



## **Arzneimittelengpässe in der Behandlung von Krebspatienten 2019**

**Management verbessert, Bedrohung bleibt**

**Autor:**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

**Herausgeber:**

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie

Stand:

November 2019

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Beispiele aus der Hämatologie und Onkologie
  - 3.1. Herstellungsprobleme
    - 3.1.1. Cytarabin
    - 3.1.2. Daunorubicin
    - 3.1.3. Piperacillin-Tazobactam
    - 3.1.4. Ranitidin
  - 3.2. Bedarfssteigerung
    - 3.2.1. Rituximab
  - 3.3. Preisgestaltung
    - 3.3.1. Carmustin
  - 3.4. Marktrücknahmen bei neuen Arzneimitteln
    - 3.4.1. Osimertinib
    - 3.4.2. Regorafenib
4. Maßnahmen
  - 4.1. Register mit Meldepflicht
  - 4.2. Management von Lieferengpässen
  - 4.3. Definition unverzichtbarer Arzneimittel
  - 4.4. Vorratshaltung – langfristige Liefervereinbarungen
  - 4.5. Förderung qualitativ hochwertiger Herstellung von Arzneimitteln
5. Literatur
6. Abkürzungsverzeichnis

## 1 Zusammenfassung

Auch in diesem Jahr sind Lieferengpässe bei Arzneimitteln in Deutschland ein großes Thema. Zwar sind wirkliche Versorgungsengpässe weiterhin selten, die Verunsicherung bei Patienten\* und Ärzten ist aber hoch. Dies ist in der Onkologie besonders spürbar. Bei vielen Krebspatienten ist die medikamentöse Tumortherapie ein zentrales Element der Behandlung. Von der Verfügbarkeit eines Arzneimittels kann ihre Überlebenschance abhängen.

Die DGHO hat Band 9 ihrer Gesundheitspolitischen Schriftenreihe „Arzneimittelengpässe am Beispiel der Hämatologie und Onkologie“ vom März 2017 durch Beispiele von Liefer- und Versorgungsengpässen aus dem Jahr 2019 aktualisiert. Sie illustrieren die Bedrohung, aber auch die Vielfalt der Probleme. Betroffen sind vor allem „alte“ Arzneimittel, Versorgungsengpässe bei neuen Arzneimitteln sind in der Onkologie sehr selten. Die Beispiele zeigen, dass die bisher getroffenen, gesetzgeberischen und organisatorischen Regelungen zur Entschärfung einiger Arzneimittelengpässe zwar geeignet, aber nicht ausreichend sind.

Wir halten die folgenden Maßnahmen für erforderlich, um Versorgungsengpässe langfristig zu verhindern:

- umfassendes Register mit Meldepflicht
- Weiterentwicklung des Managements von Lieferengpässen
- Schutz unverzichtbarer, versorgungskritischer Arzneimittel
  - o Vorratshaltung für 3-6 Monate
  - o Schaffung von Anreizen zur Bereitstellung versorgungskritischer Arzneimittel
- Sicherung der qualitativ hochwertigen Produktion von Arzneimitteln

Der medizinische Standard in Deutschland ist hoch. Die Versorgung mit unverzichtbaren Arzneimitteln muss langfristig gesichert werden. Dazu gehört in der Onkologie neben der antineoplastischen auch die supportive Therapie.

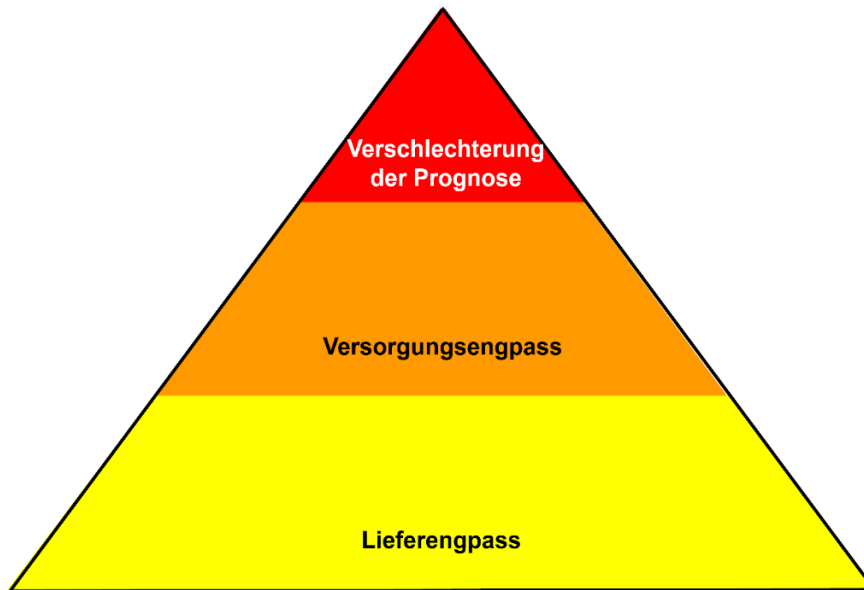
\* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

## 2 Einleitung

Arzneimittelengpässe sind ein weltweites Problem [1]. Sie können bei Erwachsenen und Kindern zur Verschlechterung der Versorgung führen [2]. Die Ursachen sind vielfältig, die Auswirkungen sind in jedem Land unterschiedlich. Wir haben die Arzneimittelengpässe in einer im März 2017 publizierten Schrift für die Hämatologie und Onkologie analysiert, und mit Beispielen aus anderen Fachgebieten ergänzt [3].

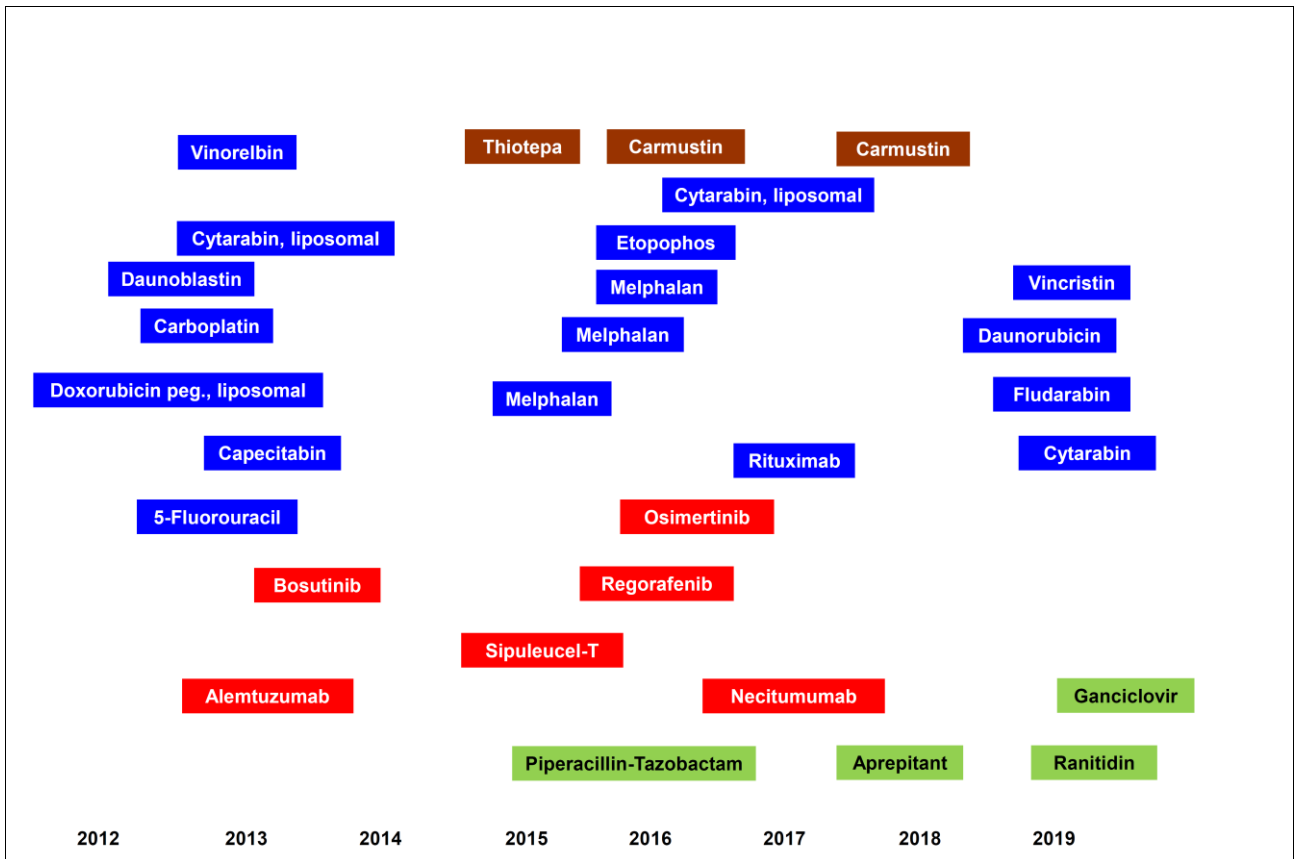
Inhaltlich unterscheiden wir Liefer- und Versorgungsengpässe. Abbildung 1 gibt eine grafische Übersicht über die verschiedenen Stufen der Engpässe.

Abbildung 1: Klassifizierung der Engpässe bei Arzneimitteln



In Abbildung 2 sind Engpässe aus dem Bereich der Hämatologie und Onkologie der letzten Jahre dargestellt.

Abbildung 2: Beispielhafte Darstellung von Arzneimittelengpässen in der Hämatologie und Onkologie



■ Herstellungproblem   
 ■ starker Preisanstieg   
 ■ Marktrücknahme   
 ■ supportive Therapie

### **3 Beispiele aus der Hämatologie und Onkologie**

#### **3.1 Herstellungsprobleme**

##### **3.1.1 Cytarabin**

###### Hintergrund

Cytarabin (Synonym: Cytosin-Arabinosid) ist ein Zytostatikum aus der Substanzklasse der Nukleosid-Analoga. Es ist seit mehr als 40 Jahren Standard in der Induktionstherapie von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML), sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern [4]. Ebenfalls wird Cytarabin bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) [5] sowie bei aggressiven Lymphomen [6] eingesetzt. Dort ist es u. a. Bestandteil der Konditionierungsregime vor autologer Stammzelltransplantation. Die eingesetzten Dosierungen sind in den verschiedenen Behandlungssituationen sehr unterschiedlich. Sie reichen von unter 20 mg/m<sup>2</sup> bis zu 3.000 mg/m<sup>2</sup>.

###### Indikationen und Zulassung

Cytarabin wird in verschiedenen Präparaten auf dem deutschen Markt angeboten. Die Zulassungen sind unterschiedlich. Cytarabin ist zugelassen bei der akuten myeloischen Leukämie (AML), bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) und beim Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern. Cytarabin ist eines der entscheidenden und unverzichtbaren Arzneimittel, mit dem hohe Heilungsraten bei diesen Erkrankungen erzielt werden können. Bei der AML werden durch Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin Heilungsraten von bis zu 80% erzielt, abhängig vom genetischen Risikoprofil [4].

###### Engpass

Ende August 2019 informierten Hämatologen/Onkologen und Krankenhausapotheken die DGHO über einen Lieferengpass bei Cytarabin. Nach Weiterleitung der Information an das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurden die pharmazeutischen Unternehmen um die entsprechenden Lieferengpassmeldungen gebeten. Dies wurde von einer der betroffenen Firmen am 29. August 2019 vorgenommen. Hintergrund des Engpasses war der Nachweis einer mikrobiellen Kontamination bei dem europäischen Produzenten von Cytarabin, der Firma Actavis in Nerviano (Mailand, Italien), so dass die betroffene Charge nicht ausgeliefert werden konnte. Die Recherche des BfArM ergab zunächst, dass der Import gemäß § 73 Abs. 3 Arzneimittelgesetz (AMG) aus dem europäischen Raum möglich sein sollte. Im weiteren Verlauf wurde deutlich, dass der Engpass bis mindestens November 2019, evtl. bis Anfang 2020, bestehen würde. Daraufhin hat das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) mit Datum vom 6. September 2019 bekanntgegeben, dass „nach Mitteilung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte in Deutschland ein Versorgungsmangel mit cytarabinhaltigen Arzneimitteln besteht. ... Cytarabin ist ein unverzichtbares Arzneimittel bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit lebensbedrohlichen Formen bestimmter Leukämien und Lymphomen. Eine alternative gleichwertige Arzneimitteltherapie steht nicht zur Verfügung. Diese Feststellung ermöglicht es den zuständigen Behörden der Länder, nach Maßgabe des § 79 Absatz 5 und 6 AMG im Einzelfall ein befristetes Abweichen von den Vorgaben des AMG zu gestatten.“ Diese Bekanntgabe wurde am 25. September 2019 im Bundesanzeiger veröffentlicht [7].

###### Einfluss auf die Versorgung der Patienten

Nach Veröffentlichung des Versorgungsmangels im Bundesanzeiger wurde im Oktober 2019 eine größere Charge von Cytarabin aus den USA importiert, so dass der Bedarf an Cytarabin bis mindestens Ende 2019 gedeckt sein wird.

### Aktueller Status

Zurzeit besteht kein Engpass. Der Preis für das importierte Cytarabin liegt um etwa das 4fache über dem Preis für Cytarabin vor dem Lieferengpass.

### Schlussfolgerungen

- Der Engpass bei Cytarabin entstand durch Qualitätsprobleme in der Produktion – in Norditalien.
- Die geänderten Regelungen des AMG zum erleichterten Import bei einem Versorgungsengpass unverzichtbarer Arzneimitteln haben gegriffen.
- Der Preis für Cytarabin ist durch den Import um ein Mehrfaches gestiegen.

## **3.1.2 Daunorubicin (Daunoblastin®)**

### Hintergrund

Daunorubicin (Daunoblastin®) 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 und Zulassung

Daunoblastin® ist zugelassen bei Kindern und Erwachsenen zur Behandlung der ALL und der AML. Es ist eines der entscheidenden und unverzichtbaren Arzneimittel, mit dem die hohen Heilungsraten bei diesen Entitäten erzielt werden können.

### Engpass

Bereits im September 2012 hatte es einen vorübergehenden Lieferengpass bei Daunoblastin® gegeben. Am 28. Februar 2019 informierte Pfizer das BfArM und die Fachöffentlichkeit, dass Daunoblastin® ab Anfang April 2019 bis voraussichtlich August 2019 nicht ausgeliefert werden kann. Hintergrund war der Nachweis einer mikrobiellen Kontamination in der für Frühjahr/Sommer 2019 produzierten Medikamentencharge, die beim Produzenten Actavis in Nerviano (Mailand, Italien) aufgetreten war. Zur Vermeidung eines Versorgungsengpasses durch Hamsterkäufe im Sinne eines Dominoeffektes hatte Pfizer die Auslieferung von Daunoblastin® kontingentiert.

Im Juli 2019 informierte Pfizer das BfArM und die Fachkreise, dass die firmeninterne Qualitätskontrolle auch bei der nächsten, von Actavis produzierten Daunoblastin-Charge eine mikrobielle Kontamination mit Schimmelpilzen detektiert hat. Daraufhin kündigte Pfizer eine Verlängerung der Dauer des Lieferengpasses bis November 2019 an. Erfreulicherweise wurde die nächstproduzierte Charge bereits Ende September 2019 freigegeben, so dass Daunoblastin® bereits seit Ende September 2019 uneingeschränkt zur Verfügung steht und Pfizer für mindestens 5-6 Monate lieferfähig ist. Pfizer hat angekündigt, den Arzneimittelproduzenten zu wechseln und ab dem 1. Dezember 2019 Corden Pharma als Produzenten von Daunoblastin® zu beauftragen.

### Einfluss auf die Versorgung der Patienten

Ein Versorgungsengpass konnte durch eine Kontingentierung vermieden werden. Auf dem europäischen Markt waren andere, zugelassene Daunorubicin-Präparate erhältlich. Ein alternativer Therapieplan für die AML im Erwachsenenalter mit Ersatz von Daunorubicin durch Idarubicin wurde entwickelt, aber nicht implementiert.

### Aktueller Status

Zurzeit besteht kein Engpass.

### Schlussfolgerungen

- Der Engpass bei Daunoblastin® entstand durch Qualitätsprobleme in der Produktion – in Norditalien.
- Daunoblastin® gehört zu den versorgungskritischen Arzneimitteln, da es in Deutschland keine alternativen Hersteller gibt.

## **3.1.3 Piperacillin-Tazobactam**

### Hintergrund

Piperacillin-Tazobactam ist ein Breitspektrum-Antibiotikum, bestehend aus einem Acylureidopenicillin in Kombination mit einem Laktamase-Inhibitor. Es ist hoch wirksam in der Erstlinientherapie von schweren Infektionen bei immunsupprimierten Patienten, z. B. in Neutropenie nach Chemotherapie [8].

### Indikationen und Zulassung

Piperacillin-Tazobactam wurde erstmals im Jahr 1993 zugelassen. Indikationen sind die Therapie von Erwachsenen und Kindern mit schweren Pneumonien, komplizierten Harnwegsinfektionen, komplizierten intraabdominellen Infektionen, komplizierten Infektionen von Haut und Weichteilgewebe, sowie von Bakteriämien in Zusammenhang mit einer der genannten Infektionen. Piperacillin-Tazobactam ist in Form des Originalpräparates Tazobac® und mehrerer Generika zugelassen.

### Engpass

Seit Ende 2016 ist es in Deutschland wiederholt zu Engpässen bei Piperacillin-Tazobactam gekommen [9]. Die Food and Drug Administration (FDA) in den USA hatte bereits 2014 einen Lieferengpass gemeldet. Hintergrund waren unterschiedliche Produktionsprobleme in der zentralen Wirkstofffabrik in China, u. a. wurde ein Erdbeben als Ursache genannt. Die erste Information zu einem Lieferengpass von Piperacillin-Tazobactam haben wir am Tag vor Heiligabend 2016 auf unsere Website gestellt [9]. Der Engpass besteht bis heute weltweit.

### Einfluss auf die Versorgung der Patienten

Kommissionen wie die ART-Kommission (Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie) beim Robert-Koch-Institut und wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften wie die DGHO haben frühzeitig Alternativen mit anderen Breitbandantibiotika publiziert [8].

### Aktueller Status

Auch 2019 wurden vom BfArM mehrere Lieferengpässe bei Piperacillin-Tazobactam gemeldet.

### Schlussfolgerungen und Einordnung

- Der rezidivierende Engpass illustriert die Vulnerabilität der Versorgung, wenn für die Wirkstoffproduktion weltweit nur ein Hersteller zur Verfügung steht.

### 3.1.4 Ranitidin

#### Hintergrund

Ranitidin ist ein Wirkstoff aus der Substanzklasse der Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten. Es wurde 1976 entdeckt [10]. Seit den 80er Jahren ist es zur Hemmung der Magensäuresekretion in Europa zugelassen (Zantac®, Sostril®) und steht auf der World Health Organization (WHO) Model List of Essential Medicines [11]. Ranitidin wird oral, intramuskulär oder intravenös appliziert. Die Bioverfügbarkeit bei oraler Applikation beträgt etwa 50%. Ranitidin wird renal eliminiert.

#### Indikationen und Zulassung

Ranitidin wird in der Onkologie vor allem als Prämedikation vor medikamentöser Tumorthherapie eingesetzt. Ziel ist die Prophylaxe von Hypersensitivitätsreaktionen. Ranitidin wird explizit in den Fachinformationen von Cabazitaxel, Elotuzumab und lösungsmittelhaltigem Paclitaxel aufgeführt.

#### Engpass

Auf Ersuchen der Europäischen Kommission hat die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) am 12. September 2019 ein Verfahren zur Überprüfung von Ranitidin-haltigen Arzneimitteln gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet [12]. Hintergrund waren Testberichte, nach denen einige dieser Produkte N-Nitrosodimethylamin (NDMA) enthielten.

Nach eigenen Angaben kam die Information von der Börsen-notierten Online-Apotheke Valisure. Sie informierte die FDA am 13. September 2019. In einem Analyseverfahren waren bis zu 3 mg NDMA pro 150 mg-Tablette nachgewiesen worden. Diese Ergebnisse wurden bisher nicht von den Zulassungsbehörden bestätigt, die Testmethodik ist auch nicht unumstritten.

Die Ergebnisse sind nicht völlig überraschend. Bereits 2011 war in der Trinkwasserforschung gezeigt worden, dass Ranitidin (und andere Präparate) durch Chloramin und auch durch Ozonierung zu NDMA umgewandelt werden kann.

Der Nachweis von NDMA ist keine Folge einer Kontamination durch eine Fremdschubstanz im Rahmen des Herstellungsprozesses. Vielmehr entsteht NDMA durch eine inhärente Instabilität des Arzneimittelmoleküls.

NDMA wird aufgrund von Tierversuchen als wahrscheinliches menschliches Karzinogen eingestuft. Daten über ein gehäuftes Auftreten von Krebserkrankungen unter Ranitidin liegen nicht vor.

#### Einfluss auf die Versorgung der Patienten

Ranitidin ist nicht mehr erhältlich. Seitens der DGHO wurden Empfehlungen zum Ersatz von Ranitidin in der Prämedikation erstellt, und auch vom BfArM verbreitet [13]. Empfohlen wird

- Verzicht auf Ranitidin, wenn möglich
- Ersatz von Ranitidin durch Famotidin p.o.

#### Aktueller Status

Die abschließende Bewertung des Risikopotenzials von Ranitidin durch die EMA steht noch aus. Vielerorts wird auf den Einsatz von Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten verzichtet. Bei entsprechender Indikation wird Famotidin eingesetzt. Allerdings steht nur die orale Applikation zur Verfügung.



## **3.2 Bedarfssteigerung**

### **3.2.1 Rituximab (Truxima®)**

#### Beschreibung

Rituximab ist ein chimärer Anti-CD20 Antikörper. Die Bindung von Rituximab an das B-Zell-Antigen CD20 induziert Komplement-abhängige und Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität. Ein weiterer Mechanismus ist die Induktion von Apoptose via CD20 Signalübertragung. In Kombination mit Chemotherapie führt es zur Steigerung der Remissionsraten, zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, und in Indikationen wie den aggressiven B-Zell-Lymphomen zur Steigerung der Heilungsrate.

Seit Ablauf des Patentschutzes sind mehrere Biosimilars in der Europäischen Kommission (EU) zugelassen worden [14].

#### Indikationen und Zulassung

Rituximab-Biosimilars sind zugelassen beim folliculären Lymphom, beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom und bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). Darüber hinaus ist Rituximab wirksam bei sehr unterschiedlichen B-Zell-Neoplasien mit Expression von CD20, aber auch Autoimmunerkrankungen wie der Immunthrombozytopenie (ITP) [15] oder der rheumatoiden Arthritis. Der Einsatz erfolgt off label.

#### Engpass

Am 22. Februar 2017 hat die Europäische Kommission Truxima® der Firma Celltrion als erstes Rituximab-Biosimilar für den europäischen Markt zugelassen. Die deutschen Vertriebsrechte besitzt die Firma Mundipharma. Ende Mai 2017 wurde Truxima® auf dem deutschen Markt eingeführt. Im September 2017 meldete Celltrion einen Lieferengpass aufgrund eines sehr hohen Marktbedarfs.

#### Einfluss auf die Versorgung der Patienten

Aufgrund der Verfügbarkeit des Originalpräparates Mabthera® kam es nicht zu einem Versorgungsengpass.

#### Aktueller Status

Inzwischen sind mehrere Biosimilars zugelassen.

#### Schlussfolgerungen

- Der Engpass bei Truxima® entstand durch die hohe Bereitschaft der Verordner, vom Originalpräparat zum etwas preisgünstigeren Biosimilar zu wechseln.

### **3.3 Preisgestaltung**

#### **3.3.1 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 Handelsnamen Carmubris® bei Patienten mit malignen Hirntumoren [16], multiplem Myelom, malignen Lymphomen, Malignomen des Gastrointestinaltraktes u. a. verwendet. Carmustin ist fester und unverzichtbarer Bestandteil der Konditionierung vor allogener und autologer Blutstammzelltransplantation bei Kindern und Erwachsenen mit aggressiven Lymphomen [5, 17]. Es wird als Mono- und als Kombinationstherapie eingesetzt.

##### Engpass

Im Jahr 2013 wurde die Lizenz für Carmustin von Bristol Myers Squibbs an Emcure Pharmaceutical abgegeben. Diese ist jetzt der weltweit einzige Hersteller. Die europäische Zulassung besitzt Obvius Investment B.V. In den letzten Jahren ist der Preis von Carmustin mehrfach [18], im Jahr 2019 im Vergleich zur Zeit vor 2013 um das 40fache gestiegen.

##### Einfluss auf die Versorgung der Patienten

Die Medikamentenkosten für Carmustin werden durch das aktuelle Vergütungssystem mit den gültigen DRG-Pauschalen (Diagnosis-Related-Groups) nicht gedeckt. Die Zentren sind aus finanziellen Gründen gezwungen, andere Arzneimittel wie Lomustin oder Thiotepa einzusetzen. Diese sind zwar wirksam, es liegen aber keine umfassenden Daten zur identischen Wirksamkeit in den verschiedenen Indikationen vor.

##### Aktueller Status

Carmustin steht zu dem hohen Preis uneingeschränkt zur Verfügung.

##### Schlussfolgerungen

- Der Engpass in den Krankenhäusern entsteht durch die extreme Preissteigerung des Arzneimittels, die von den DRG-Pauschalen nicht gedeckt wird.
- Die Abhängigkeit von einem weltweit einzigen Hersteller kann zu hohen Kosten führen.
- Hohe finanzielle Belastungen durch „alte“ Arzneimittel werden durch die DRG-Erlöse kurzfristig nicht aufgefangen.

### 3.4 Marktrücknahmen bei neuen Arzneimitteln

Seit 2011 wurden in Deutschland mehr als 250 Arzneimittel neu oder in neuen Indikationen in der EU zugelassen. Alle wurden im Rahmen der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel nach dem AMNOG (Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes) bewertet. 110 dieser Arzneimittel betrafen die Onkologie. Ein solcher Innovationsschub ist einmalig in der Geschichte der Arzneimitteltherapie.

33 der über 250 neu zugelassenen Arzneimittel wurden zwischenzeitlich wieder vom pharmazeutischen Unternehmer vom Markt genommen. Die meisten Präparate betrafen die Diabetologie und hatten die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) erhalten [19].

In der Onkologie wurden bisher nur 3 Arzneimittel dauerhaft in Deutschland vom Markt genommen:

- Olaratumumab: weltweite Rückgabe der Zulassung wegen fehlender Wirksamkeit
- Regorafenib, siehe unten
- Sipuleucel-T: Rückgabe der EU-Zulassung und Fokussierung auf den US-amerikanischen Markt.

Versorgungsrelevant waren bzw. sind die Marktrücknahmen der folgenden Arzneimittel:

#### 3.4.1 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 ist hochwirksam bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Nachweis einer EGFR Mutation T790M, nach Vorbehandlung mit anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren [20]. Osimertinib war von der EMA im Februar 2016 auf der Basis nicht-randomisierter Studien zugelassen worden.

##### Indikationen und Zulassung

Osimertinib wurde 2016 erstmals für Patienten mit NSCLC und Nachweis einer EGFR Mutation T790M, nach Vorbehandlung mit anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren, zugelassen. 2018 folgte eine Zulassung für die Erstlinientherapie von Patienten mit anderen EGFR-Mutationen.

##### Engpass

Nach Abschluss einer randomisierten Studie bei Patienten mit NSCLC und Nachweis einer EGFR Mutation T790M, die die Ergebnisse der nicht-randomisierten Studie bestätigte, wurde Osimertinib wieder auf den Markt eingeführt. Das Ergebnis der erneuten, frühen Nutzenbewertung war „Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ [21].

##### Einfluss auf die Versorgung der Patienten

Analysen der Entwicklung der Verordnungen während der Phase der Marktrücknahme und des Importes aus dem Ausland liegen bisher nicht vor.

##### Aktueller Status

Osimertinib ist uneingeschränkt verfügbar.

### Schlussfolgerungen

- Mit Osimertinib wurde ein wirksames Arzneimittel aus ökonomischen Gründen zwischenzeitlich vom deutschen Markt genommen.
- Hier hat das AMNOG-System der frühen Nutzenbewertung und der verhandelten Preise zwischen Kostenträgern und pharmazeutischen Unternehmer nicht funktioniert.

### **3.4.2 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 und Zulassungen

Regorafenib ist zugelassen bei [22]

- Patienten mit metastasiertem, kolorektalem Karzinom nach Chemotherapie mit Fluoropyrimidinen, Anti-VEGFR- und Anti-EGFR-Therapie
- Patienten mit metastasiertem, gastrointestinalem Stromatumor (GIST) nach Vorbehandlung mit Imatinib und Sunitinib
- Patienten mit fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom (HCC) nach Vorbehandlung mit Sorafenib.

#### Engpass

Am 29. April 2016 wurde Regorafenib durch die 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 frühen Nutzenbewertung von Regorafenib bei GIST-Patienten hatte die 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 die Bayer Vital GmbH, Regorafenib vom deutschen Markt zu nehmen [3].

Ein Verfahren der frühen Nutzenbewertung zur Indikation „fortgeschrittenes HCC“ wurde nicht durchgeführt, da Stivarga® auf dem deutschen Markt nicht mehr eingeführt ist.

#### Einfluss auf die Versorgung der Patienten

Analysen der Entwicklung der Verordnungen in den drei Indikationen liegen nicht vor. Aus Rückmeldungen von onkologisch tätigen Ärzten ist bekannt, dass das Arzneimittel regelmäßig bei einzelnen Patienten verordnet und dann aus dem Ausland importiert wird.

## Aktueller Status

Stivarga® ist weiterhin in der EU zugelassen. Es muss in Deutschland über eine internationale Apotheke aus dem Ausland importiert werden. Die Verordnung eines nicht zugelassenen Arzneimittels und die Organisation der Lieferung sind mit einem Mehraufwand u. a. durch die besondere Aufklärung der Patienten verbunden.

## Schlussfolgerungen

- Mit Regorafenib ist ein wirksames Arzneimittel für die Drittlinientherapie von Patienten mit kolorektalem Karzinom und für Patienten mit gastrointestinalem Stromatumor aus ökonomischen Gründen vom deutschen Markt genommen worden.
- Dadurch ist Stivarga® auch für die Indikation GIST und die neue Indikation beim hepatozellulären Karzinom nicht auf dem deutschen Markt eingeführt.

## **4 Maßnahmen**

### **4.1 Register mit Meldepflicht**

Im Jahr 2013 wurde beim BfArM ein freiwilliges Register für Lieferengpässe eingerichtet [23]. Da das Register weder vollständig in der Information über existierende Engpässe noch über deren Beendigung war, wurde im Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG) vom August 2019 eine Meldepflicht eingeführt. Allerdings sind nur Lieferengpässe an Krankenhäuser meldepflichtig [24].

Wie das Beispiel von Cytarabin zeigt, ist das Register weiterhin nicht vollständig. Bei Cytarabin kamen die ersten Meldungen von Ärzten und Apothekern, dann forderte das BfArM die betroffenen Hersteller zur Meldung der Lieferengpässe auf.

Ein solches Register ist (in der Onkologie) nur brauchbar, wenn es zuverlässig über alle Arzneimittel einschl. der supportiven Therapie Auskunft gibt. Wir fordern ein verpflichtendes Register für alle Lieferengpässe. Ein solches deutsches Register kann nach jetzigem Stand aufgrund der großen nationalen Unterschiede nicht durch ein europäisches Register ersetzt werden.

### **4.2 Management von Lieferengpässen**

Als eine der Konsequenzen des Pharmadialogs wurde im Sommer 2016 ein Jour Fixe "Liefer- und Versorgungsengpässe" installiert. Die DGHO vertritt die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) in dieser Gruppe. Die Arbeit des Jour Fixe wurde nicht zuletzt von der World Health Organization, Department of Essential Medicines and Health Technologies, anerkannt: „I have to say that the system created in Germany should be a source of inspiration for other countries. Hope that we have opportunity to facilitate exchange and learning around shortages (December 2017).“

Der Jour Fixe verhindert keine Lieferengpässe, hilft aber bei der Vermeidung von Versorgungsengpässen. In der Onkologie hat aktuell die rasche Kommunikation über den Jour Fixe zur Veröffentlichung des Engpasses im Bundesanzeiger geführt und den erleichterten Import aus dem Ausland ermöglicht.

Auch die frühzeitige Erarbeitung der Empfehlungen zu Ranitidin, sowie von Alternativschemata zum Einsatz von Daunorubicin und Piperacillin-Tazobactam wurde durch die rasche Kommunikation und die Kooperation der beteiligten Institutionen beschleunigt.

### **4.3 Definition unverzichtbarer Arzneimittel**

Der Jour Fixe hat sich in seinem Positionspapier vom Juli 2019 zu „Liefer- und Versorgungsengpässen beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Vertragsgestaltung zwischen Kliniken und pharmazeutischen Unternehmen mit dem Ziel einer Verbesserung der Lieferfähigkeit versorgungsrelevanter Basistherapeutika in Kliniken“ auf Kriterien versorgungskritischer Lieferengpässe verständigt [25]. Diese sind:

- Bei Nicht-Verfügbarkeit verschlechtert sich die Prognose der betroffenen Patienten und
- Das Arzneimittel muss kurzfristig (innerhalb von 24 Stunden) und dauerhaft für die Versorgung der Patienten erhältlich sein und
- Das Arzneimittel wird in inhaltlich aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften empfohlen bzw. es entspricht der aktuellen Therapie und
- Für das Arzneimittel gibt es aktuell keine gleichwertige Alternative oder
- Das Arzneimittel wird in großer Menge benötigt.

### **4.4 Vorratshaltung – langfristige Liefervereinbarungen**

Die meisten Versorgungsengpässe in der Onkologie hätten durch eine Bevorratung von 3-6 Monaten verhindert werden können. Nicht verhindert worden wäre der Engpass bei Ranitidin. Eine Vorratshaltung könnte im Rahmen langfristiger, verpflichtender Liefervereinbarungen getroffen werden. Diese müsste entsprechend finanziell honoriert werden, und wäre auch im Rahmen von Rabattverträgen mit entsprechenden Ausschreibungen möglich.

### **4.5 Förderung qualitativ hochwertiger Herstellung von Arzneimitteln**

Das BfArM ging 2016 davon aus, dass 90% der Lieferengpässe bei Arzneimitteln durch Qualitätsmängel in der Produktion bedingt sind [3]. Weltweit führend in der Arzneimittelproduktion sind Indien, China und die USA. Nicht überall sind die Standards so hoch wie in Europa. Die aktuellen Erfahrungen in der Onkologie zeigen aber, dass auch Qualitätsmängel in europäischen Produktionsstätten existieren.

Wir fordern eine Förderung pharmazeutischer Industrie nach europäischen Standards.

## 5 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](https://doi.org/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](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. Akute myeloische Leukämie, Onkopedia 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>
5. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Onkopedia 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>
6. Akute lymphatische Leukämie, Onkopedia 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>
7. Bekanntmachung nach § 79 Absatz 5 des Arzneimittelgesetzes vom 6. September 2019. (BAnz AT 24.09.2019 B3) [www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de) (24. September 2019)
8. Fieber unbekannter Genese (FUO) bei neutropenischen Patienten, 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/fieber-unbekannter-genese-fuo-bei-neutropenischen-patienten/@@guideline/html/index.html>
9. Versorgungsengpass bei Piperacillin, Dezember 2016. <https://www.dgho.de/aktuelles/news/newsarchiv/2016/versorgungsengpass-bei-piperacillin>
10. Zeldis JB, Friedman LS, Isselbacher KJ. Ranitidine: a new H<sub>2</sub>-receptor antagonist. N Engl J Med. 309:1368-1373, 1983. DOI: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198312013092206>
11. WHO Model List of Essential Medicines, 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325772/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.07-eng.pdf?ua=1>
12. Ranitidin Versorgungsengpass, 2019. <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/versorgungsengpass/ranitidin-versorgungsengpass-10-10-2019.pdf/view>
13. [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/Kurzmitteilung\\_ranitidin.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/Kurzmitteilung_ranitidin.html)
14. European Medicines Agency: Rituximab, 2019. [https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search\\_api\\_views\\_fulltext=rituximab](https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=rituximab)
15. Immunthrombozytopenie, Onkopedia 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@@guideline/html/index.html>
16. Gliome im Erwachsenenalter, Onkopedia 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gliome-im-erwachsenenalter/@@guideline/html/index.html>
17. Mantelzell-Lymphom, Onkopedia 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>
18. Carmustin, 2018. <https://www.dgho.de/aktuelles/presse/pressemeldungen/krebskliniken-im-schwitzkasten-eines-medikamentenherstellers>

19. Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland, 2011 – 2018. Gerechtigkeit und Nachhaltigkeit, 2019. Band 13 der Gesundheitspolitischen Schriftreihe, herausgegeben von AWMF und DGHO. [https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/awmf\\_amnog\\_2019\\_210x297.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/awmf_amnog_2019_210x297.pdf)
20. Lungenkarzinom, Onkopedia 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>
21. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib (Neubewertung nach Fristablauf), G-BA Oktober 2017. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/286/>
22. European Medicines Agency: Stivarga®, 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stivarga>
23. BfArM Lieferengpässe: [http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amInformationen/Lieferengpaesse/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amInformationen/Lieferengpaesse/_node.html)
24. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung, August 2019. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Gesetze\\_und\\_Verordnungen/GuV/G/GSAV\\_bgb119\\_S.1202\\_150819.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/G/GSAV_bgb119_S.1202_150819.pdf)
25. BfArM: Empfehlungen des Jour Fixe zu Liefer- und Versorgungsengpässen zur Vertragsgestaltung zwischen Betreibern von Krankenhausapotheken / krankenhausversorgenden Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen mit dem Ziel einer Verbesserung der Lieferfähigkeit versorgungsrelevanter Arzneimittel in Kliniken, Juli 2019. [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amInformationen/Lieferengpaesse/Protokolle/Empfehlungen%20zur%20Vertragsgestaltung\\_190711.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amInformationen/Lieferengpaesse/Protokolle/Empfehlungen%20zur%20Vertragsgestaltung_190711.pdf?__blob=publicationFile&v=2)



## 6 Abkürzungsverzeichnis

<u>Abkürzung</u>	<u>Begriff</u>
ABDA	Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände
ADKA	Bundesverband deutscher Krankenhausapotheker
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AMG	Arzneimittelgesetz
AML	Akute Myeloische Leukämie
AMNOG	Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes
AWMF	Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CML	Chronische Myeloische Leukämie
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
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherungen
GLP	Good Laboratory Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NSCLC	Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitoren
WHO	World Health Organisation
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie