

# **Arzneimittelengpässe in der Behandlung von Krebspatienten 2022**

Autor: Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Stand: Januar 2023

Version 1.0

## 1. Zusammenfassung

Die Prognose von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Krebserkrankungen hat sich in den letzten Jahren kontinuierlich verbessert. Eine wesentliche Rolle spielen Arzneimittel. Sie können Krebs heilen, Rückfälle verhindern oder bei Krebserkrankungen, die noch vor kurzem rasch tödlich waren, zu chronischen Verläufen mit guter Lebensqualität führen.

Umso beunruhigender ist, dass im Jahr 2022 die Zahl der Arzneimittelengpässe in der Onkologie deutlich gestiegen ist. Die Liste der Betroffenen reicht von Pat. mit Brustkrebs über Leukämien/Lymphome zu Karzinomen im Magendarmbereich und Lungenkrebs. Bei den unterstützenden Arzneimitteln fehlten Antibiotika, Harnsäuresenker und Immunglobuline. Die Ursachen sind vielfältig. Die unten aufgeführten Beispiele geben einen Einblick in die Komplexität der Versorgung. Sie zeigen auch, dass die bisher getroffenen, gesetzgeberischen und organisatorischen Regelungen zwar zur Entschärfung vieler Arzneimittelengpässe beigetragen haben, aber für eine nachhaltige Sicherstellung der Verfügbarkeit von unverzichtbaren Arzneimitteln noch nicht ausreichend sind.

Wir halten daher weitere Maßnahmen für erforderlich, um die Versorgung der Krebspatienten langfristig zu sichern. Dazu gehören:

- Frühzeitige Information über drohende Lieferengpässe seitens der pharmazeutischen Unternehmer, ggf. auch Umsetzung von Sanktionen
- Vorratshaltung von 3-6 Monaten und verpflichtende Liefervereinbarungen für Krebsmedikamente und für unterstützende Arzneimittel, die in Deutschland entsprechend den aktuellen Leitlinien unverzichtbar sind
- Solidarität der Einkaufsgemeinschaften
- Sicherung der Versorgung von Arzneimitteln für seltene Krebserkrankungen, auch unter Berücksichtigung der zunehmend personalisierten, zielgerichteten Arzneimittel
- Aufbau von Produktionsstätten und langfristige Sicherung der Lieferketten in Europa.

Jedes Fehlen von Arzneimitteln wird von den Betroffenen als bedrohlich erlebt. Bei Krebs ist die Angst besonders groß, wenn das Leben von der stabilen Versorgung mit Arzneimitteln abhängt.

## 2. Einleitung

Arzneimittelengpässe sind ein Problem in allen medizinischen Fachgebieten und weltweit zu beobachten [1, 2]. Aktuell sind über 200 verschiedene Krebsmedikamente in Deutschland verfügbar. Die Hälfte wurde erst in den letzten 10 Jahren zugelassen. Zur Krebstherapie gehören auch unterstützende Arzneimittel, die viele Behandlungen erst durchführbar machen.

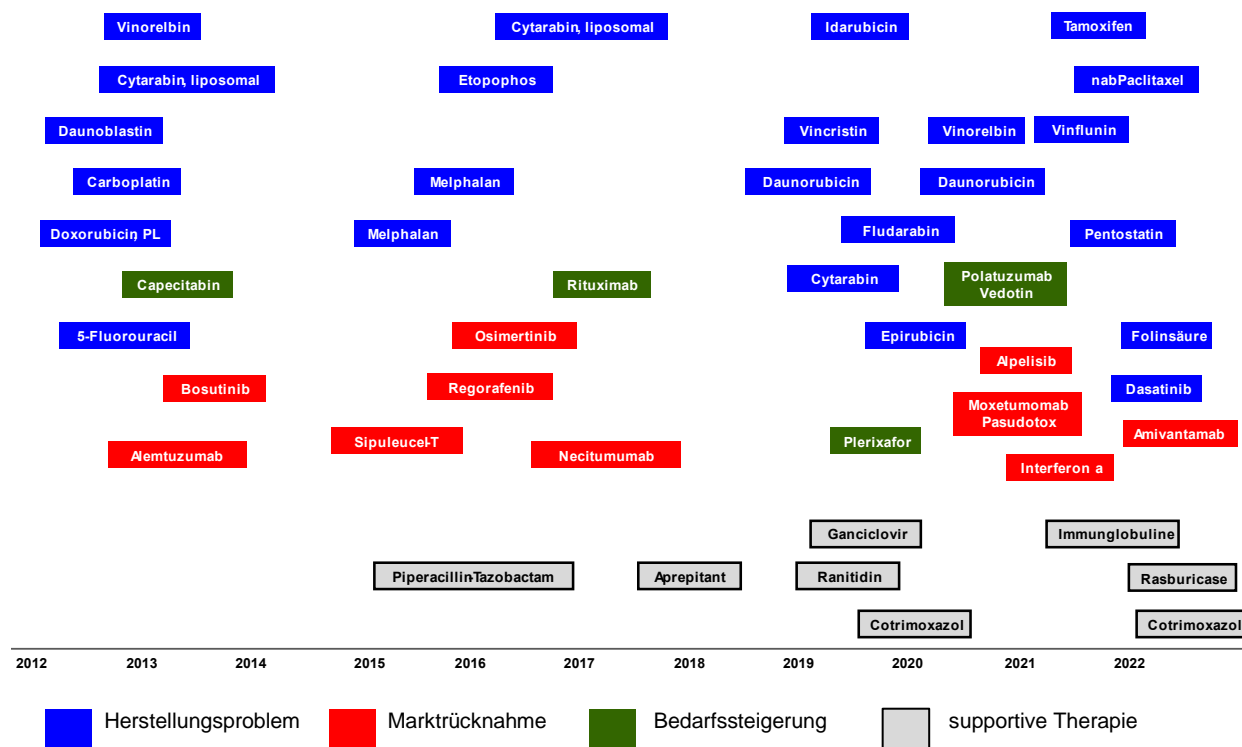
Die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren wiederholt auf das Problem von Lieferengpässen bei Arzneimitteln hingewiesen [3]. In mehreren gesetzlichen Regelungen wurden Maßnahmen zum Management und zur Verhinderung von Versorgungsengpässen beschlossen. Dazu gehören insbesondere

- Register mit Meldepflicht
- erleichterter Import aus dem Ausland bei Lieferengpässen unverzichtbarer Arzneimittel
- behördliches Risikomanagement durch den Beirat beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
- Bewertung der Relevanz von Arzneimittelengpässen durch die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und ggf. Empfehlung von therapeutischen Alternativen.

### 3. Zunahme von Arzneimittelengpässen

Trotz dieser Maßnahmen ist die Zahl von Arzneimittelengpässen bei Krebsmedikamenten im Jahr 2022 deutlich gestiegen. Abbildung 1 zeigt die Entwicklung der letzten 10 Jahre.

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



### 4. Beispiele 2022

#### 4.1. Tamoxifen

Tamoxifen ist ein selektiver Östrogenrezeptor-Modulator. Es ist unverzichtbarer Bestandteil der Therapie von Pat. mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom, sowohl in der kurativen als auch in der palliativen Behandlungssituation. Tamoxifen steht auf der WHO Model List of Essential Medicines [4].

Bereits 2021 gab es erste Hinweise auf einen Lieferengpass bei Tamoxifen. Formal informierte das BfArM am 28. Januar 2022 über Lieferschwierigkeiten seitens der Hersteller, betroffen war vor allem die 20mg-Tablette. Der Hintergrund ist nicht vollständig transparent. Eine mögliche Erklärung ist ein Anstieg der Verschreibungen seit dem ersten Quartal 2020 im zeitlichen Zusammenhang mit den Lockdown-Maßnahmen aufgrund der COVID-19-Pandemie in Kombination mit einer geringen Flexibilität in den Herstellungsprozessen. Seit Januar 2022 bestand bei den Produkten mehrerer Hersteller/Vertreiber von Tamoxifen nahezu vollumfänglich ein Lieferengpass. Betroffen waren ca. 85% des Marktes [5].

Der Engpass wurde ab April 2022 durch eine Sonderproduktion von Tamoxifen durch den pharmazeutischen Unternehmer Hexal beendet.

#### 4.2. Calciumfolinat

Calciumfolinat ist unverzichtbarer Bestandteil der Chemotherapie verschiedener Krebserkrankungen und steht auf der WHO Model List of Essential Medicines. Indikationen sind die Therapiesteuerung bei hochdosiertem Methotrexat, v. a. bei lymphatischen Neoplasien und bei Sarkomen zur Steuerung der Dosierung, sowie die Erhöhung der Wirksamkeit von 5-Fluorouracil (5-FU) bei Adenokarzinomen des Gastrointestinaltraktes [6]. Die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften hatten auf partielle Alternativen hingewiesen:

- Ersatz durch Natriumfolinat
- Umstellung der Kombination 5-FU/Folinat auf Capecitabin
- ggf. Reduktion der Dosierung von hochdosiertem Folinat in 5-FU-haltigen Therapieprotokollen
- ggf. Drug Monitoring von 5-FU.

Die Meldungen über Versorgungsengpässe bei Calciumfolinat kamen schwerpunktmäßig aus einzelnen Regionen. Die Analyse der Verkaufszahlen zeigte, dass die Ankündigung eines Lieferengpasses bei Calciumfolinat Anfang Oktober 2022 zu einem Anstieg um mehr als das Doppelte der sonst üblichen Einkäufe durch die Apotheken geführt hatte. Diese Einkäufe waren regional sehr unterschiedlich verteilt. Dadurch entstanden Versorgungsengpässe vor allem bei den Apotheken/Einkaufsgemeinschaften, die sich nicht vorsorglich durch „Hamsterkäufe“ eingedeckt hatten.

#### **4. 3. Nab-Paclitaxel**

Im November informierte das BfArM die Fachkreise über einen Lieferengpass bei Albumin-gebundenem Paclitaxel (nab-Paclitaxel). Dieser betraf die Produkte Abraxane® und Pazenir®. Es handelte sich hierbei nicht um einen Lieferabbruch, sondern um eine reduzierte Verfügbarkeit. Ursache sind Herstellungsprobleme.

Nab-Paclitaxel ist Bestandteil der Chemotherapie bei Bauchspeicheldrüse-, Brust- und Lungenkrebs. Es steht nicht auf der WHO Model List of Essential Medicines, wird aber in den aktuellen, in Deutschland gültigen Leitlinien in diesen Indikationen empfohlen [7].

Für den Einsatz von nab-Paclitaxel beim Bauchspeicheldrüsenkrebs gibt es insbesondere bei Älteren und bei Pat. in reduziertem Allgemeinzustand keine gleichwertige Alternative. Für andere Indikationen wie beim Lungen- und beim Brustkrebs gibt es Alternativen mit vergleichbarer Wirksamkeit in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit. Diese sind allerdings z. T. mit einer höheren Rate an schweren Nebenwirkungen belastet.

Derzeit ist nicht gesichert, dass das Arzneimittel ab Februar 2023 wieder bedarfsgerecht zur Verfügung stehen wird.

#### **4. 4. Amivantamab**

Der pharmazeutische Unternehmer hat das Krebsmedikament Amivantamab (Rybrevant®) vom deutschen Markt genommen. Amivantamab war zugelassen zur Behandlung von Pat. mit fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel durch das sog. AMNOG-Verfahren hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 7. Juli 2022 die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ getroffen. Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers bestand aufgrund dieser Ausgangslage keine Möglichkeit, Amivantamab weiterhin in Deutschland zur Verfügung zu stellen. Die Fachgesellschaften hatten sich für die Festlegung eines Zusatznutzens ausgesprochen [8].

Das reguläre Verfahren der frühen Nutzenbewertung sieht vor, dass pharmazeutischer Unternehmer und Krankenkassen auf der Basis der Festlegung des G-BA in Preisverhandlungen treten und bei Dissens auch ein Schiedsgericht anrufen können. Das war nicht geschehen. Auch legitime monetäre Interessen der

pharmazeutischen Unternehmen entbinden diese nicht von ihrer sozialen und gesundheitspolitischen Verantwortung. Jetzt muss Amivantamab (Rybrevant®) aus dem Ausland importiert werden.

#### 4. 5. Cotrimoxazol

Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) gehört zu den unverzichtbaren Antibiotika und steht auf der WHO Model List of Essential Medicines. Engpässe bei Cotrimoxazol gab es bereits in den Jahren 2020 und 2021 [9]. Im August 2022 informiert das BfArM über einen Engpass bei der intravenösen Zubereitung. Cotrimoxazol ist Mittel der ersten Wahl in der Therapie der *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie. In Abhängigkeit von der Schwere des Krankheitsbildes wird es oral oder intravenös eingesetzt. Alternativen in der Therapie wie Atovaquon und Dapson sind in Deutschland in dieser Indikation nicht zugelassen. Alternativen wie inhalatives Pentamidin in der Prophylaxe sind deutlich aufwändiger in der Anwendung, schützt nicht vor Toxoplasmose und ist teurer.

Die Beispiele zeigen, dass sehr unterschiedliche Patientengruppen betroffen waren. Sie machen auch deutlich, dass die Unterbrechungen viele Ursachen haben können, die aber schlussendlich alle zulasten der Pat. gehen. Auf politischer Seite muss das Vertrauen in die Sicherheit der Versorgung gestärkt werden. Basis ist ein solidarisches Verhalten aller Stakeholder in dem Ziel, die so beeindruckenden Fortschritte in der medikamentösen Krebstherapie nicht zu gefährden, sondern gemeinsam weiterzuführen.

### 5. Literatur / Referenzen

1. Steinbrook R: Drug shortages and public health. N Engl J Med 361:1525-1527, 2009. DOI: [0.1056/NEJMp0906922](https://doi.org/10.1056/NEJMp0906922)
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](https://doi.org/10.1186/s12916-016-0674)
3. Arzneimittelengpässe am Beispiel der Hämatologie und Onkologie. Band 9 der Gesundheitspolitischen Schriftreihe der DGHO, 2017. <https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/arzneimittelengpaesse>
4. WHO Model List of Essential Medicines, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>
5. [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/Tamoxifen/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/Tamoxifen/_node.html)
6. <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/Folinsaeure.html>
7. [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amInformationen/Lieferengpaesse/paclitaxel\\_empfehlung\\_fachgesellschaften.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amInformationen/Lieferengpaesse/paclitaxel_empfehlung_fachgesellschaften.html)
8. <https://www.dgho.de/aktuelles/news/news/2022/politischer-streit-zulasten-der-patientinnen-und-patienten-marktruecknahme-des-krebsmedikamentes-amivantamab>
9. [file:///dghos1/Ordnerumleitung/b.w%C3%B6rmann/Downloads/Information\\_cotrimoxazol.pdf%3bjsessionid=034BD4493D2ADA6C8DFBBD288B5077FF.pdf](file:///dghos1/Ordnerumleitung/b.w%C3%B6rmann/Downloads/Information_cotrimoxazol.pdf%3bjsessionid=034BD4493D2ADA6C8DFBBD288B5077FF.pdf)