

## e a-t 3/2016a

## ONKOLOGIKA IN ÜBERGROSSEN INJEKTIONSFLÄSCHCHEN\* ... verursachen Abfall für Millionen Euro

Infusionslösungen für die Onkologie werden überwiegend individuell nach Gewicht oder Körperoberfläche dosiert. Pharmahersteller bieten ihre Produkte jedoch fast ausschließlich in nur einer oder zwei Wirkstärken an, sodass oft beträchtliche Mengen Wirkstoff in den Injektionsfläschchen übrig bleiben – Wirkstoff, der teuer bezahlt werden muss und dessen Produktion und nachfolgende Entsorgung die Umwelt belastet. Im Prinzip kann der Rest einer Injektionslösung im Rahmen der Haltbarkeit für einen nachfolgenden Patienten verwendet werden. Dies ist vor allem in Apotheken großer Kliniken möglich, die viele Krebspatienten versorgen. In kleineren Krankenhäusern und im ambulanten Bereich sind die Chancen der Verwendung der Restmengen hingegen eingeschränkt.

US-amerikanische Onkologen rechnen hoch, dass sich der Wert der Restmengen parenteraler Krebsmittel in den USA

\* Dieser Text entspricht dem Blickpunkt-Artikel in a-t 2016: 47: 25-6, ergänzt um zwei Tabellen

2016 auf rund 1,8 Milliarden Dollar summiert, was 10% des entsprechenden Teilmarktes entspricht.<sup>1</sup> Ein in den USA offensichtlich relativ geringer Anteil der Restmengen, der bei nachfolgenden Patienten verwendet wird, ist dabei berücksichtigt. Um das Ausmaß der Verwürfe abzuschätzen, vergleichen die Autoren den Wirkstoffgehalt der 20 wichtigsten in der Onkologie verwendeten Parenteralia, die in Injektionsfläschchen für eine Einzeldosis angeboten werden, mit der niedrigsten zugelassenen Dosis für Patienten mit 70 kg Gewicht oder 1,7 m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF).

Wie zu erwarten, beeinflusst jede Veränderung dieser Vorgaben das Ergebnis der Modellrechnung: So sinkt der Kostenanteil für die zu verwerfenden Restmengen auf 1,4 Milliarden Dollar, wenn alle Patienten die höchste zugelassene Dosis erhalten würden, und steigt auf 2 Milliarden Dollar, wenn das Körpergewicht (KG) generell 10% niedriger angesetzt würde.<sup>1</sup> Der in den Injektionsfläschchen verbleibende Rest hängt aber auch wesentlich davon ab, ob die im Handelspräparat enthaltene Wirkstoffmenge therapiegerecht ist und ob die benötigte Dosis – bei Angebot verschiedener Wirkstärken – gestückt werden kann.

Therapiegerechte Dosisstärken fehlen oft – nicht nur in den USA, sondern auch in **Deutschland**. Wir haben die potenziell zu verwerfenden Restmengen für Präparate des deut-

**Tabelle 1: Deutschland – Verschwendung durch nicht therapiegerechte Packungsgrößen bei Parenteralia, die in der Onkologie verwendet werden;** Einzeldosierungen im Vergleich zu den in den Injektionsfläschchen verbleibenden Restmengen – jeweils bezogen auf die erste von der FDA zugelassene Indikation,<sup>1</sup> Berechnungen für Körpergewicht von 70 kg bzw. Körperoberfläche von 1,7 m<sup>2</sup>.

Wirkstoff Handelsname	erste zugelassene Indikation (nach <sup>1</sup> )	Dosis pro kg oder m <sup>2</sup>	typische Einzeldosis	Dosis im Handel Preis*/1 Flasche	zu verwerfender Wirkstoff		
					Menge/Dosis	% der Dosis	Kosten*
▼ <b>Asparaginase Erw. chr.</b> ERWINASE	akute lymphatische Leukämie	25.000 IE/m <sup>2</sup>	42.500 IE	10.000 IE 1.120 €	7.500 IE	15%	840 €
<b>Bendamustin</b> LEVACT	chronische lymphatische Leukämie	100 mg/m <sup>2</sup>	170 mg	25 mg, 100 mg 89 €, 348 €	5 mg	2,9%	18 €
<b>Bevacizumab</b> AVASTIN	Kolorektalkarzinom	5 mg/kg	350 mg	100 mg, 400 mg 472 €, 1.683 €	50 mg	12,5%	210 €
<b>Bortezomib</b> VELCADE	Multiples Myelom	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,2 mg	3,5 mg (1 mg a.H.) 1.643 €	1,3 mg	37,1%	610 €
▼ <b>Brentuximabvedotin</b> ADCETRIS	Lymphom	1,8 mg/kg	126 mg	50 mg 3.918 €	24 mg	16%	1.881 €
▼ <b>Cabazitaxel</b> JEVTANA	Prostatakarzinom	25 mg/m <sup>2</sup>	42,5 mg	60 mg 5.189 €	17,5 mg	29,2%	1.513 €
▼ <b>Carfilzomib</b> KYPROLIS	Multiples Myelom	20 mg/m <sup>2</sup>	34 mg	60 mg 1.699 €	26 mg	43,3%	736 €
<b>Cetuximab</b> ERBITUX	Kopf-Hals-Karzinom	250 mg/m <sup>2</sup>	425 mg	100 mg, 500 mg 302 €, 1.464 €	75 mg	15%	220 €
▼ <b>Eribulin</b> HALAVEN	Mammakarzinom	1,23 mg/m <sup>2</sup>	2,1 mg	0,88 mg, 1,32 mg 419 €, 623 €	0,1 mg	4,5%	47 €
<b>Filgrastim</b> NEUPOGEN	Neutropenie	5 µg/kg (= 0,5 Mio E/kg)	350 µg	300 µg**, 480 µg** 178 €, 281 €	130 µg	27,1%	76 €
▼ <b>Ipilimumab</b> YERVOY	Melanom	3 mg/kg	210 mg	50 mg, 200 mg 3.958 €, 15.659 €	40 mg	16%	3.139 €
▼ <b>Nivolumab</b> OPDIVO	Melanom	3 mg/kg	210 mg	40 mg, 100 mg 732 €, 1.804 €	10 mg	4,5%	182 €
<b>Paclitaxel an Albumin geb.</b> ABRAXANE	Mammakarzinom	260 mg/m <sup>2</sup>	442 mg	100 mg 416 €	58 mg	11,6%	241 €
<b>Panitumumab</b> VECTIBIX	Kolorektalkarzinom	6 mg/kg	420 mg	100 mg, 400 mg 628 €, 2.452 €	80 mg	16%	493 €
▼ <b>Pembrolizumab</b> KEYTRUDA	Melanom	2 mg/kg	140 mg	50 mg 2.245 €	10 mg	6,7%	449 €
<b>Pemetrexed</b> ALIMTA	Bronchialkarzinom	500 mg/m <sup>2</sup>	850 mg	100 mg, 500 mg 522 €, 2.533 €	50 mg	5,6%	257 €
▼ <b>Ramucirumab</b> CYRAMZA	Magenkarzinom	8 mg/kg	560 mg	100 mg, 500 mg 648 €, 3.144 €	40 mg	6,7%	253 €
<b>Rituximab</b> MABTHERA i.v.	Non-Hodgkin- Lymphom	375 mg/m <sup>2</sup>	637,5 mg	100 mg, 500 mg 420 €, 2.044 €	62,5 mg	8,9%	258 €
▼ <b>Trastuzumab Emtansin</b> KADCYLA	Mammakarzinom	3,6 mg/kg	252 mg	100 mg, 160 mg 2.038 €, 3.226 €	8 mg	3,1%	162 €

▼ = Vorsicht: weniger als 5 Jahre im Handel oder unter zusätzlicher Überwachung

\* Alle Preisangaben bezogen auf Listenpreise (Apothekenverkaufspreis mit MwSt.)

\*\* Fertigspritze

© 2016 **arznei-telegramm**®

schen (Tabelle 1) und des österreichischen (Tabelle 2) Marktes berechnet.

Beispiel **Bortezomib** (VELCADE): Das Mittel zur Behandlung eines Multiplen Myeloms gibt es in den USA wie hierzulande lediglich in Durchstechfläschchen zu 3,5 mg. Bei einer typischen Einzeldosis von 2,2 mg (1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF) bleiben also 1,3 mg übrig: 37% sind somit gegebenenfalls zu entsorgen (vgl. Tabelle 1). Bei sechs Zyklen mit jeweils vier Injektionen summiert sich dies pro Patient auf 14.640 €.\* Der GKV-Spitzenverband errechnet für 2015 allein für den Bereich der ambulanten Versorgung Verwürfe von VELCADE im Wert von knapp 16 Millionen €.<sup>2</sup> Vor fünf Jahren hat Janssen-Cilag in Deutschland die Packungsgröße mit 1 mg Bortezomib, die eine flexiblere Dosierung ermöglichte, aus dem Handel\*\* genommen. Der Profit wird durch Verringerung auf nur eine Dosisstärke gesteigert: Statt 3 Fläschchen zu 1 mg müssen seitdem für eine 3,5-mg-Packung 200 € mehr bezahlt und statt 0,8 mg nunmehr 1,3 mg Wirkstoff im Wert von 610 € verworfen werden.

\* Alle Angaben für die Kosten deutscher Präparate nach Listenpreisen (Apothekenverkaufspreise inklusive Mehrwertsteuer).

\*\* Janssen begründet dies damit, dass sich in Deutschland die subkutane Gabe von Bortezomib aufgrund besserer Verträglichkeit durchgesetzt habe und 1 mg „technisch für die subkutane Gabe aufgrund des geringeren Volumens nicht zubereitbar“ sei.<sup>3</sup> Hier erscheinen uns Zweifel angebracht, –Red.

Das Potenzial der Umsatzmaximierung durch gezielte Umstellung von Packungsgrößen wird auch beim Melanommittel **▼Pembrolizumab** (KEYTRUDA) deutlich: In den USA hat MSD die Dosis pro Flasche von 50 mg auf 100 mg erhöht.<sup>3</sup> Bei einer Einzeldosierung von 140 mg (2 mg/kg KG) bleiben seitdem nicht mehr nur 10 mg übrig (bei dreimal 50 mg), sondern das Sechsfache (60 mg, bei zweimal 100 mg). In Deutschland bietet die Firma nach wie vor nur 50-mg-Fläschchen an. Die vergleichsweise geringe Restmenge von 10 mg entspricht einem Verkaufswert von 449 €.

Zwischen 3% und 43% der in den Parenteralia enthaltenen Wirkstoffmenge bleiben als Rest über (USA:<sup>1</sup> 1% bis 33%). Am ungünstigsten schneidet hierzulande mit 43% (Wert 736 €) das zur Therapie eines Multiplen Myeloms verwendete **▼Carfilzomib** (KYPROLIS) ab. Am teuersten ist der potenzielle Verwurf beim Melanommittel **▼Ipilimumab** (YERVOY), bei dem ggf. 16% des Wirkstoffes – Kostenanteil über 3.100 € – als Rest anfallen. Und dies pro Patient alle drei Wochen!

Nicht therapiegerecht dosierte Injektionsfläschchen gibt es auch außerhalb der Onkologie, beispielsweise beim Antikörper **Infliximab** (REMICADE u.a.), der indikationsabhängig in Einzeldosierungen von 3 mg/kg KG oder 5 mg/kg KG – entsprechend 210 mg oder 350 mg – dosiert wird. Bei den erhält-

Warenzeichen in der Schweiz (Beispiele; Warenzeichen für Österreich siehe Tab. 2)

Bendamustin: RIBOMUSTIN

Bevacizumab: AVASTIN

Bortezomib: VELCADE

Brentuximabvedotin: ADCETRIS

Cabazitaxel: JEVTANA

Carfilzomib: KYPROLIS

Cetuximab: ERBITUX

Eribulin: HALAVEN

Filgrastim: NEUPOGEN

Infliximab: REMICADE

Ipilimumab: YERVOY

Nivolumab: OPDIVO

Paclitaxel an Albumin gebunden: ABRAXANE

Panitumumab: VECTIBIX

Pembrolizumab: KEYTRUDA

Pemetrexed: ALIMTA

Ramucirumab: CYRAMZA

Rituximab: MABTHERA

Trastuzumab Emtansin: KADCYLA

**Tabelle 2: Österreich – Verschwendung durch nicht therapiegerechte Packungsgrößen bei Parenteralia, die in der Onkologie verwendet werden;** Einzeldosierungen im Vergleich zu den in den Injektionsfläschchen verbleibenden Restmengen – jeweils bezogen auf die erste von der FDA zugelassene Indikation,<sup>1</sup> Berechnungen für Körpergewicht von 70 kg bzw. Körperoberfläche von 1,7 m<sup>2</sup>.

Wirkstoff Handelsname	erste zugelassene Indikation (nach <sup>1</sup> )	Dosis pro kg oder m <sup>2</sup>	typische Einzeldosis	Dosis im Handel Preis*/1 Flasche	zu verwerfender Wirkstoff Menge/Dosis	% der Dosis	Kosten*
<b>▼Asparaginase Erw. chr.</b> ERWINASE	akute lymphatische Leukämie	25.000 IE/m <sup>2</sup>	42.500 IE	10.000 IE 1.086 €	7.500 IE	15%	815 €
<b>Bendamustin</b> LEVACT	chronische lymphatische Leukämie	100 mg/m <sup>2</sup>	170 mg	25 mg, 100 mg 120 €, 437 €	5 mg	2,9%	23 €
<b>Bevacizumab</b> AVASTIN	Kolorektalkarzinom	5 mg/kg	350 mg	100 mg, 400 mg 567 €, 1.948 €	50 mg	12,5%	243 €
<b>Bortezomib</b> VELCADE	Multipl. Myelom	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,2 mg	3,5 mg 1.703 €	1,3 mg	37,1%	632 €
<b>▼Brentuximabvedotin</b> ADCETRIS	Lymphom	1,8 mg/kg	126 mg	50 mg 4.787 €	24 mg	16%	2.298 €
<b>▼Cabazitaxel</b> JEVTANA	Prostatakarzinom	25 mg/m <sup>2</sup>	42,5 mg	60 mg 7.003 €	17,5 mg	29,2%	2.042 €
<b>▼Carfilzomib</b> KYPROLIS	Multipl. Myelom	20 mg/m <sup>2</sup>	34 mg	60 mg 1.949 €	26 mg	43,3%	845 €
<b>Cetuximab</b> ERBITUX	Kopf-Hals-Karzinom	250 mg/m <sup>2</sup>	425 mg	100 mg, 500 mg 316 €, 1.459 €	75 mg	15%	219 €
<b>▼Eribulin</b> HALAVEN	Mammakarzinom	1,23 mg/m <sup>2</sup>	2,1 mg	0,88 mg 613 €	0,54 mg	20,5%	376 €
<b>Filgrastim</b> NEUPOGEN	Neutropenie	5 µg/kg (= 0,5 Mio E/kg)	350 µg	300 µg**, 480 µg** 106 €, 161 €	130 µg	27,1%	44 €
<b>▼Ipilimumab</b> YERVOY	Melanom	3 mg/kg	210 mg	50 mg, 200 mg 6.092 €, 24.237 €	40 mg	16%	4.853 €
<b>▼Nivolumab</b> OPDIVO	Melanom	3 mg/kg	210 mg	40 mg, 100 mg 857 €, 2.079 €	10 mg	4,5%	211 €
<b>Paclitaxel an Albumin geb.</b> ABRAXANE	Mammakarzinom	260 mg/m <sup>2</sup>	442 mg	100 mg 508 €	58 mg	11,6%	294 €
<b>Panitumumab</b> VECTIBIX	Kolorektalkarzinom	6 mg/kg	420 mg	100 mg, 400 mg 648 €, 2.463 €	80 mg	16%	498 €
<b>▼Pembrolizumab</b> KEYTRUDA	Melanom	2 mg/kg	140 mg	50 mg 2.483 €	10 mg	6,7%	497 €
<b>Pemetrexed</b> ALIMTA	Bronchialkarzinom	500 mg/m <sup>2</sup>	850 mg	100 mg, 500 mg 523 €, 2.303 €	50 mg	5,6%	244 €
<b>▼Ramucirumab</b> CYRAMZA	Magenkarzinom	8 mg/kg	560 mg	100 mg, 500 mg 892 €, 4.289 €	40 mg	6,7%	345 €
<b>Rituximab</b> MABTHERA i.v.	Non-Hodgkin-Lymphom	375 mg/m <sup>2</sup>	637,5 mg	100 mg, 500 mg 458 €, 2.202 €	62,5 mg	8,9%	278 €
<b>▼Trastuzumab Emtansin</b> KADCYLA	Mammakarzinom	3,6 mg/kg	252 mg	100 mg, 160 mg 2.463 €, 3.914 €	8 mg	3,1%	196 €

▼ = Vorsicht: weniger als 5 Jahre im Handel oder unter zusätzlicher Überwachung  
\* Alle Preisangaben bezogen auf Listenpreise (Apothekenverkaufspreis mit MwSt.)

\*\* Fertigspritze

lichen Fläschchen mit ausschließlich 100 mg fallen Restmengen von 90 mg oder 50 mg an, entsprechend 841 € oder 467 €.

Auch bedingt durch Abrechnungsmodalitäten mit Krankenkassen wird versucht, das Ausmaß der Verwürfe gering zu halten. Bisweilen scheinen Einzeldosierungen aber auch auf den Inhalt ganzer Fläschchen ab- oder aufgerundet, also eine Art Pauschaldosis injiziert zu werden. Einige Patienten erhalten dann eine geringere Dosis als zugelassen, was die Wirksamkeit beeinträchtigen kann. Bei Aufrundung wird das Zuviel an Wirkstoff über den Körper des Patienten entsorgt – mit dem Potenzial verstärkter Schädwirkungen.<sup>1</sup>

■ **Jährlich müssen hierzulande Restmengen von Onkologika im Wert von zigmillionen Euro entsorgt werden, weil Pharmafirmen die Injektionsfläschchen – zum Teil anscheinend bewusst – nicht in therapiegerechten Dosisstärken vertreiben. Vor allem in kleineren Kliniken und im ambulanten Bereich mangelt es an Möglichkeiten, die Restmengen bei Folgepatienten zu verwenden.**

■ **Administrative Bestrebungen fehlen, diese Verschwendung von Ressourcen systematisch einzuschränken.**

■ **Europäisch und national sollte der Spielraum der gesetzlichen Regelungen ausgeschöpft bzw. die gesetzlichen Vorgaben so angepasst werden, dass der Anteil zu verwerfender Restmengen auf das geringste mögliche Ausmaß beschränkt wird, beispielsweise auf höchstens 3%<sup>1</sup>.**

1 BACH, P.B. al.: BMJ 2016; 352: i788 (7 Seiten)

2 GKV-Spitzenverband, Referat Arzneimittel: Schreiben vom 10. März 2016

3 Janssen-Cilag: Schreiben vom 9. März 2016