

Bernhard Wörmann

## Nicht lieferbar! Versorgungsabbruch unverzichtbarer Onkologika

Versorgungsengpässe  
gefährden Patienten.

Arzneimittelengpässe sind ein weltweites und kein neues Problem (Gatesman und Smith 2011). Inhaltlich sind Liefer- und Versorgungsengpässe zu unterscheiden. Lieferengpässe gehören für Apotheker inzwischen zum Alltag. Als Lieferengpass werden Engpässe klassifiziert, bei denen ein bestimmtes Präparat nicht unmittelbar und nicht im gewünschten Umfang lieferbar ist. Die verpflichtende Liste der FDA über Drug Shortages in den USA gibt einen guten Überblick über die Häufigkeit solcher Probleme (FDA Drug Shortages).<sup>1</sup> Auch die freiwillige Liste des BfArM zeigt die Vielfalt der betroffenen Arzneimittel und Fachgebiete (BfArM Lieferengpässe).<sup>2</sup> Als Versorgungsengpass werden Situationen klassifiziert, in denen der Lieferengpass eines bestimmten Präparates Auswirkungen auf die Versorgung der Patienten hat. Praktisch bedeutet dies, dass kein gleichwertiges Präparat eines anderen Herstellers aus dem In- oder Ausland zur Verfügung steht.

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie hat die Engpässe für Arzneimittel ihres Fachgebietes aus den letzten Jahren aufgearbeitet und im Band 9 ihrer Gesundheitspolitischen Schriftenreihe publiziert (Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO 2017). Die zentralen Ergebnisse werden in diesem Beitrag zusammengefasst.

### Engpässe bei Krebsmedikamenten

Die Engpässe der letzten Jahre in der Onkologie sind in Abbildung 1 grafisch dargestellt. Gleichzeitig zeigen die farblichen Kodierungen auch die Hauptursache des jeweiligen Engpasses. Welche Bedeutung derartige Engpässe haben, soll anhand von Melphalan nachfolgend erläutert werden.

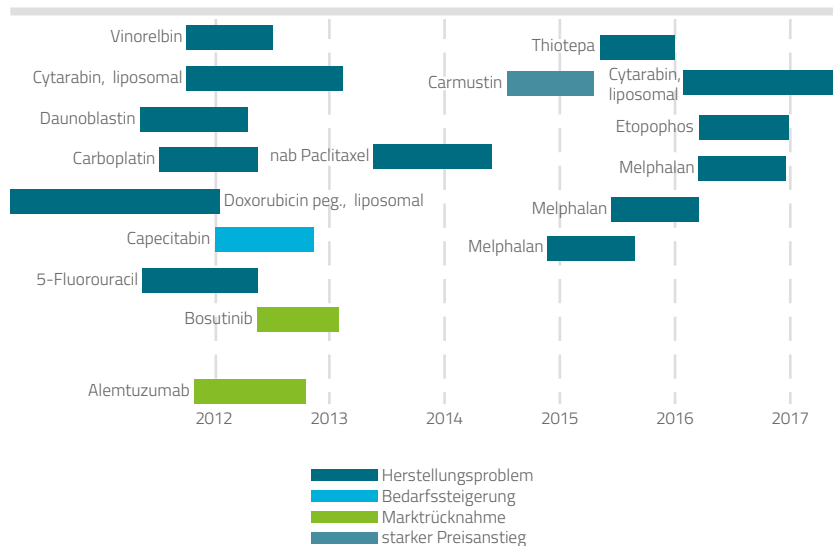
1 [www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/default.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/default.cfm)

2 [www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amInformationen/Lieferengpaesse/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amInformationen/Lieferengpaesse/_node.html)

Melphalan war in den letzten Jahren wiederholt nicht lieferbar. Der Engpass bei Melphalan ist durch die nationale Abhängigkeit von einem einzigen Vertreter und einem einzigen europäischen Herstellungsbetrieb zu erklären. Melphalan wird vor allem in der Behandlung von Leukämien und Lymphomen zur Vorbereitung auf Stammzelltransplantationen eingesetzt. Es ist in dieser Indikation, insbesondere in seinem Haupteinsatzgebiet, der Hochdosistherapie von Patienten mit Multiplem Myelom, aufgrund der medizinischen Datenlage nicht durch andere Substanzen ersetzbar. So muss die Therapie von Patienten bei einem Versorgungsengpass verschoben werden. Die konkreten Auswirkungen machte eine Umfrage der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e. V. (DAG-KBT) deutlich. Nahezu alle 36 Transplantationszentren, die an der Umfrage der DAG-KBT teilgenommen haben, gaben Schwierigkeiten bei der Beschaffung von Melphalan an. Bei 15 Patienten mussten die Konditionierungsschemata 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.

Keine therapeutische  
Alternative bei unverzicht-  
baren onkologischen  
Arzneimitteln

Abbildung 1: Arzneimittelengpässe in der Onkologie



Vor allem preiswerte  
generische Onkologika  
betroffen

## Ursachen von Lieferengpässen bei Arzneimitteln

Fast alle Engpässe der letzten Jahre können einer der im Folgenden aufgeführten Ursachen zugeordnet werden, manchmal ist die Ursache auch multifaktoriell.

### Herstellungsprobleme

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geht davon aus, dass 90 Prozent der Lieferengpässe bei Arzneimitteln durch Qualitätsmängel in der Produktion bedingt sind. Qualitätsprobleme in der Herstellung von Onkologika waren beispielsweise die Ursache für die Engpässe bei liposomalem Doxorubicin (Caelyx®) und liposomalem Cytarabin (Depocyte®). Die Herstellung der beiden Formulierungen ist komplex und dadurch besonders anfällig. Durch die weitgehende Verlagerung der Arzneimittelproduktion in außereuropäische Länder wie Indien, China und die USA ist die Überprüfung der Einhaltung europäischer Standards erschwert. 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.<sup>3</sup>

Abhängigkeit von einem  
Hersteller als Risikofaktor

Eine weitere Ursache von Herstellungsproblemen ist das Fehlen von Basisstoffen. Viele Zytostatika wie Anthrazykline, Taxane oder Vincaalkaloide wurden aus Naturstoffen entwickelt. Dazu gehört auch Etoposid. 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), gesetzt wurde.<sup>4</sup>

Eine dritte Ursache von Herstellungsproblemen ist die Abhängigkeit von einem einzigen Hersteller. 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

<sup>3</sup> [www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/invo/bfarm\\_dezember\\_2014\\_invo.pdf](http://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/invo/bfarm_dezember_2014_invo.pdf)

<sup>4</sup> [www.dgho.de/informationen/presse/pressemitteilungen/produktionsstopp-von-etoposid-dgho-erarbeitet-empfehlungen-zur-sicherstellung-der-versorgung-1](http://www.dgho.de/informationen/presse/pressemitteilungen/produktionsstopp-von-etoposid-dgho-erarbeitet-empfehlungen-zur-sicherstellung-der-versorgung-1)

basieren. Das war der Grund für den Lieferengpass bei 5-Fluorouracil im Jahr 2012. Die Abhängigkeit von einem einzigen Hersteller war auch der entscheidende Grund, warum aus dem Herstellungsproblem bei Melphalan letztlich ein relevanter Versorgungsengpass wurde.<sup>5</sup>

## Internationale Vertriebsstrategie des Herstellers

Bei einer Umfrage der European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) aus dem Jahr 2014 wurden 600 Krankenhausapotheker in 36 europäischen Ländern befragt. Am häufigsten wurden Engpässe im Bereich von Antibiotika (57 Prozent) und von Onkologika (55 Prozent) berichtet. Die publizierte Liste machte aber vor allem deutlich, wie unterschiedlich die Verteilung von Engpässen allein in Europa ist.<sup>6</sup>

Das betrifft auch die Onkologie. Als in Deutschland Melphalan fehlte, gab es in anderen Ländern gleichzeitig einen Mangel an Methotrexat, an Carboplatin und/oder an Dexamethason. Hintergrund können nationale Regelungen zum Marktzugang pharmazeutischer Unternehmer oder unterschiedliche Vermarktungsstrategien der Zulassungsinhaber sein. 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.

Verfügbarkeit abhängig  
von der Zahlungsbereit-  
schaft

## Bedarfssteigerung

Eine Änderung der Indikation kann kurzfristig, auch bei „alten“ Substanzen, zu einer Steigerung des Bedarfs führen. In der Onkologie haben wir das bei Capecitabin erlebt. Der Engpass bei 5-Fluorouracil (5-FU) induzierte einen Dominoeffekt, in dem das intravenös applizierte 5-FU durch das orale Capecitabin<sup>7</sup> ersetzt wurde.

<sup>5</sup> [www.dgho.de/informationen/nachrichten/schon-wieder-lieferengpass-bei-melphalan/?searchterm=melphalan](http://www.dgho.de/informationen/nachrichten/schon-wieder-lieferengpass-bei-melphalan/?searchterm=melphalan)

<sup>6</sup> [www.eahp.eu/practice-and-policy/medicines-shortages](http://www.eahp.eu/practice-and-policy/medicines-shortages)

<sup>7</sup> [www.dgho.de/informationen/presse/pressearchiv/2013\\_Test/lieferengpass-fuer-krebsmedikament-xelodaee-capecitabin/?searchterm=engpass](http://www.dgho.de/informationen/presse/pressearchiv/2013_Test/lieferengpass-fuer-krebsmedikament-xelodaee-capecitabin/?searchterm=engpass)

Preisexplosion durch  
Monopolstellung bei  
Generika

## Preisgestaltung

Die Preisgestaltung für Onkologika ist ein aktuelles Thema. Aber auch „alte“ Arzneimittel, die seit Jahrzehnten in Mono- oder Kombinationstherapien mit nachgewiesenem Erfolg eingesetzt werden und keinem Patentschutz mehr unterliegen, sind betroffen. Wenn alte Lizenzen vom bisherigen Inhaber an eine andere Firma verkauft werden, können neue Monopolsituationen entstehen. Die Preisgestaltung entspricht dem Vorgehen bei neuen Arzneimitteln, aber ohne das Regulativ des AMNOG-Verfahrens. In der Onkologie hat dieses Vorgehen bei Carmubris innerhalb eines Tages zu einem Preisanstieg auf das Mehrfache des Vortagspreises geführt. Bei Thiotepa war die Entwicklung ähnlich. Diese Arzneimittel werden vor allem im stationären Bereich eingesetzt. Die längerfristig festgelegten Klinikbudgets sind auf zusätzliche Kosten im sechsstelligen Euro-Bereich nicht eingestellt, auch so entstehen Engpässe.

Auf der anderen Seite kann auch ein sehr niedriger Preis den Vertrieb in Deutschland für pharmazeutische Unternehmen unattraktiv machen. Das war der Grund für den Engpass bei 5-Fluorouracil.

## Marktrücknahmen

Pharmazeutische Unternehmer können ihre Präparate aus ökonomischen Gründen jederzeit vom Markt nehmen, auch wenn das betroffene Arzneimittel nach den aktuellen Leitlinien zur Standardtherapie in der jeweiligen Indikation gehört. In den meisten Fällen sind ökonomische Gründe ausschlaggebend.

Marktrücknahme nach  
Belieben des pharmazeu-  
tischen Herstellers

Insgesamt wurden in Deutschland bisher über 20 Arzneimittel im Zusammenhang mit dem AMNOG-Verfahren vom deutschen Markt genommen (AMNOG-Report 2017). 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. In der Onkologie waren bisher Necitumumab, Osimertinib, Regorafenib und Sipuleucel-T dauerhaft, Bosutinib und Pomalidomid temporär betroffen.

Ein besonders prägnantes Beispiel ist Alemtuzumab, das der pharmazeutische Unternehmer für die Indikation chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) vom Markt genommen hat, weil er bei Vermarktung als Arzneimittel bei Patienten mit Multipler Sklerose einen höheren Gewinn erwartete.<sup>8</sup>

## Maßnahmen zur Vermeidung von Versorgungsengpässen

Die nachfolgenden Maßnahmen sind geeignet, mittel- und langfristig Versorgungsengpässe in der Onkologie zu vermeiden, wurden allerdings bisher noch nicht umgesetzt:

### 1. Umfassende Meldepflicht von Lieferengpässen für pharmazeutische Unternehmer

Im Jahr 2013 wurde beim BfArM ein auf Freiwilligkeit der Meldung basierendes Register für Lieferengpässe eingerichtet. Meldungen erfolgen aber nicht regelhaft, sodass das Register seinen Zweck nur unvollständig erfüllt.<sup>9</sup> Es soll im April 2017 ergänzt werden durch Vorgaben zur Meldung von Lieferengpässen bei Arzneimitteln, die

- unverzichtbar sind und
- bei denen aufgrund von nur wenigen Herstellern oder Zulassungsinhabern ein erhöhtes Risiko von Lieferengpässen besteht.

Eine entsprechende Medikamentenliste wurde vom BfArM in den letzten Jahren erarbeitet. Vollständigkeit der Informationen über existierende Engpässe und über deren Beendigung sind Voraussetzungen für die Nützlichkeit eines Registers, das Ärzte und Apotheker im Alltag unterstützt.

Darüber hinaus wurde erstmals in dem seit April 2017 geltenden Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (GKV-AMVSG) eine Verpflichtung für pharmazeutische Unternehmen eingeführt, Lieferengpässe an die belieferten Krankenhäuser zu melden (Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV,

<sup>8</sup> [www.dgho.de/informationen/presse/pressearchiv/2012/wirksames-leukaemie-medikament-aus-kommerziellen-gruenden-vom-markt-genommen/?-searchterm=alemtuzumab](http://www.dgho.de/informationen/presse/pressearchiv/2012/wirksames-leukaemie-medikament-aus-kommerziellen-gruenden-vom-markt-genommen/?-searchterm=alemtuzumab)

<sup>9</sup> [www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amlInformationen/Lieferengpaesse/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amlInformationen/Lieferengpaesse/_node.html)

Meldepflicht bei  
Lieferengpässen  
notwendig

GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG). Das ist ein Schritt in die richtige Richtung, aber nicht ausreichend. Die Meldepflicht beinhaltet leider keine Meldung gegenüber dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Auch droht den Herstellern keine Strafe, wenn sie der Meldepflicht nicht nachkommen. Die Erfahrung zeigt, dass nicht strafbesetzte Verpflichtungen wenig Beachtung finden.

Die Notwendigkeit einer zentralen Erfassung von Lieferengpässen durch das BfArM kann nach jetzigem Stand aufgrund der nationalen Besonderheiten nicht durch ein europäisches Register ersetzt werden. Es sollte daher eine Meldepflicht der pharmazeutischen Unternehmer gegenüber dem BfArM eingeführt werden, orientiert an dem verpflichtenden Register der FDA, wobei das Unterlassen der Meldung zu sanktionieren ist.<sup>10</sup> Das Einhalten der Meldepflicht ist engmaschig zu kontrollieren.

Gemeldet werden müssen:

- drohende Engpässe
- existierende Engpässe
- Beendigung von Engpässen

## 2. Obligate Vorratshaltung durch pharmazeutische Unternehmer für unverzichtbare Arzneimittel

Nicht jeder Arzneimittel-Engpass ist kritisch für die Versorgung der Patienten. Für viele Arzneimittel gibt es Alternativen, und Lieferengpässe führen nicht zu Versorgungsengpässen. Für einige, insbesondere onkologische Arzneimittel ist das anders: Sie sind unverzichtbar, weil sie alternativlos sind und ihre Nichtverfügbarkeit die Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie relevant verringert. Melphalan beispielsweise ist ein derartiges Arzneimittel.

---

<sup>10</sup> [www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/default.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/default.cfm)

Als unverzichtbar werden Arzneimittel definiert, 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.

Vorratshaltung für unverzichtbare onkologische Arzneimittel durch Hersteller vorzuschreiben

Für unverzichtbare Arzneimittel fordern wir eine obligate Vorratshaltung von drei bis sechs Monaten durch den pharmazeutischen Unternehmer. Wie die damit verbundenen Kosten gedeckt werden, ist festzulegen.

### 3. Verbessertes Management von Engpässen

- Leitlinien-gestützte Empfehlungen für eine äquieffektive alternative Therapie

Während für unverzichtbare Arzneimittel die kontinuierliche Verfügbarkeit sichergestellt werden muss, ist es für andere Arzneimittel in vielen Situationen medizinisch auch ausreichend, wenn es Empfehlungen für den gleichwertigen Ersatz des fehlenden durch ein anderes Arzneimittel gibt. Beispiele für ein solches funktionierendes Management war der Versorgungsengpass bei Piperacillin, unmittelbar vor den Weihnachtsfeiertagen 2016. Seitens der DGHO wurden Leitlinien-gestützte Empfehlungen für eine äquieffektive Antibiotika-Therapie gegeben (Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV, GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG).

- Erleichterter Import von Arzneimitteln aus dem Ausland

Eine weitere Möglichkeit ist der erleichterte Import von Arzneimitteln aus dem Ausland. Diese Forderung wurde teilweise durch eine Ergänzung des § 79 Absatz 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 GKV-Arzneimittel-Versorgungsstärkungsgesetz vom April 2017 ist vorgesehen, in § 73 Absatz 3 AMG die Möglichkeit einer erleichterten Beschaffung von Importarzneimitteln für Krankenhaus- und krankenhausversorgende Apotheken zu schaffen.

- Anordnung der Bereitstellung zugelassener Arzneimittel

Eine entsprechende Regelung war im Entwurf der AMG-Novellierung aus dem Jahr 2012 vorgesehen, wurde dann aber am Tag vor der Verabschiedung des Gesetzes wieder aus dem Text herausgenommen. Hier ist die Wiederaufnahme der Regelung zur Bereitstellung zugelassener Arzneimittel einschließlich angemessener Geldstrafen im § 52 b Absatz 5 AMG des Zweiten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zu fordern. Bei Auftreten eines Versorgungsmangels gibt es derzeit keine Möglichkeit der Sanktionierung von Unternehmen. Strafen sollten immer das letzte Mittel und angemessen sein.

## Zusammenfassung

Versorgungsengpässe treten bei unverzichtbaren onkologischen Arzneimitteln auf und verschlechtern die Prognose betroffener Patienten. Die Ursachen von Versorgungsengpässen sind identifiziert und grundsätzlich behebbar. Die dazu notwendigen Maßnahmen auf Systemebene müssen allerdings erst noch ergriffen werden. Es besteht dringender Handlungsbedarf auf politischer Ebene, Versorgungsengpässen vorzubeugen.

Ursachen für Engpässe sind behebbar.

## Literatur

- AMNOG-Report 2017 (2017): Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. DAK Gesundheit. Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung Band 17, herausgegeben von Andreas Storm. Heidelberg.
- Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG). Bundestags-Drucksache 18/11449. [www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Gesetze\\_und\\_Verordnungen/GuV/A/AMVSG\\_Beschlussempfehlung\\_Bericht\\_G-Ausschuss\\_170308.pdf](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/A/AMVSG_Beschlussempfehlung_Bericht_G-Ausschuss_170308.pdf) (Download am 24. April 2017).
- Gatesman, M. L., Smith, T. J. (2011): The shortage of essential chemotherapy drugs in the United States. *N Engl J Med* 365. S. 1653-1655. DOI: 10.1056/NEJMp1109772
- Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO (2017): Arzneimittelengpässe in der Hämatologie und Onkologie, Band 9. Berlin. [www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/band-9-arzneimittelengpaesse](http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/band-9-arzneimittelengpaesse) (Download am 24. April 2017).