

AG Zelltherapie

Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V. (DAG-KBT) und der AG Hämatopoetische Zelltherapie der German Lymphoma Alliance (GLA) zur Verwendung von Carmustin in der Hochdosistherapie vor autologer Stammzelltransplantation

Carmustin (BCNU) ist ein Kernbestandteil der Hochdosistherapie in der autologen Stammzelltransplantation von Lymphomen in den Standard-Hochdosisregimes BEAM und TT-BCNU. Carmustin wurde von BMS entwickelt, lange Jahre hergestellt und vertrieben. Im Januar 2013 wurden die Rechte an die indische Firma Emcure verkauft, die seither die Herstellung von Carmustin verantwortet. Vertreiber in Europa ist die Firma Nexcape Pharmaceuticals (UK), Importeur für Deutschland seit dem 01.01.2018 die Firma Tillomed (Ahrensburg). Neben periodischen Lieferengpässen, die allerdings Deutschland bisher nur wenig betrafen, ist die Zeit seit der Übernahme durch Emcure durch regelmäßige Preissteigerungen geprägt, so dass aktuell der Preis mehr als das 40fache (!) dessen der BMS-Ära beträgt.

Mit den zuletzt aufgerufenen Preisen von 1400€ für 100mg Carmustin sind allein für dieses Medikament im Rahmen des BEAM-Regimes Kosten von >10.000€ brutto zu veranschlagen, so dass unter den derzeitigen DRG-Bewertungen die autologe HCT mit BEAM nicht mehr kostendeckend durchgeführt werden kann, da es für BCNU kein ZE gibt. Angesichts der exponentiellen Dynamik der Preisentwicklung bei BCNU laufen die DRG-immanenten Mechanismen zur Anpassung der Bewertung der DRG für die autologe Stammzelltransplantation ins Leere. Entlastung könnte die Einführung eines Zusatzentgelts bringen; unter den gegenwärtigen Regularien sind die Aussichten, dass Carmustin einen ZE-Status erlangt, allerdings äußerst gering.

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie hat bereits vor 3 Jahren die zur Preistreiberei einladenden Monopolstrukturen im Bereich generischer Tumorthérapeutika am Beispiel Carmustin angeprangert und die Politik zur Schaffung von Rahmenbedingungen aufgefordert, die Versorgungssicherheit gewährleisten und die Leistungserbringer von finanziellen Risiken entlasten. Die DAG-KBT und DGHO haben diesen Appell jetzt in eindringlicher Form erneuert.

Zur kurzfristigen Sicherstellung der Versorgung können BCNU-freie Hochdosisregimes eine Alternative darstellen. Die DAG-KBT und die AG Zelltherapie der GLA haben hierfür gemeinsame Empfehlungen formuliert, die im Folgenden wiedergegeben sind.

Evidenz (Tabellen 1 & 2):

- HL: BEAM ist Standard ¹³. BeEAM, LEAM, TEAM liefern vergleichbare Ergebnisse bei wesentlich schwächerer Evidenzstärke (n, Beobachtungszeit, Studiendesign)
- DLBCL: BEAM ist Standard ¹⁴. BeEAM, LEAM, TEAM, BuCy liefern vergleichbare Ergebnisse bei wesentlich schwächerer Evidenzstärke
- FL: BEAM und TBI/CY sind Standard ^{15;16}. Keine suffizienten Daten zu BeEAM, LEAM, TEAM. BuCy liefert vergleichbare Ergebnisse nach einer Registeranalyse ⁹. Thiotepa-basierte Regimes (TEAM und andere) lieferten vergleichbare Ergebnisse in einer Registeranalyse ⁷
- MCL: BEAM und TBI/CY sind Standard ^{17;18}. Keine suffizienten Daten zu BeEAM, LEAM, TEAM. BuCy liefert vergleichbare Ergebnisse nach einer Registeranalyse ⁹
- PTCL: BEAM und TBI/CY sind Standard ¹⁹⁻²¹. Keine suffizienten Daten zu BeEAM, LEAM, TEAM.
- PCNSL: TT-BCNU sind Standard ^{22;23}. TBC (TT/BU/CY) kommt bei allerdings schwächerer Evidenzstärke als Alternative in Betracht ²⁴⁻²⁶.

Empfehlungen:

Bei allen Einschränkungen rechtfertigt die vorhandene Evidenz den Einsatz der genannten Alternativprotokolle bei HL, DLBCL und PCNSL, auch wenn BCNU-basierte Protokolle als Standard aufzufassen und nach Möglichkeit zu bevorzugen sind. Die Wahl des Alternativprotokolls sollte sich nach den individuellen Erfahrungen des Behandlungsteams mit den zur Auswahl stehenden Regimes und dem Zulassungsstatus richten.

Um die Datenbasis der Alternativprotokolle zu verbessern, sollte bei ihrer Anwendung routinemäßig ein erweitertes DRST-Reporting (MED-B-Format) erfolgen.

Für FL, MCL und PTCL stellt die Ganzkörperbestrahlung eine Standard-Alternative dar. Ein erhöhtes Zweitneoplasierisiko nach TBI muss in Betracht gezogen werden, kann nach neueren Untersuchungen allerdings nicht als gesichert gelten und führt nicht zu einem nachweislichen Überlebensnachteil ¹⁰. Wo die TBI nicht verfügbar oder nicht möglich ist, erscheint außerhalb von Studien für Busulfan-basierte Regimes die Evidenz (für FL und MCL) am stärksten.

Im März 2018

Dietrich Beelen , Wolfgang Bethge, Martin Bornhäuser, Peter Dreger, Hermann Einsele, Guido Kobbe, Robert Zeiser, Peter Bader und Nicolaus Kröger

Für den Vorstand der DAG-KBT

Peter Dreger, Gerald Illerhaus, Simone Thomas

Für die AG Hämatopoetische Zelltherapie der GLA

Tabelle 1: Alternativen zu BCNU in BEAM

Bendamustin	n	Studien- typ	Entität	FU	PFS/OS	Referenz
BeEAM Bendamustin 200mg/m ² /d x2d (100mg ca.330€) (X8)	43	retro	Aggr. B- NHL 23, MCL 5, HL 15	41mo	72%/82% (3y)	^{1,2}
BeEAM (BEAM) Bendamustin 200mg/m ² /d x2d	29 (58)	Retro, matched pair	DLBCL, MCL		Keine Angaben. Erhöhte renale und GI-Tox	³
BeEAM Bendamustin 200mg/m ² /d x2d	39	retro	DLBCL 17, MCL 8, indolent NHL 6, HL 6	19mo	69%/72% (2y)	⁴
Lomustin	n		Entität	FU	PFS/OS	Referenz
LEAM (BEAM) Lomustin 200 mg/qm po (100mg ca.100€)	17 (34)	retro	NHL 26, HL 25	Keine An-gabe	45%/62% (2y) (41%/63%)	⁵
LEAM (BEAM) Lomustin 200 mg/qm po	50 (50)	retro	DLBCL 39, FL 31, HL 30	Keine An-gabe	69%/86% (3y) (75%/86%)	⁶
Thiotepa	n		Entität	FU	PFS/OS	Referenz
TEAM (BEAM) TT 10mg/kg (100mg ca.1035€) (x7) (ZE!)	110 (199)	Retro, matched pair	DLBCL 44%, FL 10%, HL 46%	28mo (18mo)	49%/77% (2,5y) (62%/77%)	⁷
TECAM (BEAM) Thiotepa kumulativ 160 mg/qm Cyclophosphamid 60 mg/kg	65 (60)	retro	DLBCL 46%, MCL 12%, FL 9%, HL 32%	47mo	49%/64% (3y) 62%/71%	⁸
TEAM TT 10mg/kg	28	Prospektiv (NIS)	NHL/ HL	>12mo	49%/77% (1y)	Sayer, EBMT 2018

Tabelle 2: Alternativen zu BEAM

BU/CY	n	Studientyp	Entität	FU	PFS/OS	Referenz
BU/CY (BEAM) Busulfan bis 16mg/kg p.o. bzw. 12,8mg/kg iv Cyclophospham id120 mg/kg Busilvex (60mg ca. 400€) (x16)	165 (316)	Register	HL	72mo (66mo)	51%/65% (3y) (62%*179%*)	⁹
BU/CY (BEAM) Busulfan bis 16mg/kg p.o. bzw. 12,8mg/kg iv Cyclophospham id120 mg/kg	624 (1414)	Register	B-NHL	72mo (66mo)	45-60%/ 52-79% (3y) (47-62%/ 58-75%)	⁹
TBI/CY	n	Studientyp	Entität	FU	PFS/OS	Referenz
TBI/CY (BEAM) Keine Angaben	152 (254)	Register	FL	95mo (66mo)	54%/71% (3y) (52%/73%)	⁹
TBI/CY (BEAM) Keine Angaben	680 (1553)	Register	FL	87mo (67mo)	58%*177% (5y) (49%/74%)	¹⁰
TBI/CY (BEAM) Keine Angaben	90 (162)	Register	MCL	95mo (66mo)	62%/66% (3y) (62%/75%)	⁹
TBI/CY/E (BEAM) TBI 12Gy Cyclophospham id100 mg/kg VP16 60mg/kg	43 (32)	Retro	MCL	75mo (79mo)	66%/81% (5y) (52%/68%)	¹¹

* p < 0,05 multivariat

Weitere Studien zu HDT-Alternativen (ohne zusätzlichen Evidenzgewinn) s. Damaj et al. ¹².

Referenzen

1. Visani G, Malerba L, Stefani PM et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *B* 2011;118:3419-3425.
2. Visani G, Stefani PM, Capria S et al. Bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan, and autologous stem cell rescue produce a 72% 3-year PFS in resistant lymphoma. *B* 2014;124:3029-3031.
3. Garciaz S, Coso D, Schiano de Collella JM et al. Bendamustine-based conditioning for non-Hodgkin lymphoma autologous transplantation: an increasing risk of renal toxicity. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:319-321.
4. Gilli S, Novak U, Taleghani BM et al. BeEAM conditioning with bendamustine-replacing BCNU before autologous transplantation is safe and effective in lymphoma patients. *Ann.Hematol*. 2017;96:421-429.
5. Sharma A, Kayal S, Iqbal S, Malik PS, Raina V. Comparison of BEAM vs. LEAM regimen in autologous transplant for lymphoma at AIIMS. *Springerplus*. 2013;2:489.
6. Kothari J, Foley M, Peggs KS et al. A retrospective comparison of toxicity and initial efficacy of two autologous stem cell transplant conditioning regimens for relapsed lymphoma: LEAM and BEAM. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:1397-1399.
7. Sellner L, Boumendil A, Finel H et al. Thiotepa-based high-dose therapy for autologous stem cell transplantation in lymphoma: a retrospective study from the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:212-218.
8. Joffe E, Rosenberg D, Rozovski U et al. Replacing carmustine by thiotepa and cyclophosphamide for autologous stem cell transplantation in Hodgkin's and non-Hodgkin's B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53:29-33.
9. Chen YB, Lane AA, Logan BR et al. Impact of conditioning regimen on outcomes for patients with lymphoma undergoing high-dose therapy with autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol.Blood Marrow Transplant* 2015;21:1046-1053.
10. El-Najjar I, Boumendil A, Luan JJ et al. The impact of total body irradiation on the outcome of patients with follicular lymphoma treated with autologous stem cell transplantation in the modern era. A retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. *Ann Oncol* 2014;25:2224-2229.
11. Tseng YD, Stevenson PA, Cassaday RD et al. Total Body Irradiation Is Safe and Similarly Effective as Chemotherapy-Only Conditioning in Autologous Stem Cell Transplantation for Mantle Cell Lymphoma. *Biol.Blood Marrow Transplant*. 2018;24:282-287.
12. Damaj G, Cornillon J, Bouabdallah K et al. Carmustine replacement in intensive chemotherapy preceding reinjection of autologous HSCs in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: a review. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52:941-949.
13. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:2065-2071.
14. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J.Clin.Oncol*. 2010;28:4184-4190.
15. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma - results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2004;104:2667-2674.
16. Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C et al. Rituximab Purging and/or Maintenance in Patients Undergoing Autologous Transplantation for Relapsed Follicular Lymphoma: A Prospective Randomized Trial From the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31:1624-1630.
17. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N.Engl.J.Med*. 2017;377:1250-1260.
18. Hermine O, Hoster E, Walewski J et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet* 2016;388:565-575.
19. d'Amore F, Relander T, Lauritzen GF et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol* 2012;30:3093-3099.

20. Reimer P, Rudiger T, Geissinger E et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:106-113.
21. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E et al. Clinical Practice Recommendations on Indication and Timing of Hematopoietic Cell Transplantation in Mature T Cell and NK/T Cell Lymphomas: An International Collaborative Effort on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol.Blood Marrow Transplant*. 2017;23:1826-1838.
22. Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2016;3:e217-e227.
23. Kasenda B, Ihorst G, Schroers R et al. High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell support for relapsed or refractory primary CNS lymphoma: a prospective multicentre trial by the German Cooperative PCNSL study group. *Leukemia* 2017;31:2623-2629.
24. Cote GM, Hochberg EP, Muzikansky A et al. Autologous stem cell transplantation with thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide (TBC) conditioning in patients with CNS involvement by non-Hodgkin lymphoma. *Biol.Blood Marrow Transplant* 2012;18:76-83.
25. Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood* 2015;125:1403-1410.
26. Schorb E, Fox CP, Fritsch K et al. High-dose thiotepa-based chemotherapy with autologous stem cell support in elderly patients with primary central nervous system lymphoma: a European retrospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52:1113-1119.

PRESSEMITTEILUNG

Krebskliniken im Schwitzkasten eines Medikamentenherstellers

Berlin, 15. März 2018 – In den letzten Jahren ist es zu einer Preisexplosion bei Carmustin gekommen, einem unverzichtbaren Arzneimittel in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Lymphknotenkrebs. Nach kontinuierlicher Preissteigerung seit 2013 hat sich der Preis zu Beginn dieses Jahres nochmals verdreifacht. Der Vorgang ist ein weiteres Beispiel für die fortbestehenden Unsicherheiten der medikamentösen Versorgung von Krebspatienten, vor allem mit älteren Arzneimitteln außerhalb des Patentschutzes.

Seit mehreren Jahren gibt es wiederholt Engpässe bei Arzneimitteln gegen Krebs und andere lebensbedrohliche Erkrankungen. Die Gründe sind vielfältig. Sie reichen von Problemen bei der Herstellung bis zur Rückgabe der Zulassung aus wirtschaftlichen Gründen. Das Krebsmedikament Carmustin wird seit mehr als 40 Jahren in der Behandlung von bösartigen Tumoren eingesetzt. Es ist heute ein fester und unersetzbarer Bestandteil der vorbereitenden Chemotherapie vor autologen Blutstammzelltransplantationen. Vor allem Kinder und Erwachsene mit aggressivem Lymphknotenkrebs sind darauf angewiesen. Der frühere Inhaber des Medikamentes hatte die Lizenz für Carmustin 2013 abgegeben. Seither gibt es weltweit nur einen einzigen Hersteller. Im gleichen Zeitraum kam es immer wieder zu drastischen Preissteigerungen für dieses Arzneimittel. Seit erneutem Wechsel des Alleinimporteurs für Deutschland Anfang 2018 hat sich der Preis für Carmustin nochmals stark erhöht und beträgt mittlerweile mehr als das 40-Fache des Preises von vor 2013!

Tumorkliniken und die betroffenen Krebspatienten sind dieser monopolistischen Preisgestaltung hilflos ausgeliefert. Sie bedeutet für die Kliniken eine dramatische finanzielle Mehrbelastung, die im aktuellen Vergütungssystem dazu führt, dass autologe Blutstammzelltransplantationen mit Carmustin nicht mehr kostendeckend durchgeführt werden können. Jede einzelne Transplantation führt derzeit zu einem

Verlust von mehreren tausend Euro für die transplantierende Klinik. Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger, Sprecher der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V. (DAG-KBT): „Eine derart rasante Kostensteigerung ist durch die aktuellen Vergütungsmechanismen im DRG-System nicht aufzufangen. Diese Risiken können nicht von den Krankenhäusern getragen werden. Für Medikamente dieser Art muss eine dynamische Refinanzierung ins Vergütungssystem implementiert werden!“

Prof. Dr. med. Michael Hallek, Geschäftsführender Vorsitzender der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, weist darauf hin, dass insbesondere die Monopolisierung in der Herstellung von Arzneimitteln mit abgelaufenem Patentschutz zu einer hohen Abhängigkeit führt: „Hier müssen wir gemeinsam mit der Politik dafür sorgen, dass eine Balance zwischen einem auskömmlichen Mindestpreis und dem Schutz vor unkalkulierbaren Preisexplosionen gefunden wird. Einerseits muss es sich lohnen, die Medikamente sicher und in hoher Qualität herzustellen. Andererseits dürfen Herstellungsmonopole nicht zulasten solidarischer Gesundheitssysteme und zulasten von Krebspatienten missbraucht werden, wenn der Patentschutz abgelaufen ist. Der neu installierte ‚Jour Fixe zu Liefer- und Versorgungsengpässen‘ des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) mit Beteiligung der wissenschaftlichen Fachgesellschaften ist ein wichtiger Schritt auf dem Weg zur Erarbeitung gemeinsamer Lösungen.“

DGHO, DAG-KBT, die Arbeitsgemeinschaft Zelltherapie der Deutschen Lymphom-Allianz (GLA) und die Patientenorganisation Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe (DLH) fordern von der Politik weitere Maßnahmen zur Sicherung der Versorgung mit unverzichtbaren Krebsmedikamenten auf nationaler und auf europäischer Ebene.

Über die DGHO

Die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. besteht seit über 80 Jahren und hat heute mehr als 3.300 Mitglieder, die in der Erforschung und Behandlung hämatologischer und onkologischer Erkrankungen tätig sind. Mit ihrem Engagement in der Aus-, Fort- und Weiterbildung, mit der Erstellung der Onkopedia-Leitlinien, mit der Wissensdatenbank, mit der Durchführung von Fachtagungen und Fortbildungsseminaren sowie mit ihrem gesundheitspolitischen Engagement fördert die Fachgesellschaft die hochwertige Versorgung von Patientinnen und Patienten im Fachgebiet.

Über die DAG-KBT

Die Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V. ist eine Vereinigung, die innerhalb der Fachgesellschaften DGHO und GPOH (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie) die stammzelltransplantierenden Ärztinnen/Ärzte und Wissenschaftlerinnen/Wissenschaftler vertritt. Ziel und Zweck der Arbeitsgemeinschaft ist es, auf wissenschaftlicher Basis die Behandlungsmöglichkeiten und -ergebnisse für die Stammzelltransplantation

kontinuierlich zu verbessern und die Qualität der Stammzellgewinnung und Prozessierung zellulärer Produkte zu optimieren.

Über die Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe

Die Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. (DLH) ist der Bundesverband der Selbsthilfeorganisationen zur Unterstützung von Erwachsenen mit Leukämien und Lymphomen. Sie wurde im Jahr 1995 gegründet und vertritt heute bundesweit knapp 100 Selbsthilfegruppen und -vereine. Neben der Unterstützung und Förderung lokaler und regionaler Selbsthilfeinitiativen sind die Erstellung qualitativ hochwertiger, patientenverständlicher Informationsmaterialien sowie die Interessenvertretung der Patienten (u.a. G-BA, IQWiG, Leitlinien-Projekte) weitere Arbeitsschwerpunkte. Betroffene, Angehörige und Interessierte finden bei der DLH Patientenbeistand, kompetente Ansprechpartner bei allen Fragen zu Krankheitsbildern, Therapien oder lokale Anlaufstellen. Der jährliche bundesweite DLH-Patientenkongress mit regelmäßig etwa 500 bis 600 Teilnehmern bietet Informationen zu den neuesten medizinischen Entwicklungen sowie Erfahrungsaustausch zwischen Betroffenen.

Über die Deutsche Lymphom-Allianz

Ziel der Deutschen Lymphom-Allianz ist es, die erfolgreiche Arbeit der verschiedenen Studiengruppen (Deutsche Studiengruppe für niedrigmaligne Lymphome, Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome, WP-Lymphome Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie) fortzusetzen und die Behandlungsmöglichkeiten für Patientinnen und Patienten mit Lymphomerkrankungen zu verbessern.

6.382 Zeichen

Die Pressemitteilung können Sie auf der Internetseite der Fachgesellschaft www.dgho.de abrufen. Bei Abdruck Belegexemplar erbeten.

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an:

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

DGHO Hauptstadtbüro

V. i. S. d. P. Michael Oldenburg

Fon: 0049 (0)30 / 27 87 60 89 – 0

Fax: 0049 (0)30 / 27 87 60 89 – 18

E-Mail: oldenburg@dgho.de

Internet: www.dgho.de