde im Falle eines Versorgungsmangels gestattet, von Erlaubnis- oder Genehmigungserfordernissen oder anderen gesetzlichen Verboten nach dem AMG abzuweichen.

Im aktuellen Referentenentwurf vom 22. Juli 2016 für ein GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz ist auch vorgesehen, in § 73 Abs. 3 AMG die Möglichkeit einer begrenzten Vorratsbestellung von Importarzneimitteln für Krankenhaus- und krankenhausversorgende Apotheken zu schaffen.

6.4 Anordnung der Bereitstellung zugelassener Arzneimittel

Bei Auftreten eines Versorgungsmangels gibt es derzeit keine Möglichkeit der Sanktionierung von Unternehmen. Eine entsprechende Regelung war im Entwurf der AMG-Novellierung von 2012 vorgesehen, wurde dann aber am Tag vor der Verabschiedung des Gesetzes wieder aus dem Text herausgenommen. Wir fordern eine Wiederaufnahme der Regelung zur Bereitstellung zugelassener Arzneimittel einschließlich angemessener Geldstrafen, im § 52b Abs. 5 AMG des Zweiten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften. Ziel sind unverantwortlich handelnde Unternehmer. Sie sollen nicht dazu führen, dass Zulassungsinhaber auf die Vermarktung auch wenig rentabler Arzneimittel verzichten.

6.5 Risikomanagement

Die Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) fordert seit mehreren Jahren ein zentrales behördliches Risikomanagement beim BfArM [39]. Längerfristiges Ziel ist die Verhinderung von Lieferengpässen. Schritte sind:

- Identifizierung und Monitoring besonders benötigter, aufgrund ihrer Produktionsbedingungen für Engpässe gefährdeter Präparate
- Maßnahmen im Vorfeld von Lieferengpässen und Maßnahmen bei nicht mehr zu verhindernden Engpässen
- erleichterte Importregelungen für in Deutschland nicht lieferbare Arzneimittel sowie in gravierenden Fällen behördlich angewiesene Kontingentierungen knapper Arzneimittel
- Offenlegung von Produktions- und Distributionswegen bei Arzneimitteln zur Behandlung lebensbedrohlicher oder schwerwiegender Erkrankungen

6.6 Förderung pharmazeutischer Industrie in Europa

Vor allem bei Generika sind Deutschland und Europa in hohem Maße abhängig von Ländern wie Indien und China. Durch Änderung der Patentgesetze im Jahr 1970 hat Indien in den beiden darauffolgenden Jahrzehnten seine Arzneimittelengpässe beseitigt und ist zunächst zur „Pharmacy of the developing world“, jetzt zunehmend zur „Pharmacy of the world“ geworden.

In dieser Abhängigkeit und aufgrund möglicher Unterschiede in den Qualitätsstandards besteht ein hohes Risiko für Deutschland und Europa. Wir fordern eine Förderung pharmazeutischer Industrie nach europäischen Standards.

7 Literatur

1. Gatesman ML, Smith TJ: The shortage of essential chemotherapy drugs in the United States. *N Engl J Med* 365:1653-1655, 2011. DOI: 10.1056/NEJMp1109772
2. Iyengar S, Hedman L, Forte G and Hill S: Medicine shortages: a comment on causes and mitigation strategies. *BMC Medicine* 14:124-150, 2016. DOI: 10.1186/s12916-016-0674
3. Fink S. Drug shortages forcing hard decisions on rationing treatments. *New York Times*. 29 Jan 2016. <http://www.nytimes.com/2016/01/29/us/drugshortages-forcing-hard-decisions-on-rationing-treatments.html?>
4. Kaakeh R, Sweet BV, Reilly C et al.: Impact of drug shortages on U.S. health systems. *Am J Health Syst Pharm* 68:1811–1819, 2011. DOI: 10.2146/ajhp110210
5. McLaughlin M, Kotis D, Thomson K et al.: Effects on patient care caused by drug shortages: a survey. *J Manag Care Pharm* 19:783–788, 2013. DOI: . DOI: 10.18553/jmcp.2013.19.9.783
6. Salazar G, Bernhardt MB, Ly Y et al.: The impact of chemotherapy shortages on COG and local clinical trials: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 62:940-944, 2015. DOI: 10.1002/pbc.25445
7. Deutschlands Zukunft gestalten. Koalitionsvertrag zwischen CDU, CSU und SPD. 18. Legislaturperiode, 2013. https://www.bundesregierung.de/Content/DE/_Anlagen/2013/2013-12-17-koalitionsvertrag.pdf?__blob=publicationFile
8. FDA Drug Shortages: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/default.cfm>
9. BfArM Lieferengpässe: http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amInformationen/Lieferengpaesse/_node.html
10. https://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/invo/bfarm_dezember_2014_invo.pdf
11. <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2012-2014.html>
12. <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2014/20140117.pdf>
13. <http://www.eahp.eu/practice-and-policy/medicines-shortages>
14. Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland, 2011-2014. https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/band-6/dgho_gpsr_bd6_de_web%20-2.pdf
15. AMNOG-Report 2016, DAK Gesundheit. https://www.dak.de/dak/download/Charts_Prof_GreinerWitte_Universitaet_Bielefeld-1766332.pdf?
16. <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2012/20120827.pdf>
17. <https://www.dgho.de/informationen/presse/pressemitteilungen/produktionsstopp-von-etopophos-dgho-erarbeitet-empfehlungen-zur-sicherstellung-der-versorgung-1>
18. <https://www.dgho.de/informationen/presse/pressemitteilungen/engpass-bei-krebsmedikament-melphalan-behoben-2013-das-problem-bleibt>
19. <https://www.dgho.de/informationen/nachrichten/schon-wieder-lieferengpass-bei-melphalan/?searchterm=melphalan>
20. https://www.dgho.de/informationen/presse/pressearchiv/2013_Test/lieferengpass-fuer-krebs-medikament-xelodaae-capecitabin/?searchterm=engpass
21. Elder J, Kim A, Cheerva A, Lucas K: BMT Tandem Meetings, 2015. Abstract 541, 2015. <https://bmt.confex.com/tandem/2015/webprogram/Paper5692.html>
22. <https://www.dgho.de/informationen/presse/pressearchiv/2012/wirksames-leukaemie-medikament-aus-kommerziellen-gruenden-vom-markt-genommen/?searchterm=alemtuzumab>
23. <http://www.aerzteblatt.de/archiv/147553>
24. Wendtner CM et al., <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@view/html/index.html>

25. Schrezenmeier H et al.: Aplastische Anämie, Onkopedia 2012. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/aplastische-anaemie-diagnostik-und-therapie-der-erworbenen-aplastischen-anaemie/@@view/html/index.html>
26. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B et al.: Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 365:430-438, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1103975
27. Metzger ML, Billett A, Link MP: The impact of drug shortages on children with cancer – the example of mechlorethamine. *N Engl J Med* 367:2461-2463, 2012. DOI: 10.1056/NEJMp1212468
28. Kris MG, Natale RB, Herbst RS et al.: Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 290:2149-2158, 2003. DOI: 10.1001/jama.290.16.2149
29. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G et al.: Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol* 21:2237-2246, 2003. DOI: 10.1200/JCO.2003.10.038
30. Thatcher N, Chang A, Parikh P et al.: Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 366:1527-1537, 2005. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67625-8
31. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al.: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350:2129-2139, 2004. DOI: 10.1056/NEJMoa040938
32. Paez JG, Jänne PA, Lee JC et al.: EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304:1497-1500, 2004. DOI: 10.1126/science.1099314
33. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2009/IRESSA-Gefitinib-Receives-Marketing-Authorisation-01072009.html#>
34. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ et al.: Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in *EGFR* T790M–Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* Dec 6, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1612674
35. <https://www.dgho.de/informationen/nachrichten/neue-studiendaten-zu-osimertinib-beim-nsclc-mit-mutation-egfr-t970m>
36. <https://www.dgho.de/informationen/presse/pressemitteilungen/politischer-streit-auf-dem-ruecken-der-krebspatienten-2013-marktruecknahme-von-regorafenib/?searchterm=regorafenib>
37. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA332>
38. http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf
39. http://www.dkgev.de/dkg.php/cat/44/aid/9946/start/70/title/Lieferengpaesse_von_Arzneimitteln_in_Krankenhaeusern

8 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Begriff
5-FU	5-Fluorouracil
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
ADKA	Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AMG	Arzneimittelgesetz
AML	Akute Myeloische Leukämie
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ATG	Antilymphozyten-Globulin
ATG	Antithymozyten-Globulin
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CITES	Convention on International Trade in Endangered Species
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalie-Virus
DAG-KBT	Deutsche AG für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft
DRG	Diagnosis Related Groups
EAHP	European Association of Hospital Pharmacists
EGFR	Epidermal Growth Factor Rezeptor
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherungen
GLP	Good Laboratory Practice
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF).
GMP	Good Manufacturing Practice
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
MS	Multiple Sklerose
NICE	National Institute for Care and Health Excellence
NSCLC	Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitoren
VEGF-R	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WHO	World Health Organisation
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

