



# HESSISCHER LANDTAG

13. 08. 2014

## Kleine Anfrage

der Abg. Schott (DIE LINKE) vom 17.06.2014

betreffend Grippemittel Tamiflu® und Relenza®

und

## Antwort

des Ministers für Soziales und Integration

Die Kleine Anfrage beantworte ich wie folgt:

Frage 1. Wie hoch waren die Kosten für die Anschaffung des Grippemittels Tamiflu® (bitte nach Jahren aufschlüsseln)?

In den Jahren 2005 bis 2009 wurde zur Vorbereitung auf eine mögliche Pandemie der antivirale Wirkstoff Oseltamivir in Form des Wirkstoffpulvers und des Fertigarzneimittels (Tamiflu®) beschafft. Für 931.000 Therapiedosen Oseltamivir-Wirkstoffpulver und 304.112 Therapiedosen Tamiflu® lagen die Beschaffungskosten inklusive Mehrwertsteuer bei insgesamt 13.764.763,15 €. Die nachfolgende Tabelle gibt Aufschluss über die in den einzelnen Jahren angefallenen Kosten:

Beschaffungsjahr	Beschaffungskosten in €
2005	3.313.772,00
2006	4.290.361,15
2007	6.135.640,00
2008	-
2009	24.990,00

Frage 2. Wie hoch waren die Kosten für Anschaffung des Grippemittels Relenza® (bitte nach Jahren aufschlüsseln)?

Zanamivir (Relenza®) wurde in Hessen nicht bevorratet.

Frage 3. Wie hoch waren die Kosten für die Lagerung des Grippemittels Tamiflu® (bitte nach Jahren aufschlüsseln)?

Die Lagerkosten für Oseltamivir als Wirkstoffpulver und für Tamiflu® betragen seit 2006 insgesamt 132.355,10 €. Die nachfolgende Tabelle gibt Aufschluss über die Abrechnungszeiträume und die angefallenen Kosten:

Abrechnungszeitraum	Lagerkosten in €
01.2006 bis 10.2006	5.346,64
11.2006 bis 04.2007	6.093,05
05.2007 bis 10.2008	29.658,70
11.2008 bis 10.2009	19.011,94
11.2009 bis 10.2010	18.061,19
11.2010 bis 10.2011	18.061,19
11.2011 bis 10.2012	18.061,19
11.2012 bis 10.2013	18.061,19

Frage 4. Wie hoch waren die Kosten für die Lagerung des Grippemittels Relenza® (bitte nach Jahren aufschlüsseln)?

Zanamivir (Relenza®) wurde in Hessen nicht bevorratet.

Frage 5. Wann endet die Verbrauchsfrist für die angeschafften Bestände des Grippemittels Tamiflu®?

Das Fertigarzneimittel Tamiflu® für Erwachsene hat das Verfalldatum im November 2011 überschritten. Zwischenzeitlich wurde jedoch die Verwendungszeit des Arzneimittels (bei Neukauf) von der Europäischen Arzneimittelagentur als Zulassungsbehörde um insgesamt fünf Jahre verlängert. Im Pandemiefall könnte eine Ausnahmeregelung in Anspruch genommen werden, die eine weitere Verwendung des Arzneimittels zuließe. Bei Nutzung der Ausnahmeregelung entspricht dies einer Haltbarkeit bis Ende 2016. Daher wurde bisher von einer Vernichtung abgesehen.

Die Kinder-Tamiflu®-Kapseln haben die Verbrauchsfrist im Juli 2013 überschritten. Bezüglich der weiteren Verwendbarkeit gilt das Gleiche wie für die Erwachsenen-Kapseln.

Das Oseltamivir-Wirkstoffpulver weist kein Verfalldatum auf. Die Qualität des Wirkstoffpulvers wurde 2005 kurz nach der Herstellung und 2010 mittels Laboruntersuchung überprüft. Ein Vergleich der Analysen ließ keinen wesentlichen Abfall der Wirkstoffkonzentration und keinen Anstieg an Begleitprodukten erkennen. Das Wirkstoffpulver erhielt ein Zertifikat der Herstellerfirma bis Ende des Jahres 2014. Den vorliegenden Daten zufolge ist von einer längeren Verwendbarkeit auszugehen. Im Bedarfsfall wird eine erneute Analyse durchgeführt.

Frage 6. Wann endet die Verbrauchsfrist für die angeschafften Bestände des Grippemittels Relenza®?

Zanamivir (Relenza®) wurde in Hessen nicht bevorratet.

Frage 7. Wie viel der angeschafften Mengen an Tamiflu® wurden bislang verbraucht (bitte nach Jahren aufschlüsseln)?

Bisher wurde der Bedarf an antiviralen Arzneimitteln von den hessischen Apotheken über die Regelversorgung sichergestellt, auch während der H1N1-Grippe-Pandemie 2009. Von den eingelagerten Arzneimitteln wurde bisher weder Oseltamivir Wirkstoffpulver noch Tamiflu® Fertigarzneimittel verbraucht.

Frage 8. Wie viel der angeschafften Mengen an Relenza wurden bislang verbraucht (bitte nach Jahren aufschlüsseln)?

Zanamivir (Relenza®) wurde in Hessen nicht bevorratet.

Frage 9. Stimmt die Landesregierung mit der Einschätzung der deutschen Abteilung der Cochrane-Collaboration vom April dieses Jahres bezüglich der Wirksamkeit von Tamiflu überein? (<http://www.cochrane.de/de/news/cochrane-review-tamiflu>) Bitte begründen.

Die Wirksamkeit von Oseltamivir musste zur Erlangung der Marktzulassung durch die zentrale Zulassungsbehörde (Europäische Arzneimittelagentur EMA) in London nachgewiesen werden und wurde auch nach Vorlage neuer Erkenntnisse nicht in Frage gestellt. Laut der behördlich legitimierten Fachinformation ist Oseltamivir prophylaktisch wirksam und führt therapeutisch eingenommen zu einer Reduzierung der Erkrankungsdauer von 5,2 auf 4,2 Tagen bei Erwachsenen und um 1,5 Tage bei gesunden Kindern, wenn es innerhalb der ersten 48 Stunden nach dem Auftreten der ersten Symptome eingenommen wird. Bei Hochrisikopatienten (z.B. Patienten über 65 Jahre oder mit chronischen Erkrankungen) und asthmakranken Kindern ist laut Fachinformation keine Reduzierung der Erkrankungsdauer festzustellen. Außerdem wurde die Reduzierung der Zahl bestimmter bakterieller Superinfektionen nachgewiesen (bei Erwachsenen Bronchitiden, bei Kindern Mittelohrentzündungen).

Umstritten ist der Nutzen von Oseltamivir. Es fehlen insbesondere Belege, dass Oseltamivir das Risiko von Komplikationen einer Influenza, dies sind Lungenentzündungen, Krankenhausaufnahme oder Tod, bei zuvor Gesunden reduziert. Diese Einschränkungen sind für die Marktzulassung nicht ausschlaggebend, da die Wirksamkeit belegt ist, jedoch aber für die Nutzenabwägung. Insofern sollten zum Nachweis des Nutzens, insbesondere bei Einsatz im Rahmen einer größeren epidemischen Ausbreitung von Influenza, weitere Daten erhoben werden.

Zur Überbrückung der ersten Phase einer Pandemie, wenn noch kein oder nicht genügend Impfstoff zur Verfügung steht, gibt es allerdings außer den Neuraminidasehemmern (Tamiflu® mit dem Wirkstoff Oseltamivir und Relenza® mit dem Wirkstoff Zanamivir) noch keine anderen Arzneimittel, die für die Behandlung von Infektionen mit Influenza A-Viren zugelassen sind. Zu diesem Schluss kommt die deutsche Zulassungsbehörde BfArM in einer Stellungnahme vom 16. Mai 2014 an die Länder (als Anlage beigelegt). Sie geht von einer positiven Wirkung der Arzneimittel bei breiter Inanspruchnahme aus, vor allem "angesichts des Fehlens geeigneter Alternativen und der Tatsache, dass der weitaus größte Teil der Bevölkerung die jährlich angebotenen Impfungen nicht wahrnimmt."

Auch die Gesellschaft für Virologie (GfV), die Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) und die Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) "befürworten den gezielten Einsatz von Neuraminidasehemmern zur Vorbeugung der Influenza bei Ausbruchsgeschehen, da alle Studien inklusive der letzten Publikation der Cochrane Collaboration deren Wirksamkeit belegen."<sup>1</sup> Darüber hinaus haben die Fachgesellschaften festgehalten, dass "die Behandlung mit Neuraminidasehemmern von Influenza-Patienten mit Grunderkrankungen und/oder Risikofaktoren indiziert ist, da in Beobachtungsstudien, die nicht von der Cochrane Collaboration erfasst wurden, ein positiver Effekt auf die Verhinderung von Komplikationen in diesen Gruppen gezeigt wurde." Aus infektiologischer Sicht sollte die Bevorratung also beibehalten werden.

Frage 10. Welche Entsorgungskosten der verbleibenden Bestände werden dem Land Hessen wahrscheinlich noch entstehen?

Eine Entsorgung der eingelagerten Medikamente ist aktuell nicht vorgesehen. Eine Aussage zu eventuell anfallenden Entsorgungskosten kann deshalb nicht getroffen werden.

Wiesbaden, 5. August 2014

**Stefan Grüttner**

## **Anlagen**

---

<sup>1</sup> Newsletter der Gesellschaft für Virologie, Ausgabe 07/2014; <http://www.g-f-v.org/sites/default/files/newsletter%2007-2014%20Neuraminidasehemmer-GfVDVVPEG.pdf>

Präsident:  
Prof. Dr. Walter Schwerdtfeger



BfArM

Bundesinstitut für Arzneimittel  
und Medizinprodukte

BfArM • Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 • D-53175 Bonn

Dr. Jan Franke  
Thüringer Ministerium für Soziales,  
Familie und Gesundheit  
Postfach 90 03 54  
99106 Erfurt

Postanschrift:  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
<http://www.bfarm.de>  
Telefon: (0228) 207-3204  
(0228) 99307-3204  
Telefax: (0228) 207-5514  
(0228) 99307-5514  
E-Mail: [poststelle@bfarm.de](mailto:poststelle@bfarm.de)

Ihre Zeichen und Nachricht vom  
Anfrage vom 15.04.14

Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben  
P-46271

(0228) 99307-

3203

Bonn,

16. Mai 2014

**Ihre Anfrage vom 15. April 2014 zur Wirksamkeit von Oseltamivir (Tamiflu) und Zanamivir (Relenza) und Verwendung im Pandemiefall**

Sehr geehrter Herr Dr. Franke,

gerne beantworte ich die von Ihnen aufgrund der aktuellen Veröffentlichungen von Cochrane-Reviews gestellten Fragen. Zunächst möchte ich deutlich machen, dass die jetzt publizierten Ergebnisse keine wesentlichen neuen Erkenntnisse bieten. Die Ihnen zugrundeliegenden Daten sind sämtlich in die bisherigen Bewertungen durch die Zulassungsbehörden eingeflossen.

Aufgrund der Art der Auswertung („intent-to-treat“ = ITT) und der teilweise gepoolten Darstellung erscheint die in diesem Review beschriebene Wirksamkeit der beiden Neuraminidasehemmer weniger prägnant. Hierzu ist zum einen anzumerken, dass auch die Produktinformationen der beiden Virostatika weder einen Einfluss auf Influenza-assoziierte Komplikationen noch auf die Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen ausweisen. Zum anderen beruhen die Unterschiede in der Bewertung des Nebenwirkungsprofils teils auf der von den Autoren vorgenommenen Beschränkung auf randomisierte, placebokontrollierte Studien, teils auf der Berücksichtigung von Daten, die unter Anwendung von höheren als den zugelassenen Dosierungen erhoben wurden und insofern für die tatsächliche Anwendung nicht relevant sind.

Das Sicherheitsprofil der Neuraminidasehemmer wird seitens der Zulassungsbehörden auch nach der Zulassung regelmäßig überprüft. Da sowohl Tamiflu als auch Relenza seit mehr als 10 Jahren in Europa und international auf dem Markt sind und insbesondere während der letzten Pandemie in den Jahren 2009 und 2010 breit angewendet wurden, existiert hier mittlerweile eine robuste Datenbasis. Die Nebenwirkungsprofile der beiden Arzneimittel sind folglich gut charakterisiert und in den aktuellen Produktinformationen entsprechend dem gegenwärtigen Kenntnisstand dargestellt.

Zwar stehen die in den Veröffentlichungen zu diesem Review<sup>1,2,3</sup> dargelegten Interpretationen, nicht aber die diesen zugrunde liegenden Ergebnisse im Widerspruch zu den in Europa zugelassenen Anwendungsgebieten sowie den weiteren in den aktuellen Fach- und Gebrauchsinformationen enthaltenen Informationen. Die Ergebnisse führen daher, auch nach erfolgter Prüfung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel bei der Europäischen Arzneimittelagentur, nicht zu einer Änderung der Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Tamiflu oder Relenza.



### Verwendung von Oseltamivir und Zanamivir im Pandemie- oder Epidemiefall

Randomisierte, placebokontrollierte Studien (RCTs) gelten als der Studientyp, der am besten geeignet ist, die Wirksamkeit und Sicherheit einer Intervention zu belegen, da die Möglichkeit der Verzerrung der Ergebnisse aufgrund bestimmter Einflussfaktoren hier am geringsten ist. In den bisher durchgeführten RCTs ergab sich für beide Neuraminidasehemmer eine geringe bis moderate Verkürzung der Erkrankungsdauer und für Oseltamivir eine Verringerung bestimmter antibiotikpflichtiger Komplikationen (Bronchitis, Otitis media).

Hinsichtlich der prophylaktischen Wirksamkeit wurde gezeigt, dass durch den Einsatz der Neuraminidasehemmer die Häufigkeit des Auftretens symptomatischer Influenzaerkrankungen und deren Übertragung, z. B. innerhalb derselben Haushalte, deutlich reduziert wurde. Darüber hinaus nahm in einigen Studien die Virusausscheidung unter Neuraminidasehemmern ab.

Es ist davon auszugehen, dass sich die in den RCTs gefundenen Effekte einschließlich der Verkürzung der Erkrankungsdauer von (je nach Interpretation der Daten) 10-20 % sowohl für den einzelnen Patienten als auch für die Gesellschaft im Rahmen einer Pandemie oder Epidemie positiv auswirken. Dies gilt vor allem angesichts des Fehlens geeigneter Alternativen und der Tatsache, dass der weitaus größte Teil der Bevölkerung die jährlich angebotenen Impfungen nicht wahrnimmt. Nach den vorliegenden Erfahrungen erscheint es fraglich, ob selbst im Falle einer von der WHO ausgesprochenen Pandemiewarnung eine hinreichende Immunisierung relevanter Bevölkerungsteile mittels eines passenden Influenza-Impfstoffs erzielt werden kann.

Daten von RCTs unmittelbar aus einer Pandemie gibt es nicht, jedoch wurden zu der Pandemie 2009/2010 eine Vielzahl von Beobachtungsstudien durchgeführt, d. h. nachträgliche, strukturierte Auswertungen von Patientendaten, die im klinischen Alltag erhoben wurden. Eine grundsätzliche Schwäche dieser Studien ist zwar, dass man eine Verzerrung der Ergebnisse durch unbekannte und daher nicht in die Auswertung eingehende Einflussfaktoren nicht gänzlich ausschließen kann. Die überwiegende Anzahl dieser Untersuchungen deutet gleichwohl auf einen Nutzen von Neuraminidasehemmern in Bezug auf die Reduktion der Hospitalisierungsdauer, der Entwicklung schwerer Erkrankungen und der Mortalität hin (*Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza; N Engl. J Med 2010; 362: 1708-19; Muthuri SG et al. JID 2013; 207: 553-63; Muthuri SG et al. Lancet Respir Med; published online March 19, 2014 <http://dx.doi.org/10.1016/P11 P11 P11>*).

Wie bei anderen Virostatika hängt die Wirksamkeit der zugelassenen Neuraminidasehemmer auch davon ab, ob bzw. in welchem Umfang Resistenzen gegen die Wirkstoffe entstehen. Sollte es im Verlauf einer Influenzasaison bei einem oder gar beiden Neuraminidasehemmern zu einer solchen Entwicklung kommen, würde dies deren Einsatzerfolg mehr oder weniger stark limitieren. Selbst dies wäre allerdings kein zwingendes Argument gegen eine Bevorratung, da bereits in der darauf folgenden Saison wieder andere Varianten der Influenzaviren auftreten dürften.

#### Fazit:

Die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für die Neuraminidasehemmer hat sich durch die aktuelle Cochrane-Analyse nicht verändert und ist weiterhin positiv.

Bei einer nicht hinreichend immunisierten Bevölkerung bleibt daher der Einsatz dieser Wirkstoffe die einzige Option, um der Bevölkerung einen zumindest teilweisen Schutz zu bieten.

Mit freundlichen Grüßen

  
Prof. Dr. Walter Schwerdtfeger