

Lieferengpässe bei Arzneimitteln: Internationale Evidenz und Empfehlungen für Deutschland

Kurzgutachten

Im Auftrag des GKV-Spitzenverbands

Lieferengpässe bei Arzneimitteln: Internationale Evidenz und Empfehlungen für Deutschland

Kurzgutachten

Autorin/Autor:

Sabine Vogler
Stefan Fischer

Unter Mitarbeit von:

Nina Zimmermann
Manuel Alexander Haasis

Projektassistenz:

Monika Schintlmeister

Die Inhalte dieser Publikation geben den Standpunkt der Autorin / des Autors und nicht unbedingt jenen des Auftraggebers wieder.

Wien, im Februar 2020
Im Auftrag des GKV-Spitzenverbands

Zitiervorschlag: Vogler, Sabine; Fischer, Stefan (2020): Lieferengpässe bei Arzneimitteln: Internationale Evidenz und Empfehlungen für Deutschland. Kurzgutachten. Gesundheit Österreich Forschungs- und Planungs GmbH, Wien

Zl. P1/33/5179

Eigentümerin, Herausgeberin und Verlegerin: Gesundheit Österreich Forschungs- und Planungs GmbH, Stubenring 6, 1010 Wien, Tel. +43 1 515 61, Website: www.goeg.at und <https://ppri.goeg.at>

Dieser Bericht trägt zur Umsetzung der Agenda 2030, insbesondere zum Nachhaltigkeitsziel (SDG) 3 „Gesundheit und Wohlbefinden“ sowie zum Unterziel 3.8 („Die allgemeine Gesundheitsversorgung, einschließlich der Absicherung gegen finanzielle Risiken, Zugang zu sicheren, wirksamen, hochwertigen und bezahlbaren unentbehrlichen Arzneimitteln und Impfstoffen für alle erreichen“) bei.

Kurzfassung

Hintergrund

Lieferengpässe bei Medikamenten (d. h. die vorübergehende, oft kurzfristig auftretende Nichtverfügbarkeit von Arzneimitteln) stellen ein globales Problem dar und haben in den letzten Jahren auch in wirtschaftsstarken Ländern wie Deutschland zugenommen (wobei ein Lieferengpass nicht zwangsläufig einen Versorgungsengpass darstellt). In Deutschland werden im Rahmen der Gesetzgebung des Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetzes Maßnahmen zur Bekämpfung von Lieferengpässen diskutiert. Vor diesem Hintergrund dient dieses Kurzgutachten dazu, die Relevanz von Lieferengpässen bei Medikamenten in anderen Ländern, Ursachen dafür und Maßnahmen zu deren Bewältigung sowie Vermeidung zu erheben und daraus Empfehlungen für Deutschland abzuleiten.

Methoden

Ausgehend von einer literaturgestützten Einführung in das Thema aus globaler Perspektive wurde ein Fallstudienansatz mit vertiefender Analyse für vier europäische Länder (Finnland, Italien, Niederlande und Schweden) und sieben Wirkstoffe verfolgt. Der Umfang der Lieferengpässe allgemein und für Arzneimittel der ausgewählten Wirkstoffe wurde gemeinsam mit möglichen Ursachen erhoben, und Maßnahmen zur Verhinderung und Bewältigung der Lieferengpässe und ihre Wirkung wurden analysiert. Diese Untersuchung erfolgte auf Basis von Literaturrecherchen (einschließlich der Berücksichtigung grauer Literatur), Abfragen der Melderegister für Lieferengpässe und semi-strukturierten Interviews mit Vertreterinnen/Vertretern der Arzneimittelbehörden und der öffentlichen Apotheken in den Vergleichsländern.

Ergebnisse

Alle Vergleichsländer hatten zum Zeitpunkt der Studie (Januar 2020) Meldungen über Lieferengpässe zu verzeichnen. Allerdings zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den Ländern: knapp 1.700 Meldungen in Finnland für das Jahr 2019 standen 320 solcher Meldungen in Deutschland gegenüber. Zum Teil mögen Unterschiede in der Meldemoral geschuldet sein. In Finnland, den Niederlanden und Schweden haben die Meldungen für die Lieferengpässe deutlich zugenommen (für Italien lagen keine diesbezüglichen Daten vor).

Als Hauptgrund für Lieferengpässe wurden in den untersuchten Ländern Probleme im Zusammenhang mit der Produktion, inklusive Qualitätsmängeln, genannt. Darüber hinaus wurde der Parallelexport von Arzneimitteln in höherpreisige Länder dafür verantwortlich gemacht. Die Detailanalyse für ausgewählte Wirkstoffe bestätigte Produktions- und Qualitätsprobleme als zentrale Ursache für Lieferengpässe. Von den sieben Wirkstoffen bestanden zum Zeitpunkt der Erhebung (Januar 2020) Lieferengpässe bei fünf Wirkstoffen in Deutschland, bei jeweils vier Wirkstoffen in Finnland, den Niederlanden und Schweden und bei fünf (bzw. sechs unter Berücksichtigung eines angekündigten Engpasses) in Italien. Allerdings waren nicht immer alle Produkte eines Wirkstoffs betroffen, und es bestanden Unterschiede zwischen den Ländern dahingehend, welche Wirkstoffe

und Produkte von einem Lieferengpass betroffen waren. Ein Zusammenhang zwischen Lieferengpässen und Rabattverträgen in Deutschland bzw. vergleichbaren Instrumentarien in anderen Ländern, die auf Ausschreibungen im niedergelassenen patentfreien Sektor beruhen (etwa der Präferenzpreispolitik in den Niederlanden und dem „Produkt des Monats“ in Schweden), konnte nicht festgestellt werden. In Deutschland wurden auch Lieferengpässe bei Arzneimitteln verzeichnet, die keinem Rabattvertrag unterlagen, während einem mit Rabattvertrag unterliegende Medikamente des gleichen Wirkstoffs lieferbar waren.

In allen untersuchten Ländern werden von der Behörde einschlägige Melderegister geführt, und Hersteller sind verpflichtet, diesen drohende und bestehende Engpässe zu melden. Die tatsächliche Umsetzung der Meldepflicht ist eine Herausforderung, und in manchen Ländern enthalten die Register keine Informationen zur Dauer (Beginn, erwartetes Ende) der Engpässe (nicht als meldepflichtiger Inhalt vorgesehen bzw. in der Praxis trotz Vorgabe nicht gemeldet). Sanktionen bei Verstößen gegen die Meldepflicht bestehen in manchen Ländern (Italien, Niederlande) bzw. werden diskutiert (Finnland).

In allen untersuchten Ländern wurden regulatorische Maßnahmen getroffen, um Lieferengpässe besser zu bewältigen. Diese bestehen insbesondere aus Sondergenehmigungen bei der Einfuhr und Ausnahmen hinsichtlich der Sprache der Gebrauchsinformation (in einer Fremdsprache erlaubt). Reserven für ausgewählte Medikamente bestehen in Finnland und sollen ab 2020 in den Niederlanden aufgebaut werden.

Wenngleich einige der analysierten Länder Hochpreisländer und tendenziell Empfänger von Parallelimporten sind, ist die Möglichkeit des Verbots von Parallelexporten betroffener Medikamente ein Thema: Dieses Verbot wird derzeit diskutiert (Niederlande, Schweden), besteht für gelagerte Arzneimittelreserven bereits (Finnland) oder wird seit 2019 für wenige ausgewählte Medikamente, deren Nichtverfügbarkeit zu einem Versorgungsengpass führen kann, ausgesprochen (Italien).

Länder mit Rabattverträgen für Generika (Niederlande, Schweden) sehen Sanktionen im Falle der Nichtlieferung von Arzneimitteln vor. In allen untersuchten Ländern wird eine zweigleisige Vorgangsweise gefahren, die sowohl auf Sanktionen (bei Nichtlieferung und Verstößen gegen die Meldepflicht) als auch dem Dialog mit Akteuren, insbesondere der Industrie, dem Großhandel und Apotheken, fußt. Der Informationsaustausch dient dazu, besser gerüstet zu sein, um auf Lieferengpässe zu reagieren, Vorschläge für die Zukunft zu erarbeiten und gemeinsame Projekte zu initiieren (z. B. Inspektion von Unternehmen mit Großhandelslizenz hinsichtlich ihrer Vertriebspraktiken).

Schlussfolgerungen

Melderegister sind ein zentrales Instrument zum besseren Management von Lieferengpässen, da sie einen Beitrag zur Transparenz leisten. Allerdings sind sie in der Praxis oft nur eingeschränkt von Nutzen, weil trotz Verpflichtung Meldungen nicht bzw. unvollständig abgegeben werden und im Allgemeinen nur Informationen seitens der Industrie und gegebenenfalls des Großhandels eingespielt werden. Es fehlen aber Informationen weiterer wichtiger Akteure (insbesondere der Apo-

theken). Die Etablierung der Meldepflicht bei Lieferengpässen in Deutschland würde eine Gelegenheit bieten, weitere unterstützende Maßnahmen gleich mit einzuführen (z.B. in Bezug auf die Umsetzung der Meldeverpflichtung, Definition relevanter und international vergleichbarer Inhalte, Einbindung von Meldungen weiterer Akteure).

Es wird empfohlen, dass durchaus auch Länder wie Deutschland, die tendenziell nicht in großem Maße von Parallelexporten betroffen sind, die gesetzliche Grundlage schaffen, um im Bedarfsfall Exportverbote für von Engpässen bedrohte Arzneimittel verhängen zu können. Reserven stellen eine weitere mögliche Maßnahme dar; es wird allerdings geraten, wegen der damit verbundenen Kosten bei nur wenigen ausgewählten Arzneimitteln Reserven zu schaffen.

Neben gängigen, auch in anderen Ländern gesetzten Maßnahmen (z. B. Meldepflicht, Exportverbote, Stakeholder-Dialog), von denen und den damit gemachten Erfahrungen gelernt werden kann, ist außerdem zu prüfen, ob und wie in einem Land bestehende Maßnahmen anders ausgestaltet werden können, um auch zur Vermeidung von Lieferengpässen beizutragen. In diesem Sinne stellen die in Deutschland üblichen Rabattverträge für Generika eine Chance dar: Elemente einer optimierten Ausgestaltung umfassen die (in Deutschland bereits bestehende) Verpflichtung zur Lieferfähigkeit der Anbieter, eine Verschärfung der Sanktionen und gegebenenfalls über das nationale Melderegister hinausgehende Informationspflichten (z. B. Meldung eines vergangenen oder drohenden Engpasses gegenüber der Krankenkasse).

Erfahrungen mit nationalen Maßnahmen zur Bewältigung und Verhinderung der Lieferengpässe sollen in die internationale Diskussion eingebracht werden. Länderübergreifend, insbesondere auf europäischer Ebene mit der diesbezüglich auch aktiven Europäischen Arzneimittelbehörde, sollen gemeinsame Anstrengungen für Lösungen unternommen werden (z. B. Parallelhandel, Frage der Vergleichbarkeit der Inhalte der Melderegister).

Schlüsselwörter

Zugang zu Medikamenten, Verfügbarkeit, Lieferengpass, Generika, Ländervergleich

Summary

Background

Medicine shortages (i.e. non-availability of medicines for a limited period of time, frequently on short notice) are a global problem and have been increasingly emerging in recent years, even in high-income countries such as Germany (however, the minority of medicine shortages leads to a supply shortage). In Germany, measures to mitigate medicine shortages are being discussed as part of a new draft law called “Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz“ (Law on Fair Competition between Health Insurance Institutions). Against this background, the aim of this study is to assess the relevance, causes and measures for managing and preventing medicine shortages in other countries and to develop recommendations for Germany.

Methods

Following a literature-based introduction to the topic from a global perspective, case studies are offered which provide in-depth analyses for four European countries (Finland, Italy, the Netherlands and Sweden) and seven active substances. Topics of the survey were the extent of medicine shortages, in general and for the selected active substances, possible causes and measures taken, and the effects of these measures were assessed. The study was based on a literature review (including grey literature), an analysis of data obtained from national registers for medicine shortages and semi-structured interviews with representatives of medicines agencies and community pharmacies in the respective countries.

Results

At the time of the study (January 2020), all countries of the study reported medicine shortages. However, significant differences were observed between the countries: the number of notifications for the year 2019 ranged between almost 1,700 in Finland and 320 in Germany. To some extent, differences may be attributable to the countries' reporting culture. In all of the countries analysed (no data on the development in Italy), notifications of medicine shortages have considerably increased.

The main reason for medicine shortages in the countries analysed were production problems, including quality issues. In addition, the parallel export of medicines to higher-priced countries was named as a potential cause for medicine shortages. The analysis for the selected active substances confirmed production and quality problems to be the major cause of medicine shortages. Of the seven active substances, at the time of the survey (January 2020), there were medicine shortages for five active substances in Germany, for four active substances in Finland, the Netherlands and Sweden, respectively, and for five active substances in Italy (or six including an announced upcoming shortage). However, not all products of an active substance were affected, and there were differences between countries as to which active ingredients and products were affected by a medicine shortage. A relation between medicine shortages and discount agreements

in Germany (“Rabattverträge”) or similar tendering(–like) policies in the outpatient off–patent sector in other countries (such as the preferential price policy in the Netherlands and the “product of the month” in Sweden) could not be established. In Germany, shortages were recorded for medicines that were not subject to a discount agreement while medicines of the same active ingredient, for which a discount agreement was concluded, were available.

In all the countries analysed, authorities have reporting systems (registers), and manufacturers are obliged to notify forthcoming and existing medicine shortages. The enforcement of the notification obligation proves to be challenging, and in some countries the registers lack information about the duration (start, expected end) of the medicine shortages (not considered as mandatory data to report or non–reporting despite legal requirements). Sanctions for violating notification obligations exist in some countries (Italy, the Netherlands) or are being discussed (Finland).

Regulatory measures to improve the management of medicine shortages were implemented in all countries analysed. These measures are, in particular, special permits for imports and exemptions with regard to the language of the package leaflet (a foreign language is allowed). Mandatory reserve supplies of certain medicines exist in Finland and are to be built up in the Netherlands in 2020.

Although some of the countries analysed are high–priced countries and thus tend to be parallel importing, banning parallel exports for affected medicines has increasingly been discussed as an option: while some countries are currently considering its implementation (Netherlands, Sweden), other countries have already introduced such a ban: it is in place for medicines subject to mandatory reserve supplies in Finland, and since 2019 Italy has had the legal basis to issue an export ban for a few medicines whose non–availability risks to result in a supply shortage.

Countries with discount agreements for generics (Netherlands, Sweden) have established sanctions in the event of non–delivery of medicines. In all countries analysed, a common approach to mitigate medicine shortages is a combination of sanctions (in the event of non–delivery and violations of the notification obligation) and a dialogue with stakeholders, especially industry, wholesalers and pharmacies. Information exchange is aimed to ensure better preparedness to manage medicine shortages, to elaborate proposals for the future and to launch joint projects (e.g. inspection of companies with a wholesale license regarding their distribution practices).

Conclusions

Registers are seen as a key tool to manage medicine shortages as they contribute to transparency. In practice, however, they are often subject to limitations, such as incomplete (or even no) reporting and notifications being mainly submitted by industry (and sometimes also wholesalers). Thus, information from other important players (in particular pharmacies) is often missing. The establishment of a mandatory reporting system for medicine shortages in Germany offers an opportunity to simultaneously introduce other supporting measures (e.g. action to ensure compliance with mandatory reporting, the definition of relevant and internationally comparable contents, inviting further players to submit notifications).

It is recommended that even countries such as Germany, which tend not to be largely affected by parallel exports, establish the legal basis to be able to impose, whenever needed, export bans for medicines at risk of shortage. Reserve supplies are another option; however, it is recommended using them selectively for a few medicines due to the high costs involved.

In addition to common measures that have been implemented in other countries (e.g. mandatory notification, export bans, stakeholder dialogue) which allow lessons to be learned, existing policies in a country should be analysed with a view of optimising their design to contribute to the mitigation of medicine shortages. In this regard, the frequently applied discount agreements for generics in Germany offer an opportunity to be adapted for this purpose: such elements include the obligation for suppliers to ensure delivery (which already exists in some discount agreements in Germany), stricter sanctions and the requirement to report additional information that go beyond the notification obligation to the national register (e.g. notification of a previous or imminent shortage to the health insurance institution).

Experiences with national measures to manage and prevent medicine shortages are to be fed into the international debate. At a transnational level, especially at the European level in coordination with the European Medicines Agency, which is also active in this area, joint efforts for solutions are to be undertaken (e.g. related to parallel trade, the comparability of the contents of the registers).

Key words

access to medicines, availability, medicine shortage, drug shortage, generics, country comparison

Inhalt

Kurzfassung	III
Summary	VI
Abbildungen.....	X
Tabellen	XI
Abkürzungen.....	XII
Danksagung	XIII
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund	1
1.2 Zielsetzung des Kurzgutachtens.....	2
1.3 Aufbau des Kurzgutachtens	2
2 Methodik.....	3
2.1 Inhalte der Erhebung.....	3
2.2 Länder der Erhebung.....	3
2.3 Wirkstoffe der Analyse	4
2.4 Datenquellen	5
3 Internationaler Überblick.....	7
3.1 Definitionen.....	7
3.2 Gründe für Lieferengpässe	8
3.3 Maßnahmen.....	11
4 Länderbeispiele	13
4.1 Finnland	13
4.2 Italien	18
4.3 Niederlande	24
4.4 Schweden	31
5 Analyse und Implikationen.....	37
5.1 Prüfung der Vergleichbarkeit der Länder	37
5.2 Dimension der Lieferengpässe	39
5.3 Fallstudien: ausgewählte Wirkstoffe.....	40
5.4 Gründe der Lieferengpässe	45
5.5 Handlungsoptionen.....	48
5.6 Implikationen für Deutschland	53
6 Schlussfolgerungen	55
6.1 Zentrale Erkenntnisse.....	55
6.2 Empfehlungen für Deutschland	56
7 Referenzen	59

Abbildungen

Abbildung 4.1: Länderbeispiele – Gemeldete Arzneimittellieferengpässe der finnischen Arzneimittelagentur 2010–2018.....	14
Abbildung 4.2: Länderbeispiele – Gemeldete Arzneimittellieferengpässe der niederländischen Apothekenvereinigung 2004–2018.....	26
Abbildung 4.3: Länderbeispiele – Lösungen für Arzneimittelverfügbarkeitsprobleme in niederländischen Apotheken	29
Abbildung 4.4: Länderbeispiele – Gemeldete Arzneimittellieferengpässe der schwedischen Arzneimittelagentur 2015–2019.....	33
Abbildung 5.1: Analyse und Implikationen – Entwicklung der gemeldeten Lieferengpässe in Deutschland und den analysierten Ländern seit 2010	39
Abbildung 5.2: Analyse und Implikationen – Gemeldete Lieferengpässe der untersuchten Wirkstoffe in Deutschland und den analysierten Ländern, Januar 2020.....	41

Tabellen

Tabelle 2.1: Methodik – Wirkstoffauswahl.....	4
Tabelle 3.1: Methodik – Definitionen für Lieferengpässe.....	8
Tabelle 5.1: Analyse und Implikationen – Zentrale Systemcharakteristika von Deutschland und den Vergleichsländern	38
Tabelle 5.2: Analyse und Implikationen – Übersicht über Lieferengpässe für ausgewählte Wirkstoffe in Deutschland und den Vergleichsländern.....	42
Tabelle 5.3: Analyse und Implikationen – Gründe der Lieferengpässe für ausgewählte Wirkstoffe in Deutschland und den Vergleichsländern, 2020	46
Tabelle 5.4: Analyse und Implikationen – Gegenüberstellung Lieferengpässe und Rabattverträge für ausgewählte Wirkstoffe in Deutschland und den Vergleichsländern, 2020.....	47
Tabelle 5.5: Analyse und Implikationen – Übersicht über Maßnahmen zur Reduktion und Bewältigung der Lieferengpässe in den Vergleichsländern.....	50
Tabelle 5.6: Analyse und Implikationen – Diskussion der Maßnahmen im GKV-FKG gegen Lieferengpässe im Lichte der internationalen Evidenz	53

Abkürzungen

AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco / italienische Arzneimittelbehörde
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ASL	Aziende Sanitarie Locali / örtlicher Gesundheitsdienst (Italien)
ATC	anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BIP	Bruttoinlandsprodukt
EMA	European Medicines Agency / Europäische Arzneimittelagentur
FDA	Food and Drug Administration / Arzneimittelagentur (USA)
FIMEA	Finnish Medicines Agency / finnische Arzneimittelagentur
GDP	Good Distribution Practice
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GKV-FKG	Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz
GÖ FP	Gesundheit Österreich Forschungs- und Planungs GmbH
HMA	Heads of Medicine Agencies / Leiter/-innen der Arzneimittelagenturen
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd / Gesundheits- und Jugendaufsichtsbehörde (Niederlande)
KNMP	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie / königliche niederländische Apothekervereinigung
MEA	Managed-Entry-Agreement / Rabattvertrag
PGEU	Pharmaceutical Group of the European Union / europäische Vereinigung der öffentlichen Apotheken
PPRI	Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (Name eines internationalen Behördennetzwerkes)
PSO	public service obligation(s) (im Allgemeinen an den Großhandel gerichtete Verpflichtungen hinsichtlich der Lieferfähigkeit bestimmter Medikamente innerhalb eines definierten Zeitraums bzw. Verpflichtungen für Lieferungen)
SIFO	Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici / italienische Gesellschaft der Krankenhauspharmazie
SSN	Servizio Sanitario Nazionale / Nationaler Gesundheitsdienst (Italien)
TK	Techniker Krankenkasse
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket / Agentur für zahnärztliche und pharmazeutische Leistungen (Schweden)
VGZ	Volksgezondheidszorg Zuid Nederland (Name einer Krankenversicherung in den Niederlanden)

Danksagung

Die Gutachtenersteller/-innen danken den Ansprechpersonen bei den Behörden und Institutionen in Finnland, Italien, den Niederlanden und Schweden für deren Zeit, Unterstützung und Wissensbereitstellung. Die Informationen der Ansprechpersonen haben einen wertvollen Beitrag bei der Erstellung des Kurzgutachtens geleistet.

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Ausgehend von einem Mangel an generischen Onkologika in den USA vor über zehn Jahren (Gatesman/Smith 2011; McBride et al. 2013), stellten in den vergangenen Jahren Lieferengpässe bei Arzneimitteln global ein bedeutendes Problem dar – auch in sämtlichen europäischen Ländern (Gray/Manasse Jr 2012; Huys/Simoens 2013).

Hauptbetroffene von Lieferengpässen bei Medikamenten sind Patientinnen und Patienten. So kann die Nichtverfügbarkeit von Medikamenten eine Umstellung auf Ersatzpräparate oder – wenn dies nicht möglich ist – eine Verschiebung der Therapie bedeuten. Dies kann sich negativ auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten und zahlreiche weitere Faktoren (z. B. geringere Lebenserwartung) auswirken – insbesondere, wenn der Lieferengpass bestimmter Medikamente von langer Dauer ist (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2014). Insofern kann ein Lieferengpass einen Versorgungsengpass hervorrufen.

Die Ursachen der Lieferengpässe sind vielseitig und komplex. Von zentraler Bedeutung sind produktionsbedingte Gründe wie Rohstoffengpässe in der Herstellung, die Bündelung der Produktion an wenigen Standorten und damit verbundene globale Auswirkungen bei etwaigen Produktionsausfällen oder Qualitätsprobleme an Standorten in Billiglohnländern (Costelloe et al. 2015; De Weerd et al. 2015; Heiskanen et al. 2017; Pauwels et al. 2014). Darüber hinaus werden in der Diskussion immer wieder ökonomische Anreize vorgebracht: Darunter fallen etwa Reexporte (Di Giorgio et al. 2019). Gängige Argumente in diesem Zusammenhang sind aber auch, dass die Arzneimittelpreise zu niedrig und damit der Markt nicht mehr attraktiv sei (insbesondere bei Generika vorgebracht) und auch dass Ausschreibungen oder ausschreibungsähnliche Beschaffungen für Lieferengpässe verantwortlich seien (Dranitsaris et al. 2017).

Apotheker/-innen und ärztliches Personal sind im Falle von Lieferengpässen zu einer Suche nach Alternativen gezwungen, was sich für sie in zum Teil beachtlichem Mehraufwand niederschlägt: Laut einer Umfrage der Europäischen Apothekervereinigung (Pharmaceutical Group of the European Union / PGEU) sind Apotheker/-innen in Europa im Schnitt 5,6 Stunden pro Woche damit beschäftigt, die Konsequenzen der Lieferengpässe zu managen (Pharmaceutical Group of the European Union 2019).

Auch Deutschland war in den letzten Jahren vermehrt von Lieferengpässen bei Medikamenten betroffen (Sucker-Sket 2019), und mit dem zum Zeitpunkt dieses Kurzgutachtens im parlamentarischen Verfahren befindlichen „Gesetz für einen fairen Kassenwettbewerb in der gesetzlichen Krankenversicherung“ (Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz, GKV-FKG) sollen Maßnahmen zur Bekämpfung von Lieferengpässen eingeführt werden. Die Debatte um diesen Gesetzentwurf enthält auch die Frage, ob Rabattverträge für Generika zu Liefer- oder gar Versorgungsengpässen beitragen (AG Gesundheit 2019; GKV Spitzenverband 2019; Wissenschaftliches Institut der AOK 2019).

Vor diesem Hintergrund hat die Gesundheit Österreich Forschungs- und Planungs GmbH (GÖ FP) dieses Kurzgutachten erarbeitet, um auf Basis internationaler Evidenz und Erfahrungen Handlungsempfehlungen für die Bekämpfung von Lieferengpässen in Deutschland zu entwickeln.

1.2 Zielsetzung des Kurzgutachtens

Das Kurzgutachten dient dazu, Wissen über die Relevanz und Ursachen von Lieferengpässen bei Medikamenten in anderen Ländern zu generieren, Lösungsansätze dafür und damit gemachte Erfahrungen zu erheben und in der Folge diese Erkenntnisse auf eine Übertragbarkeit auf Deutschland zu prüfen und daraus Empfehlungen abzuleiten.

Im Sinne der Ausgewogenheit zwischen globaler Perspektive und Detailgrad wird bei der Recherche der internationalen Evidenz ein allgemeiner internationaler Überblick gegeben, der um ausführliche Länderbeispiele ergänzt wird. Der aktuellen Diskussion über Rabattverträge in Deutschland Rechnung tragend, wird besondere Aufmerksamkeit auf Rabattverträge bzw. diesen ähnliche Instrumente im patentfreien Markt gerichtet und deren Rolle im Zusammenhang mit Lieferengpässen untersucht.

1.3 Aufbau des Kurzgutachtens

Das Kurzgutachten gliedert sich in der Folge in weitere fünf Kapitel:

- » Kapitel 2 beschreibt die gewählte Methodik zur Ausarbeitung dieses Kurzgutachtens.
- » Kapitel 3 bietet eine allgemeine Einführung in die Thematik aus internationaler Perspektive.
- » Kapitel 4 dient der Darstellung der Rechercheergebnisse in Bezug auf die ausgewählten Länderbeispiele.
- » Kapitel 5 analysiert die Erkenntnisse aus den anderen Ländern im Vergleich zur Situation in Deutschland in Hinblick auf das Ausmaß und die Ursachen von Lieferengpässen und auf Maßnahmen zu deren Bewältigung.
- » Kapitel 6 fasst die zentralen Erkenntnisse zusammen und entwickelt, darauf basierend, Empfehlungen für Deutschland.

2 Methodik

2.1 Inhalte der Erhebung

Im Zusammenhang mit Lieferengpässen wurden folgende zentrale Fragen in anderen Ländern untersucht:

- » Ausmaß der Lieferengpässe (basierend auf der jeweiligen nationalen Definition von Lieferengpässen)
- » Ursachen der Lieferengpässe
- » Maßnahmen zur Bekämpfung von Lieferengpässen und ihre Wirksamkeit

Für ausgewählte Wirkstoffe wurden für Deutschland und die ausgewählten Länder folgende Recherchen vorgenommen:

- » Liegen bei dem Wirkstoff Lieferengpässe vor?
- » Wie lang dauern die Lieferengpässe bzw. werden sie noch dauern?
- » Sind die Gründe für die Lieferengpässe bekannt?

Vor dem Hintergrund der Diskussion in Deutschland rund um Rabattverträge wurde im vorliegenden Gutachten der Fokus auf den niedergelassenen patentfreien Sektor gerichtet.

2.2 Länder der Erhebung

Bei der Einführung ins Thema mittels eines globalen Überblicks wurden keine Einschränkungen auf Regionen oder Länder vorgenommen.

Im Detail wurden vier Länder in Hinblick auf ihre Situation betreffend Lieferengpässe analysiert. Folgende Kriterien wurden zur Auswahl der Länder angewandt:

- » Land in Europa (zwecks Vergleichbarkeit)
- » Land mit guter Wirtschaftsleistung (vergleichbar mit Deutschland)
- » Mix an Sozialversicherungsländern und Ländern mit nationalem Gesundheitsdienst
- » Berücksichtigung von Ländern mit implementierten Maßnahmen zur Förderung von Generika
- » Mix an Ländern, die Rabattverträge für Generika und ähnliche Instrumente haben, und solchen, die diese nicht haben

Auf Basis dieser Kriterien wurden folgende Länder ausgewählt:

- » Finnland
- » Italien
- » Niederlande
- » Schweden

2.3 Wirkstoffe der Analyse

Exemplarisch wurde das Vorliegen eines aktuellen Lieferengpasses in Deutschland und den anderen untersuchten Ländern für sämtliche Arzneispezialitäten einiger ausgewählter Wirkstoffe untersucht.

Bei der mit dem Auftraggeber abgestimmten Auswahl der Wirkstoffe wurde darauf geachtet,

- » dass diese unterschiedliche Indikationen betreffen (s. auch Tabelle 2.1),
- » dass Arzneispezialitäten dieser Wirkstoffe Rabattverträgen unterliegen (Vorabprüfung bei den beiden größten deutschen gesetzlichen Krankenversicherungen, AOK und Techniker Krankenkasse) und
- » dass die Wirkstoffe in mindestens einem der betrachteten Länder einen Lieferengpass haben (vorläufige Vorabprüfung ad Stand Dezember 2019).

Anhand dessen wurden folgende sieben Wirkstoffe in die Untersuchung aufgenommen:

- » Ranitidinhydrochlorid
- » Lamotrigin
- » Hydromorphonhydrochlorid
- » Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O
- » Gabapentin
- » Fentanyl
- » Solifenacin

Tabelle 2.1:
Methodik – Wirkstoffauswahl

Wirkstoffname	ATC-Code	Indikationen
Ranitidinhydrochlorid	A02BA02	Magen- und Darmgeschwüre, gastroösophagale Refluxkrankheit
Lamotrigin	N03AX09	Epilepsie
Hydromorphonhydrochlorid	N02AA03	Schmerzen (Opioid)
Pramipexoldihydrochlorid 1 H ₂ O	N04BC05	Parkinson, Restless-Legs-Syndrom
Gabapentin	N03AX12	Epilepsie
Fentanyl	N02AB03	Schmerzen (Opioid)
Solifenacin	G04BD08	imperativer Harndrang, Pollakisurie, Dranginkontinenz bei hyperaktiver Blase

ATC = anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation

Quellen: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2020), Finnish Medicine Agency (2020b), Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (2020a), Läke-medelsverket (2019)

2.4 Datenquellen

Internationaler Überblick

Für den allgemeinen internationalen Überblick wurde auf Literatur (inklusive grauer Literatur) zugegriffen, die unsystematisch identifiziert wurde.

Systemcharakteristika und Lieferengpässe in den ausgewählten Ländern

Für die Länderbeispiele benötigte Informationen wurden in einem ersten Schritt mittels unsystematischer Literatursuche nach wissenschaftlichen Artikeln in Fachzeitschriften und insbesondere nach grauer Literatur (Dokumente der jeweiligen Behörden etc.) identifiziert.

Dazu wurden auch Kooperationspartner/-innen bei Behörden und in der Forschung in den betreffenden Ländern um allfällige weitere Dokumente ersucht.

In einem zweiten Schritt wurden semistrukturierte Interviews mit Vertreterinnen/Vertretern der zuständigen Behörden und – sofern möglich – der öffentlichen Apotheken zur Klärung der offenen Fragen, Identifikation weiterer Publikationen und zur Einschätzung der Interviewpartner/-innen bezüglich der Wirksamkeit der Maßnahmen geführt.¹

Die Gutachtenersteller/-innen nutzten dabei bestehende Kontakte aus früheren Forschungsarbeiten und – im Falle der Behörden – die Kooperation mit den Mitgliedern des von ihnen betriebenen PPRI-Netzwerks².

Konkret wurden für folgende Länder je Institution je eine Vertreterin bzw. ein Vertreter kontaktiert:

- » **Finnland:**
 - » Sozialversicherung (Kansaneläkelaitos, Kela), Kontakt und Auskunft per E-Mail
 - » Arzneimittelagentur (Fimea), initialer Kontakt per E-Mail und Auskunft per Telefonat (16. Januar 2020)
 - » Apothekervereinigung (Apteekkariliitto), Kontakt per E-Mail (Interview kam nicht zustande)

¹ Aufgrund der kurzen Bearbeitungszeit für das Kurzgutachten war es nicht möglich, in allen Ländern alle Ansprechpersonen zu erreichen.

² Im Behördennetzwerk Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI) sind Mitarbeiter/-innen von Preisbildungs- und Erstattungsbehörden (z. B. Gesundheitsministerien, Sozialversicherungen) aus 47 Ländern vertreten. Im Rahmen des PPRI-Netzwerks werden beispielsweise regelmäßig Länderberichte in Hinblick auf die Arzneimittelsysteme erstellt und Maßnahmen der Arzneimittelpolitik analysiert. Das PPRI-Netzwerk ermöglicht es, bei den Kooperationspartnerinnen/-partnern in zahlreichen Ländern rasch recherchieren zu können.

- » Italien:
 - » Arzneimittelagentur (AIFA), Kontakt per E-Mail und Telefonat (21. Januar 2020)
 - » Apothekenvereinigung (Federfarma), Auskunft per E-Mail und Telefonat (21. Januar 2020)
- » Niederlande:
 - » Krankenversicherung (VGZ), Auskunft per E-Mail und Telefonat (22. Januar 2020)
 - » Apothekenvereinigung (KNMP), Auskunft per E-Mail und Telefonat (23. Januar 2020)
- » Schweden:
 - » Agentur für zahnärztliche und pharmazeutische Leistungen (TLV), Auskunft per E-Mail und Telefonat (21. Januar 2020)
 - » Apothekenvereinigung (Sveriges Apoteksforening), initialer Kontakt per E-Mail und Auskunft per Telefonat (21. Januar 2020)

Analyse der Wirkstoffe in Hinblick auf Lieferengpässe

Für die Erhebung des Vorliegens von Lieferengpässen wurden die folgenden Register herangezogen:

- » Deutschland: Liste „Aktuell offene Lieferengpässe für Humanarzneimittel in Deutschland (ohne Impfstoffe)“ des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2020), kontinuierlicher Zugriff
- » Finnland: Veröffentlichung auf der Website der Arzneimittelbehörde (Finnish Medicine Agency 2020b), Zugriff am 9. Januar 2020
- » Italien: aktuelle Liste zum Download auf der Website der Arzneimittelbehörde (Agenzia Italiana del Farmaco 2019b), Liste vom 9. Januar 2020
- » Niederlande: Website für gemeldete Arzneimittelengpässe der Apothekenvereinigung (Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie 2020a), Zugriff am 14. Januar 2020
- » Schweden: Liste der Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel (Läkemedelsverket 2019), Liste vom 15. Januar 2020

3 Internationaler Überblick

Dieses Kapitel soll vorrangig einen groben Überblick geben und der Hinführung zur Thematik dienen. Insofern sind die Darlegungen im aktuellen Kapitel nicht vollständig. Der Kern des Kurzgutachtens liegt jedenfalls auf den Fallstudien (siehe Kapitel 4 und 5).

3.1 Definitionen

Für die Thematik der Lieferengpässe bei Medikamenten werden verschiedene Begrifflichkeiten verwendet (The Economist Intelligence Unit 2017). Letztlich werden diese Begriffe jedoch für die Benennung der gleichen Problematik eingesetzt, nämlich des Umstands, dass die Lieferbarkeit bestimmter Medikamente nicht in jenem Umfang vorhanden ist, der zur Deckung des realen Bedarfs nötig wäre. Diese Lieferengpässe können somit eine Arzneimittelknappheit hervorrufen (Acosta et al. 2019).³

Engpässe oder Probleme mit der Verfügbarkeit von Medikamenten sind seit Jahren ein globales Problem, mit zunehmenden Auswirkungen auch auf die Europäische Union. Die Lieferengpässe haben in den vergangenen Jahren an Schwere zugenommen und betreffen verschiedenste Medikamente wie Antibiotika, Anästhetika und Onkologika (European Medicines Agency / Heads of Medicines Agencies 2019; Gray/Manasse Jr 2012).

Aufgrund der Vielschichtigkeit der Problematik variieren die Definitionen für Lieferengpässe zwischen verschiedenen Ländern und auch Institutionen innerhalb der Länder. Neben der Definition an sich variieren auch die Zeithorizonte, ab wann von einem Engpass gesprochen wird (World Health Organisation 2017). Daher bietet der vorliegende Abschnitt eine Auswahl einschlägiger Definitionen.

Arzneimittelengpässe werden in der Europäischen Union vorwiegend auf nationaler Ebene gehandhabt. Nur in bestimmten Situationen schreitet auch die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, kurz EMA) ein, beispielsweise wenn ein Lieferengpass mit einem Sicherheitsproblem in Verbindung gebracht werden kann, das mehrere Mitgliedstaaten betrifft (European Medicines Agency 2019).

Eine exemplarische Auswahl an Definitionen auf europäischer und außereuropäischer Ebene ist in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst.

³ Im vorliegenden Bericht wird vorwiegend der Begriff „Lieferengpass“ verwendet.

Tabelle 3.1:
Methodik – Definitionen für Lieferengpässe

Land	Definition
europäische Ebene	
Europäische Union (EMA, HMA)	„A shortage of a medicinal product for human or veterinary use occurs when supply does not meet demand at a national level“. Der Begriff „shortage“ umfasst dabei eine derzeitige, verhinderte oder antizipierte Diskontinuität der Lieferfähigkeit eines Medizinprodukts.
Deutschland (BfArM)	Ein Lieferengpass ist eine über voraussichtlich 2 Wochen hinausgehende Unterbrechung einer Auslieferung im üblichen Umfang oder eine deutlich vermehrte Nachfrage, der nicht angemessen nachgekommen werden kann.“
Belgien	Ein Medikament gilt als nicht verfügbar, wenn Unternehmen, die für die Vermarktung des Medikaments verantwortlich sind, es nicht über einen ununterbrochenen Zeitraum von vier aufeinanderfolgenden Tagen hinaus an die Apotheken, Krankenhausapotheken oder Großhändler in Belgien liefern können.
Frankreich	Der Lieferengpass wird dort als Unfähigkeit einer Gemeinschaftsapotheke oder einer Krankenhausapotheke, ein Medikament innerhalb von 72 Stunden abzugeben, definiert. Darüber hinaus wurden Arzneimittelengpässe in Frankreich formal in zwei getrennte Kontexte eingeteilt, entweder in Bestands- oder in Lieferprobleme. Ein Mangel an Beständen ist als das Fehlen der Möglichkeit zur Herstellung eines Arzneimittels definiert, während ein Lieferproblem als ein Problem in der Vertriebskette definiert ist, das die Lieferung eines Arzneimittels unmöglich macht, selbst wenn genügend Arzneimittel hergestellt wurden.
Norwegen	De facto liegt ein Engpass vor, sobald dieser mindestens zwei Wochen anhält.
außereuropäische Ebene	
Australien	„There is a shortage of a medicine in Australia at a particular time if, at any time in the 6 months after that particular time, the supply of that medicine in Australia will not, or will not be likely to, meet the demand for the medicine for all of the patients in Australia who take, or who may need to take, the medicine.“
USA (FDA)	„a period of time when the demand or projected demand for the drug within the United States exceeds the supply of the drug“
Kanada (Health Canada)	A drug shortage is a situation in which an authorization holder for a drug is unable to meet the demand for the drug. Drug shortages can include temporary disruptions or permanent discontinuances in the production and supply of a drug“

BfArM = Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; EMA = European Medicines Agency; FDA = Food and Drug Administration; HMA = Heads of Medicines Agencies

Quellen: European Medicines Agency/Heads of Medicines Agencies (2019), Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (o. J.), Acosta et al. (2019), Bocquet et al. (2017), Therapeutic Goods Administration (2019), U.S. Food & Drug Administration (2019b), Canada (2017)

3.2 Gründe für Lieferengpässe

Es gibt verschiedene Gründe, die einzeln oder in Kombination zu einem Lieferengpass führen und auch jedes Medikament betreffen **können** (The Economist Intelligence Unit 2017). Diese Gründe sind in allen Ländern ähnlich. Die Benennung der Ursachen im vorliegenden Kurzgutachten erfolgte unsystematisch sowie ohne Wertung und ohne Prüfung der Korrektheit der Aussagen.

Insgesamt lassen sich die in der Literatur genannten Ursachen in vier Kategorien unterteilen:

- » Probleme im Herstellungsprozess
- » Probleme in der Lieferkette
- » marktbezogene Probleme
- » politische und ethische Probleme

Im Großen und Ganzen scheinen jedoch alle beteiligten Unternehmen und Einrichtungen, die für die Arzneimittelversorgung verantwortlich sind, bemüht, Engpässe zu vermeiden (Therapeutic Goods Administration 2019).

Probleme im Herstellungsprozess

Die Pharmaunternehmen lassen zunehmend Medikamente in Ländern im asiatischen Raum herstellen. Auch setzen sie vermehrt Vertragshersteller ein. Diese Tatsachen haben zum Teil verschiedene Auswirkungen: Wenn es zu Problemen in der Produktion kommt, etwa durch eine Maschinenstörung oder Qualitätsprobleme, sind somit gleich mehrere Unternehmen und ganze Chargen betroffen (Canada 2017; De Weerd et al. 2015; Gray/Manasse Jr 2012). Als Beispiel ist hier das Antibiotikum Piperacillin/Tazobactam zu nennen, das weltweit nur noch in zwei chinesischen Produktionsstätten hergestellt wird und nach einer Werksexplosion 2016 monatelang nicht verfügbar war (Müller 2019).

Außerdem können ein unerwarteter Anstieg des globalen Bedarfs sowie Naturkatastrophen zu Engpässen führen (Canada 2017; Therapeutic Goods Administration 2019).

Probleme in der Lieferkette

In den letzten zwei Jahrzehnten ist die Arzneimittellieferkette länger, komplexer und fragmentierter geworden, auch wegen der Produktion in Fernost und der Auslagerung der Produktion auf Vertragshersteller (U.S. Food & Drug Administration 2019b).

Wenn Hersteller von Medikamenten von wenigen Zulieferern abhängig sind und es bei diesen zu Problemen kommt (beispielsweise im Bereich Wirkstoffe), dann ist automatisch der Herstellungsprozess der Medikamente betroffen (Acosta et al. 2019; Pharmaceutical Group of the European Union 2019).

Wenn Unternehmen ihre Produktion steigern möchten, indem sie eine bestehende Anlage umrüsten oder eine neue errichten, müssen sie möglicherweise eine neue Wirkstoffquelle finden. Die Wiederherstellung des Angebots ist insbesondere ein Problem bei Arzneimitteln, die bereits wenige Lieferanten haben. In den Generika-Märkten beispielsweise sind in der Regel nur sehr wenige Hersteller am Markt aktiv, und wenn ein Unternehmen die Produktion einstellt, z. B. um ein Herstellungsproblem zu beheben, müssten seine Wettbewerber ihre Produktion erheblich steigern, um die Nachfrage zu befriedigen (U.S. Food & Drug Administration 2019b).

Marktbezogene Probleme

Weitere Ursachen sind v. a. auf die Besonderheiten des Arzneimittelmarkts im Vergleich zu anderen Märkten zurückzuführen (U.S. Food & Drug Administration 2019b).

Ein Grund wird in möglichen Parallelimporten/-exporten gesehen: Wird z. B. ein Medikament von Parallelexporturen aus dem deutschen Handel aufgekauft und in den Vertrieb eines anderen EU-Landes überführt, ergibt sich ggf. ein Engpass beim betreffenden Medikament (Acosta et al. 2019).

Es gibt wenig Anreize für die Produktion weniger profitabler Medikamente. Wenn z. B. die Marktbedingungen die Rentabilität eines Medikaments einschränken, verringert dies die Motivation eines Unternehmens, auf dem Markt für ältere verschreibungspflichtige Arzneimittel präsent zu bleiben oder in diesen einzusteigen und in Fertigungsqualität und redundante Kapazitäten zu investieren. Insbesondere Hersteller älterer Generika mögen sich einem intensiven Preiswettbewerb, unsicheren Einnahmequellen und hohen Investitionsanforderungen ausgesetzt sehen (U.S. Food & Drug Administration 2019b).

Politische und ethische Probleme

Des Weiteren können politische beziehungsweise regulatorische Änderungen in den Absatzmärkten Probleme im Herstellungsprozess bedeuten (De Weerd et al. 2015).

Wenn Unternehmen ihre Produktion steigern möchten, indem sie eine bestehende Anlage umrüsten oder eine neue errichten, müssen sie ggf. Genehmigungen verschiedener nationaler Regierungsbehörden einholen. Dies kann zu Verzögerungen in der Produktion führen (U.S. Food & Drug Administration 2019b).

Auch haben mögliche Änderungen in den Ländern, die beliefert werden, notwendige Änderungen in den Produktionsabläufen zur Folge. Wenn beispielsweise in einem Land neue Qualitätsanforderungen an Medikamente eingeführt werden, müssen die Hersteller ggf. ihre Produktion anpassen (Pharmaceutical Group of the European Union 2019).

In Deutschland werden auch Rabattverträge als mögliche Ursache genannt: Die Krankenversicherungen haben die Möglichkeit, Rabattverträge mit den Herstellern abzuschließen. Hierbei kann es passieren, dass Pharmaunternehmen Probleme haben, die notwendigen Mengen zu produzieren/vorzuhalten. Zudem wird erwähnt, dass sich durch Rabattverträge die Gewinnspanne der Pharmaunternehmen verringert. Um deshalb Kosten zu sparen, legen die Hersteller weniger Vorräte an und produzieren stärker bedarfsorientiert. Wenn die Produktion eines knappen Medikaments wieder anläuft, werden zunächst jene Länder beliefert, in denen es höhere Medikamentenpreise gibt (Deutsches Ärzteblatt 2019; Pharmaceutical Group of the European Union 2019).

3.3 Maßnahmen

Viele Länder haben bereits erste Maßnahmen implementiert, um mit Lieferengpässen besser umzugehen und ggf. auch darauf zu reagieren. Dazu zählen neben Berichtssystemen betreffend Engpässe vor allem gesetzliche Anpassungen (Acosta et al. 2019).

Europäische Ebene

Auf EU-Ebene wird in Artikel 81 der „Zulassungsrichtlinie“ festgeschrieben, dass Zulassungsinhaber und deren Großhändler für eine angemessene und kontinuierliche Bereitstellung von Arzneimitteln verantwortlich sind (European Medicines Agency/Heads of Medicines Agencies 2019). Außerdem haben die EMA und die HMA eine Taskforce gegründet und eine Anleitung für die Mitgliedstaaten erarbeitet, um die Auswirkungen von Arzneimittelengpässen zu reduzieren. Darin wird u. a. Folgendes angeregt (European Medicines Agency 2019):

- » Zusammenarbeit mit Pharmaunternehmen, um Probleme bei der Produktion und beim Vertrieb zu beheben
- » Informationsaustausch mit internationalen Partnern zur Findung alternativer Bezugsquellen
- » Inputgenerierung von Patientinnen/Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe in Bezug auf die Auswirkungen von Engpässen, um Entscheidungen zu unterstützen
- » Ergreifen von Maßnahmen, um die Verwendung alternativer Arzneimittel oder Lieferanten zu ermöglichen.

In **Großbritannien** gibt es als staatliche Maßnahme das „No cheaper stock obtainable“-Verfahren. Damit kann das Pharmaceutical Services Negotiating Committee (PSNC) beim Gesundheitsministerium beantragen, dass Apotheken ein höherer Preis erstattet wird, falls ein Medikament wegen eines Lieferengpasses nicht zum festgelegten Erstattungspreis beschafft werden kann (National Health Service o. J.). Zudem gibt es die Pharmaceutical Market Support Group (PMSG) und die dazugehörige National Pharmaceutical Supply Group (NPSG), um die Kooperation, Koordination sowie Kommunikation zwischen allen beteiligten Stakeholdern in Fällen von Lieferengpässen zu fördern (National Health Service/Specialist Pharmacy Service 2019).

In der **Schweiz** gibt es Pflichtlager für bestimmte Arzneimittel. Hierfür gibt das Bundesamt für wirtschaftliche Landesversorgung vor, dass z. B. Humanantiinfektiva für fünf bis sechs Monate und starke Analgetika und Opiate für drei Monate von den Unternehmen vorgehalten werden müssen. Die Kosten für die Pflichtlagerhaltung werden auf die Verkaufspreise überwält (Bundesamt für wirtschaftliche Landesversorgung 2019). Außerdem gibt es die Möglichkeit einer vereinfachten, aber befristeten Zulassung von Medikamenten aus dem Ausland. In diesen Fällen können verschreibungsberechtigte Personen mit Abgabebewilligung (z. B. Apotheker/-innen und Ärztinnen/Ärzte) auch in der Schweiz nicht zugelassene Arzneimittel aus dem Ausland beziehen (Swissmedic 2019).

Außereuropäische Ebene

In **Kanada** wurden bereits mehrere staatliche Maßnahmen implementiert. Zu nennen ist hier das Multi-Stakeholder-Toolkit des Multi-Stakeholder Steering Committee (MSSC). Das MSSC setzt sich aus Vertreterinnen/Vertretern von Industrieverbänden, Bundes-, Landes- und Gebietsregierungen sowie Gesundheitsverbänden zusammen, um gemeinsam und koordiniert gegen Lieferengpässe vorzugehen. Das Toolkit ist ein „lebendes Dokument“, in dem Maßnahmen gegen Lieferengpässe erläutert werden, die alle Stakeholder ergreifen können (Multi-Stakeholder Steering Committee on Drug Shortages 2017). Zusätzlich gibt es eine umfassende Datenbank mit allen verfügbaren Präparaten (Drug Product Database), die die Identifizierung von Ausweichpräparaten erleichtern soll (Health Canada 2015).

Eine Vielzahl von Maßnahmen wurde auch in den **USA** implementiert. Bereits 2012 wurde der Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) erlassen, in dem auch Lieferengpässe Beachtung fanden. So müssen beispielsweise Hersteller mindestens sechs Monate im Voraus absehbare Lieferengpässe melden, bei unerwarteten Engpässen muss die Meldung schnellstmöglich erfolgen (U.S. Food & Drug Administration 2018). Zudem wurde 2013 von der FDA der „Strategic Plan for Preventing and Mitigating Drug Shortages“ vorgestellt (U.S. Food & Drug Administration 2013). Die FDA versucht nun auf potenzielle Lieferengpässe zu reagieren, indem sie Maßnahmen ergreift, um die zugrunde liegenden Ursachen zu beheben und die Produktverfügbarkeit zu verbessern. Bei Produktions-/Qualitätsproblemen arbeitet die FDA beispielsweise mit dem jeweiligen Unternehmen zusammen, um die Probleme zu lösen. Wenn ein Hersteller nicht in der Lage sein sollte, einen Engpass sofort zu beheben, und es sich um ein notwendiges Medikament handelt, kann die FDA nach einem anderen Pharmaunternehmen suchen, das in der Lage ist, entsprechende Produkte auf den US-Markt umzuleiten, um den Engpass zu beheben (U.S. Food & Drug Administration 2019a).

4 Länderbeispiele

4.1 Finnland

Finnland hat ein öffentliches Gesundheitswesen, das zum größten Teil aus Steuereinnahmen finanziert wird (Contact Point for Cross-Border Health Care 2018). Der Arzneimittelmarkt ist vergleichsweise klein und bewegt sich bei einem Anteil von etwas über einem Prozent des europäischen Markts (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations 2019). Beispielsweise belief sich der Gesamtumsatz der privaten Apotheken 2017 auf 2,4 Milliarden Euro. Den größten Anteil am Pharmamarkt nimmt mit ca. 70 Prozent der niedergelassene Sektor ein, und ca. 50 Prozent der Verschreibungen sind Generika (Heiskanen et al. 2017; Pharma Industry Finland 2019; Sarnola/Linnolahti 2019; Statista Research Department 2019).

Finnland und Schweden sind beiden einzigen europäischen Länder mit einem sogenannten Einkanalssystem im pharmazeutischen Großhandel, d. h. pharmazeutische Unternehmen schließen dort Exklusivverträge mit dem Großhandel ab (Kanavos et al. 2011). In einem Land mit Einkanalssystem gibt es typischerweise nur wenige Großhandelsunternehmen; in Finnland sind es drei, wobei zwei (Oriola und Tamro) den Markt dominieren (Organisation for Economic Co-operation and Development 2014).

Während vertrauliche Rabattvereinbarungen im stationären Sektor schon in Finnland seit langem üblich sind, sind im niedergelassenen Sektor solche Managed-Entry-Agreements (MEA) erst seit 2007 erlaubt (Vogler, S. et al. 2018). Sie wurden für ein paar wenige Arzneispezialitäten, für die medizinischer Bedarf besteht, aber deren therapeutischer Nutzen nicht feststeht, abgeschlossen; Rabattverträge für patentfreie Medikamente gibt es in Finnland nicht (dies wurde durch den Kontakt mit Fimea bestätigt). Finnland setzt stark auf nachfrageseitige Maßnahmen zur Förderung von Generika: Es verfügt über ein Festbetragssystem, und Generikasubstitution ist verpflichtend. Per Gesetz sind Apotheken verpflichtet, das preisgünstigste Produkt abzugeben (Heiskanen et al. 2015). Diese Maßnahmen der Generikaförderung konnten Beiträge zur Kostendämpfung leisten (Aalto-Setälä 2008; Koskinen et al. 2014; Timonen et al. 2013).

Finnland hat kaum lokale Produktion und ist von Arzneimittelimporten abhängig. Dies zeigt sich darin, dass die Pharmaimporte (1,9 Mrd. Euro) die Pharmaexporte (752 Mio. Euro) übersteigen (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations 2019). Zur Sicherung der Versorgung ist in Finnland die Vorhaltung von Mindestlagerbeständen für zahlreiche definierte Arzneispezialitäten für Notfall- und Krisensituationen verpflichtend. So müssen v. a. Hersteller und Importeure einen Mindestvorrat von drei bis zehn Monaten und medizinische Einrichtungen (Krankenhäuser und Gesundheitszentren) einen Mindestvorrat von zwei Wochen bis sechs Monaten vorhalten. Der Staat übernimmt 20 Prozent der Kosten, die den Akteuren für die verpflichtende Lagerbestandhaltung anfallen (Heiskanen et al. 2015; Sarnola/Linnolahti 2019).

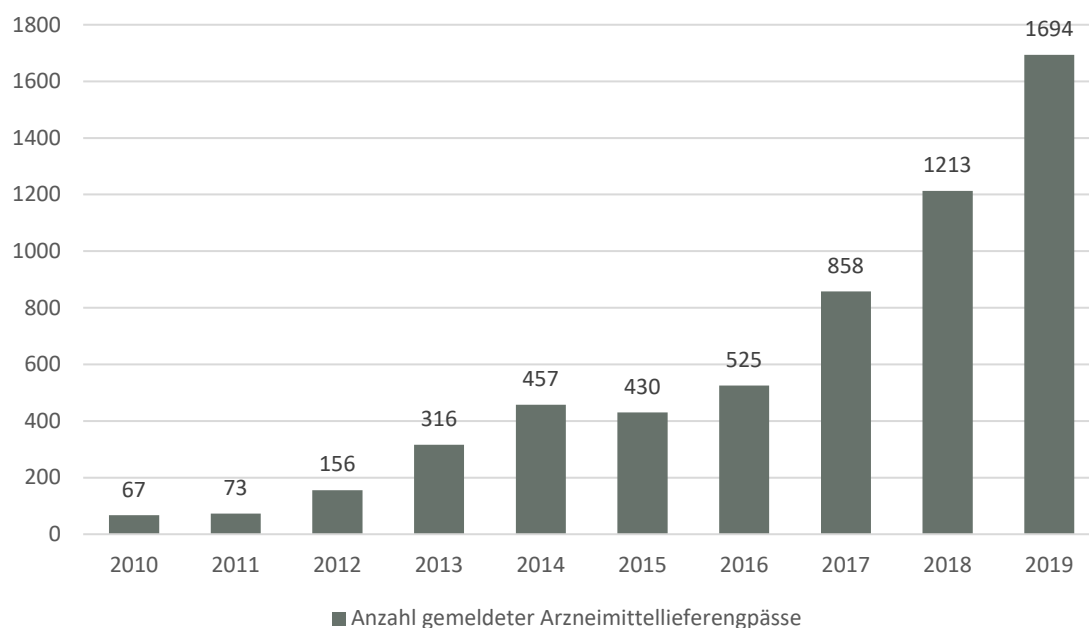
In Summe ist Finnland für Pharmaunternehmen ein tendenziell unattraktiver Markt mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Lieferengpässe (Sarnola/Linnolahti 2019).

Lieferengpässe – Definition und Relevanz

Es gibt keine nationale Definition von Arzneimittellieferengpässen. Die finnische Arzneimittelagentur (FIMEA) gibt vor, dass Arzneimittel, für die eine Genehmigung ihres Inverkehrbringens erteilt wurde, den Großhändlern und Apotheken kontinuierlich zur Verfügung stehen müssen, um den Bedarf der Patientinnen/Patienten und anderer Anwender/-innen zu decken (Finnish Medicine Agency 2015).

Engpässe werden auf der Webseite der FIMEA laufend veröffentlicht (siehe Näheres bei der Maßnahme „obligatorisches Melderegister“). Die gemeldeten Engpässe stiegen in den vergangenen Jahren stark an und betragen 2018 insgesamt 1.213 Meldungen⁴ (siehe auch die nachstehende Abbildung).

Abbildung 4.1:
Länderbeispiele – Gemeldete Arzneimittellieferengpässe der finnischen Arzneimittelagentur 2010–2018



Stichtag der Abfrage: 9. 1. 2020

Quelle: Sarnola/Linnolahti (2019) und Kontakt Fimea

⁴ Die Zählung erfolgte auf Arzneimittelbasis, wobei seit Oktober 2019 die Zählweise packungsweise erfolgt (sie wurde geändert, um v. a. den Empfehlungen der EMA gerecht zu werden). Insofern sind die Zahlen von 2019 nicht zur Gänze mit jenen der Vorjahre vergleichbar (es gab jedoch jedenfalls einen Anstieg der Meldungen).

Eine im Jahr 2013 durchgeführte Umfrage in puncto Lieferengpässe in finnischen Apotheken ergab, dass 80 Prozent der Medikamente, die einen Lieferengpass haben, verschreibungspflichtig sind. Lediglich 20 Prozent nichtverschreibungspflichtiger Medikamente und vier Prozent der Medikamente, die parallel gehandelt werden, sind von Lieferengpässen betroffen. Zudem sind 45 Prozent der von Lieferengpässen betroffenen Medikamente im Referenzpreissystem (55 Prozent sind nicht im Referenzpreissystem), von diesen ist die Mehrheit (40 Prozent) das preisgünstigste Medikament, in 28 Prozent der Fälle das teuerste Medikament. Insgesamt 1,2 Prozent der Patientinnen/Patienten konnte kein adäquates Medikament angeboten werden (Heiskanen et al. 2015).

Von den sieben ausgewählten Wirkstoffen der Analyse (davon fünf mit Lieferengpass in Deutschland) hatten – mit Stand 10. 1. 2020 – fünf in Finnland einen Lieferengpass, und zwar:

- » Lamotrigin:
 - » Lamotrigin–Ratiopharm (25 mg Tabletten)
- » Hydromorphionhydrochlorid:
 - » Hydofon 2care4 Generics (50 mg/ml Lösung)
- » Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O:
 - » Oprymea Krka (1,57/2,62/3,15 mg Retardtabletten)
- » Gabapentin:
 - » Gabapentin–Ratiopharm (300 mg Kapseln)
 - » Gabapentin Actavis (400 mg Kapseln)
 - » Gabapentin Accord (300 mg Kapseln)

Bei Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O und Gabapentin traten die Lieferengpässe etwa zur gleichen Zeitpunkt wie in Deutschland auf, und bei Lamotrigin und Hydromorphionhydrochlorid zeigte das finnische Register die Meldung für den Lieferengpass im Dezember 2019 an, also zwei Monate nach dem Auftreten in Deutschland. Ranitidinhydrochlorid (Lieferengpass in Deutschland seit September 2019) wurde nicht als Lieferengpass in Finnland vermerkt.

Seitens des Kontakts bei der finnischen Arzneimittelagentur, wurde erwähnt, dass der Großteil der o. g. Medikamente durch die Apotheken substituiert werden konnte. Insofern entstand durch die Lieferengpässe kein Versorgungsengpass. Als Best-Practice-Beispiel wurde der Umgang bei Engpässen von Krebsmedikamenten genannt. In dieser Situation gab es die Ausnahmegenehmigung, auch andere Packungsgrößen abzugeben und nicht für den finnischen Markt zugelassene Medikamente einzuführen und abzugeben. Dadurch konnte ein Versorgungsengpass vermieden werden.

Maßnahmen zur Reduzierung von Lieferengpässen

Die FIMEA verpflichtet v. a. Hersteller und Großhändler, aber auch medizinische Einrichtungen (Krankenhäuser und Gesundheitszentren) seit 2009 zur Haltung von **Mindestlagerbeständen** ausgewählter Produkte für einen Zeitraum von drei, sechs oder zehn Monaten (basierend auf dem Durchschnittsverbrauch), um Arzneimittelknappheit zu vermeiden (Finlex 2008). In der aktuellen Liste befinden sich 1.457 Arzneispezialitäten (Finnish Medicine Agency 2020a). Der Kontakt bei Fimea gab noch an, dass bei einer Nichteinhaltung der Mindestlagerbestände Strafen verhängt

werden können und dass es die Möglichkeit gibt, sich eine Reduktion des Lagerbestands bewilligen zu lassen. Sowohl der Kontakt bei Fimea als auch jener bei der Sozialversicherung gaben an, dass in einigen Fällen die Lagermengen als zu hoch bemängelt wurden (in einigen Fällen müssen z. B. Großhändler und Krankenhäuser einen Vorrat für mehrere Monate vorhalten).

Zudem gibt es das oben erwähnte **obligatorische Melderegister** zum Zweck der Veröffentlichung der Herstellermeldung von Lieferengpässen auf der FIMEA-Webseite. Mitgeteilt werden dort Hersteller, Produktname, Packungsgröße, Dosis, voraussichtliche Dauer des Engpasses, Indikation, wer informiert wurde und ggf. allgemeine Handlungsempfehlungen (Finnish Medicine Agency 2020b). Ein vorübergehender Engpass muss mindestens zwei Monate im Voraus gemeldet werden und sollte nicht länger als ein Jahr andauern. Im Falle einer längeren Verfügbarkeitsstörung sollten Zulassungsinhaber, anstatt einen Engpass zu melden, eher bekanntgeben, dass das Produkt vom Markt genommen wurde. Zudem sind die Zulassungsinhaber verpflichtet, der FIMEA Lieferunterbrechungen zu melden (Finnish Medicine Agency 2015; Finnish Medicine Agency 2020b). Eine Sanktionierung bei einer Nichtmeldung eines Engpasses wurde diskutiert, jedoch (laut dem Kontakt bei Fimea) aufgrund der schwierigen Exekutierung nicht umgesetzt. Der Kontakt der Sozialversicherung erklärte, dass mittels der Datenbank Ärztinnen/Ärzte prüfen könnten, welche Engpässe vorlägen und wie lange diese andauerten, um ggf. bereits die Verschreibungen anzupassen.

Beide Maßnahmen haben bisher nicht zur Reduktion der gemeldeten Lieferengpässe beigetragen (siehe Abbildung 4.1). Außerdem werden Mehrkosten, die durch die Mindestlagerbestände entstehen, nur zu einem Teil vom Staat erstattet. Dadurch würden viele Generikahersteller ihre Produkte nicht mehr nach Finnland einführen (IMS Health 2015). Die verpflichtende Vorhaltung von Mindestlagerbeständen ist letztlich auch von der kontinuierlichen Versorgung mit Arzneimitteln abhängig (irgendwann sind auch die Lager leer; (Sarnola/Linnolahti 2019). Außerdem, so der Kontakt bei Fimea, sei die Haltung von Mindestlagerbeständen bei qualitätsbedingten Engpässen nicht wirksam (da auch die Lagerbestände betroffen sind / sein können).

Jedoch gibt es Hinweise, dass die verpflichtende Haltung von Mindestlagerbeständen zu einer Abschwächung der Arzneimittelknappheit beigetragen hat. Denn in den letzten Jahren konnte eine Reduktion der Entscheidungen für Ausnahmeregelungen für eine Senkung der Lagerbestände nachgewiesen werden. Dieser Effekt konnte besonders deutlich bei Diabetesmedikamenten beobachtet werden (Sarnola/Linnolahti 2019). Laut dem Kontakt bei Fimea konnte ein ähnlicher Effekt bei Impfstoffen beobachtet werden.

Seitens des Kontakts der Sozialversicherung wurde noch erwähnt, dass gerade diskutiert werde, den Apotheken mehr Freiheiten bei der Substitution zu geben, z. B. durch die Möglichkeit, auch andere Dosierungen herauszugeben (z. B. eine 15-mg-Dosierung statt der verschriebenen 30 mg). Außerdem wurde bereits diskutiert, dass die Lagermengen bei der Haltung der Mindestlagerbestände zu hoch sind und die Nutzung des Lagers im Falle eines Engpasses zu strikt ist. Des Weiteren wurde diskutiert, ob die Pharmafirmen nicht einheitliche Packungsbeilagen für alle skandinavischen Länder produzieren sollten, die in allen nordischen Ländern akzeptiert würden. So wurden beispielweise bereits Sondergenehmigungen erteilt, um Arzneimittel aus anderen Ländern einzuführen (ohne Beipackzettel in Finnisch).

Stakeholder-Perspektiven

In Finnland wurde 2016 eine Befragung bei **Pharmaunternehmen und Großhändlern** durchgeführt (insgesamt 30 Interviews), mit dem Ergebnis, dass die Arzneimittelengpässe häufiger angebots- als nachfragebedingt sind (neben den globalen Determinanten). Die Gründe für Engpässe waren oft komplex und multifaktoriell. Laut der Umfrage ist die Struktur des PharmaMarkts ein Schlüsselfaktor für Engpässe. Der am häufigsten angegebene Grund für Engpässe war die geringe Größe des finnischen Markts. Lange Lieferzeiten und unflexible Lieferketten würden Engpässe weiter verschärfen. Während angebotsbedingte Engpässe eher mit den spezifischen Charakteristika Finnlands verknüpft sind, sind die nachfragebedingten Engpässe eher mit der Prognose und der Attraktivität des Markts assoziiert. So sind – laut der Umfrage – Nachfrageänderungen und Unternehmensentscheidungen häufige Ursachen für Engpässe. Auch wurden Ausschreibungen für Medikamente als mögliche Ursache für Engpässe genannt, und für Pharmaunternehmen, die den Zuschlag nicht erhalten, würde der Markt an Attraktivität verlieren (Heiskanen et al. 2017).

Aus **regulatorischer Sicht** sind die obligatorische Meldung von Engpässen, angemessene Vorräte im gesamten Vertriebsnetz, der Informationsaustausch und die Zusammenarbeit zwischen den Stakeholdern sowie die Einbeziehung der Öffentlichkeit wichtige Faktoren, um Arzneimittelengpässe zu reduzieren (Sarnola/Linnolahti 2019).

Eine Befragung unter 129 finnischen **Apotheken** im Herbst 2013 ergab, dass Engpässe sehr häufig sind und eher in großen Apotheken auftreten. In den meisten Fällen verursachte der Engpass für die Apotheken keine Probleme, da eine (generische) Substitution möglich war und somit ein „Ausweichmedikament“ verfügbar war. Auch wenn nur in ganz wenigen Fällen keine Lösung gefunden wurde, können diese wenigen Fälle große Folgen für die Patientinnen/Patienten bedeuten (Heiskanen et al. 2015).

Auch seitens der **Sozialversicherung** wurde durch einen Kontakt der Gutachtenersteller/-innen bestätigt, dass in den überwiegenden Engpasssituationen eine geeignete Substitution durch die Apotheken gefunden wurde. In einigen Situationen konnte nicht substituiert werden wie beispielsweise bei der Verhütungspille Zoely (MSD Sharp), und Patientinnen/Patienten mussten eine neue Verschreibung bei ihren Ärztinnen/Ärzten anfordern. Außerdem würden Pharmaunternehmen bemängeln, dass die Medikamentenpreise in Finnland zu niedrig seien und deswegen Finnland bei einem Engpass nicht oberste Priorität habe.

Der Kontakt bei der finnischen Arzneimittelagentur beschrieb folgende Ansätze zur Reduktion von Lieferengpässen als sinnvoll:

- » einen regulierten Handel zwischen Ländern erlauben (ohne dadurch Engpässe zu schaffen)
- » Anreize schaffen, dass Medikamente mit adäquater Qualität am Markt sind
- » Risikobewertung und Überwachung der Lieferkette, um diese transparenter zu machen und ggf. zu verbessern

4.2 Italien

Das italienische Gesundheitswesen ist auf Basis eines nationalen Gesundheitsdienstes, des Servizio Sanitario Nazionale (SSN) organisiert und wird großteils aus Bundes- und Regionalsteuermitteln finanziert. Die Verantwortung für das Gesundheitswesen teilen sich die Bundesebene und die 21 Regionen, wobei in jeder Region die örtlichen Gesundheitsdienste (Aziende Sanitarie Locali, ASL) als Leistungsanbieterinnen agieren. Zentrale Kompetenz für die Arzneimittelregulierung und -politik kommt der nationalen Arzneimittelagentur (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA) zu, die sowohl für die Arzneimittelzulassung und Pharmakovigilanz wie auch für die Preisbildung und Erstattung im gesamten Land verantwortlich ist. Zahlerinnen sind die Regionen; und in Einzelfällen weichen regionale Positivlisten und in die regionalen Festbetragsysteme inkludierte Medikamente von den nationalen Instrumenten ab. Unter anderem verhandelt die AIFA Rabattverträge (MEA) für neue patentgeschützte Arzneimittel. Italien verfügt im Vergleich zu anderen Ländern über eine Vielzahl dieser Abkommen und hat zahlreiche dieser MEA erfolgsabhängig ausgestaltet (d. h. Zahlung bzw. niedrigerer Preis im Falle positiver klinischer Ergebnisse).

Italien ist mit seinen 60 Millionen Einwohner/-innen ein attraktiver Pharmamarkt. Mit einem Generikaanteil von 29 Prozent mengenmäßig und ca. 19 Prozent wertmäßig ist der dortige Generikamarkt allerdings ausbaufähig. Von den rund 200 pharmazeutischen Unternehmen sind rund 40 Prozent lokale, meist mittelständische Firmen, die vor allem Produkte des patentfreien Markts anbieten. Ca. 35 der rund 60 Großhandelsunternehmen sind vollsortiert, darunter befinden sich etwa drei internationale Konzerne (Associazione Distributori Farmaceutici 2015; Groupement International de la Répartition Pharmaceutique o. J.-b); darüber hinaus haben in Folge der Liberalisierung im Apothekensektor auch etliche Apotheken eine Großhandelslizenz (s. auch unten). Für den italienischen Großhandel gelten bei erstatteten Medikamenten „public service obligations“: 90 Prozent der Medikamente des italienischen Arzneimittelverzeichnisses (Pharmakopöe) sollen zumindest auf Lager gehalten werden, Großhändler sind für zuverlässige Belieferung der ihnen zugewiesenen Zone verantwortlich, und eine Lieferung soll so rasch wie möglich, aber innerhalb von zwölf Stunden erfolgen (Bochenek et al. 2018; Groupement International de la Répartition Pharmaceutique o. J.-a). Seit 2006 ist die Abgabe rezeptfreier Medikamente liberalisiert, d. h. sie dürfen auch außerhalb von Apotheken (z. B. in „Gesundheitsecken“ in Supermärkten) abgegeben werden, sofern eine Apothekerin / ein Apotheker anwesend ist und räumlich ein eigener Bereich dafür geschaffen wurde (Parlamento Italiano 2006). Apotheken müssen bestimmte „Pflichtmedikamente“ (zurzeit rund 40) in der Apotheke bereithalten (Interview mit Federfarma, 21. 1. 2020). Die Kompetenz für Distribution (d. h. Verantwortung für die Einhaltung der Good Distribution Practice (GDP), Vergabe von Großhandelslizenzen) obliegt den Regionen.

Lieferengpässe – Definition und Relevanz

Als ein Medikament mit Engpass definiert die Arzneimittelbehörde AIFA jenes, das nicht im italienischen Staatsgebiet verfügbar ist und dessen dauerhafte und bedürfnisgerechte (d. h. zur Abdeckung der therapeutischen Bedürfnisse der Patientinnen/Patienten) Lieferung der Zulassungsinhaber vorübergehend nicht garantieren kann (Agenzia Italiana del Farmaco 2019b). Als eines der großen Probleme sieht die AIFA, dass diese Definition für die Bewältigung des Problems nicht

ausreichend spezifisch ist. Denn im Wesentlichen lassen sich die Lieferengpässe in Italien auf drei Ursachen zurückführen:

- » produktionsbedingte Probleme inklusive regulatorischer Gründe
- » vertriebsbedingte Probleme: Dies umfasst unlautere Praktiken, die nicht der GDP entsprechen, und kriminelle Aktivitäten (z. B. Handel mit gestohlener oder gefälschter Ware) sowie legale Aktivitäten wie Parallelexporte.
- » ökonomische Ursachen, vor allem im Krankenhaussektor, in dem Krankenanstalten aus-schreiben und Anbieter aggressive Preispolitik betreiben, aber nicht die Lieferfähigkeit wahren

Lieferengpässe, insbesondere bei Onkologika, traten vorwiegend ab dem Jahr 2011 auf, wobei es auch schon in den Jahren davor Hinweise dafür gab (Deroma et al. 2012; Tirelli et al. 2012).

In der von der Arzneimittelbehörde geführten und regelmäßig adaptierten Liste waren per 9. Januar 2020 insgesamt 2.408 Arzneispezialitäten (gezählt nach Packungen) angeführt (Agenzia Italiana del Farmaco 2020). Seitens der AIFA und der Vertretung der öffentlichen Apotheken (Federfarma) wird darauf hingewiesen, dass diese Liste nur die produktions- und regulatorisch bedingten Lieferengpässe beinhaltet (Interviews mit AIFA und Federfarma, 21. Januar 2020). Wenn-gleich diese Liste als eine für „vorübergehend nichtverfügbare“ Medikamente bezeichnet wird, finden sich darin 1.041 Arzneimittel (43 Prozent aller Produkte in der Liste, bei denen bei der Begründung die dauerhafte Einstellung der Vermarktung in Italien angeführt ist (eigene Berechnung anhand von Agenzia Italiana del Farmaco (2020)). Seitens der AIFA werden Anstrengungen un-ternommen, diese Liste zu bereinigen, und die Behörde tritt an die Pharmaunternehmen heran, damit diese ihre Zulassung zurücklegen, wenn sie das Produkt nicht mehr am Markt anbieten. Dies betraf in den letzten Jahren rund 1.000 Produkte (Interview mit Kontakt bei der AIFA, 21. Januar 2020). Bei den übrigen Meldungen des Registers zum Stand 9. Januar 2020 war bei jeder fünften kein Grund angeführt, ansonsten dominierten die produktionsbedingten Engpässe, wobei die Engpässe manchmal nur den niedergelassenen oder nur den stationären Sektor betrafen. In Einzelfällen (sieben Meldungen) wurden regulatorische Probleme angeführt (Agenzia Italiana del Farmaco 2020). Wenngleich sich die Datenbank auf die produktionsbedingten Engpässe konzentriert, fan-den sich 42 Meldungen, deren Ursachen als „handelsbezogen“ bzw. „handelsbezogen: unterbro-chene Lieferkette“ eingeschätzt wurden (eigene Berechnung: anhand von Agenzia Italiana del Farmaco (2020)).

Knapp 80 Prozent der Meldungen (sowohl hinsichtlich der Gesamtmenge als auch der Teilmenge der vorübergehenden Lieferengpässe) betrafen Medikamente mit „Äquivalenten“ (Generika, Biosi-milars; (eigene Berechnung anhand von: Agenzia Italiana del Farmaco 2020).

Von den sieben ausgewählten Wirkstoffen der Analyse lag zum Zeitpunkt der Erhebung bei fünf Wirkstoffen in Italien ein Lieferengpass vor, und für einen sechsten Wirkstoff (Solifenacin) wurde ein Lieferengpass angekündigt, der ab Februar 2020 mehrere Monate dauern soll:

- » Ranitidin: Bei den ranitidinhaltigen Medikamenten ordnete die Arzneimittelbehörde AIFA im September 2019 die Rücknahme dieser Medikamente an, da krebserregende Verunreinigun-

gen entdeckt wurden (Innerhofer 2019). Per 9. Januar 2020 sind konkret 22 Arzneispezialitäten in der AIFA-Liste als nichtlieferfähig angeführt; das Ende des Engpasses wurde zunächst mit Ende Dezember 2019 bzw. Ende März 2020 angenommen. Es gilt die Ergebnisse der Analysen abzuwarten.

- » Lamotrigin: Lamotrigina EG (50 mg Schmelztabletten, EG) ab Mai 2019, das Ende des Engpasses wurde mit September 2019 angekündigt. Für Lamotrigina Sandoz (100 mg Schmelztabletten, Sandoz) wird ein Lieferengpass ab März 2020 erwartet. Gründe dafür sind Produktionsprobleme.
- » Pramipexoldihydrochlorid: Pramipexolo Mylan (0,18 mg und 0,7 mg Filmtabletten, Mylan) ab 8. 11. 2018 (0,18 mg) bzw. 22. 2. 2019 (0,7 mg) wegen Produktionsproblemen. Das Ende des Lieferengpasses ist in der Datenbank mit 10. 12. 2019 angeführt. In einem Artikel der Zeitschrift der Gesellschaft der Krankenhausapotheker/-innen (SIFO) im Jahr 2018 (Lamesta et al. 2018) wird aber auch darauf verwiesen, dass Pramipexol ein typisches Beispiel für ein Medikament ist, das wegen eines günstigeren Preisniveaus von Italien dem Exporthandel ausgesetzt ist.
- » Fentanyl: Abstral (100, 200, 300 mcg Sublingualtabletten, Kyowa) mit einem Engpass von 28. 11. 2019 bis 31. 1. 2020, Actiqu (400 mcg Pastillen, Teva), Engpass 28. 11. 2019 – 31. 1. 2020, Fetanyl Zentiva (25, 50, 75, 100 mg Matrixpflaster, Zentiva) Lieferengpass ab 9. 12. 2019 (kein Ende angegeben), Vellofent, 400, 533, 800 mcg Tabletten, Aziende Chimiche) 10. 12. 2019 – 29. 2. 2020. Die Engpässe wurden mit Produktionsproblemen begründet.
- » Gabapentin: Hier waren Generika betroffen: Gabapentina Ranbaxy (100 mg, 300 mg, 400 mg Hartkapseln) ab 1. 5. 2018, 1. 5. 2019 und 1. 2. 2019 (keine Angabe des Endes) sowie Gabapentina Mylan (100 mg Hartkapseln, 400 mg Kapseln) im Jahr 2019. Hier wurden Produktionsgründe angeführt.

Mitte des Jahres 2019 wurde in den Medien der Lieferengpass des Krebsmedikaments Mitomycin mit drastischen Folgen für die Patientinnen/Patienten thematisiert (The World News 2019). Die Konsultation des Melderegisters zum Stand 9. Januar 2020 ergab, dass bei den mitomycinhaltigen Medikamenten der Lieferengpass von 2019 (für die einzelnen Arzneispezialitäten zu unterschiedlichen Zeiten aufgetreten – Januar, Juni, Oktober und November 2019) zu Beginn des Jahres 2020 noch andauert: Bei einigen Präparaten war das Ende des Engpasses mit Ende März 2020 angegeben, bei anderen findet sich keine Einschätzung bezüglich dessen Ende. Als Grund wurden hier Produktionsprobleme angeführt (eigene Berechnung anhand von (Agenzia Italiana del Farmaco 2020)). In den Medien wurde weiters der Lieferengpass des Parkinson-Medikaments Sinemet im zweiten Quartal 2019 thematisiert, für das die Parallelexporte verantwortlich gemacht wurden (FarmaciaVirtuale.it 2019a). Sinemet wurde im Oktober 2019 mit einem Exportverbot belegt (s. unten); in der aktuellen Liste ist dafür kein Lieferengpass mehr angeführt.

Maßnahmen zur Reduzierung von Lieferengpässen

In Italien besteht seit Jahren **Meldepflicht** für drohende vorübergehende Lieferengpässe und dauerhafte Nichtverfügbarkeit von Arzneimitteln. Mit einem im Jahr 2019 erlassenen Gesetz (Repubblica Italiana 2019) wurde die Informationspflicht von zwei auf vier Monate vor Eintritt eines

Lieferengpasses ausgeweitet, und es wurden Sanktionen eingeführt. Damit muss der Zulassungsinhaber mindestens vier Monate vor Eintritt eines Lieferengpasses oder der Einstellung der Vermarktung des Produkts die AIFA darüber in Kenntnis setzen. Die Meldung hat verpflichtend von der AIFA vorgegebene bestimmte Informationen zu enthalten, unter anderem die erwartete Dauer des Lieferengpasses, den Grund, monatliche Verkaufszahlen in den letzten 36 Monaten, Mengen auf Lager, die Möglichkeit, aus anderen Ländern zu importieren und mögliche Auswirkungen des Lieferengpasses in anderen europäischen Ländern. Bei Zuwiderhandeln sind **finanzielle Sanktionen** (3.000–18.000 Euro) vorgesehen. Ausnahmen bestehen bei Lieferengpässen aufgrund unvorhersehbarer Ereignisse und im Falle von Sicherheitsproblemen (Agenzia Italiana del Farmaco 2019c; FarmaciaVirtuale.it 2019c).

In der Mitteilung vom Oktober 2019 zu den aktualisierten Meldepflichten stellt die Behörde zudem klar, dass die auf einem Dekret des Jahres 2006 beruhende Verpflichtung für Zulassungsinhaber weiterhin besteht, ein in der regionalen Distribution nicht verfügbares Arzneimittel **innerhalb von 48 Stunden** nach Anfrage einer Apotheke (einschließlich Anstaltsapotheke) oder anderer Abgabestelle **zu liefern**. Adäquate organisatorische und logistische Maßnahmen sind dafür zu ergreifen. (Agenzia Italiana del Farmaco 2019c).

Um Lösungen im Falle produktionsbedingter Engpässe zu finden, hat Italien den **Import** der benötigten Medikamente aus EU-Mitgliedstaaten oder Drittstaaten erlaubt (Di Giorgio et al. 2019). In der oben erwähnten Lieferengpassdatenbank wurde bei 244 Meldungen (18 Prozent der als vorübergehend eingeschätzten Lieferengpässe) die Empfehlung ausgesprochen, zugelassene Alternativen aus dem Ausland zu importieren (Agenzia Italiana del Farmaco 2020). Darüber hinaus hat Italien im Falle dieser Engpässe weitere Modelle ausprobiert, zum Beispiel **Produktionsaktivitäten an nationalen Standorten** (z. B. die nationale Militärproduktionsstätte). Diesen spezifischen Produktionsaktivitäten im Ausnahmefall wurden positive Ergebnisse beschieden, wenngleich diese Maßnahme wegen der als unverhältnismäßig erachteten Kosten für Einzelfälle nicht als kostenwirksam erachtet werden kann. Nichtsdestotrotz werden nationale Produktionsstätten als ein Best-Practice-Beispiel angeführt, und ihre Bereitstellung für andere EU-Mitgliedstaaten wird vorgeschlagen (Di Giorgio et al. 2019).

2014 wurde die gesetzliche Grundlage für ein **Exportverbot** für ausgewählte Medikamente (jene, die Maßnahmen zur Verhinderung bzw. Senkung der Engpässe bzw. Nichtverfügbarkeit unterliegen) geschaffen (Repubblica Italiana 2014). Seine konkrete Umsetzung – im Sinne des Umstands, dass der AIFA die Handhabe zur Anwendung des vorübergehenden Exportverbots gegeben wurde – erfolgte aber erst mit dem oben erwähnten Gesetz des Jahres 2019. (Repubblica Italiana 2019). Die AIFA entscheidet fallbezogen, welche Arzneimittel nicht mehr ausgeführt werden dürfen. In Summe betrifft dies aber nur wenige (2–3) Arzneimittel. Im Oktober 2019 wurde etwa ein Verbot der Ausfuhr von Sinemet und Questran ausgesprochen (Agenzia Italiana del Farmaco 2019a). Hintergrund für die Exportverbote sind die Überlegung, dass es nach Ende eines Lieferengpasses, der mehrere Länder betreffen kann, aufgrund der Parallelexporte zu neuerlichen Engpässen kommen kann, was verhindert werden soll (Interview mit AIFA, 21. Januar 2020).

Diese Gesetzgebung von 2019 ermöglicht weiters, dass Pharmaunternehmen im Rahmen der Erstattungsverhandlung mit der AIFA verbindliche Zusagen über bestehende Produktionskapazitäten, die keine Engpässe verursachen, machen müssen. (Repubblica Italiana 2019).

Arzneimittelreserven bestehen hingegen in Italien nicht und sind dort auch nicht angedacht.

Im Rahmen eines breit angelegten **Stakeholder-Projekts** wurde versucht, distributionsrelevante Ursachen für Lieferengpässe anzugehen. Dazu wurde 2015 eine Ad-hoc-Arbeitsgruppe gegründet, die eine breite Gruppe an Akteuren sowohl aus der Vertriebskette als auch aus der Exekutive umfasst: Interessenvertretungen der Pharmaindustrie (forschende Industrie, Generikaindustrie), des Großhandels und der Apotheken (öffentliche Apotheken und Krankenhausapotheken) sowie Carabinieri. Primäres Ziel dieser Arbeitsgruppe war es, grundlegende Regeln für den Vertrieb von Arzneimitteln zu klären, zu kommunizieren und umzusetzen. Diese betrafen insbesondere

- » die Implementierung der Verordnung Nr. 17/2014, um den Parallelexport essenzieller Arzneimittel zu unterbinden,
- » die Entwicklung von Definitionen für „Engpass“, „Nichtverfügbarkeit“ und „essenzielle Arzneimittel“, die von allen Akteuren mitgetragen werden,
- » die Entwicklung eines Prozedere zur rechtlichen Umsetzung und Überprüfung der GDP und von Regeln zur Nachverfolgung der Arzneimittel in der Vertriebskette sowie in Ergänzung dazu von Schulungen für lokale Inspektorinnen und Inspektoren der Behörden,
- » die Einleitung von Maßnahmen zum Monitoring der Exporte essenzieller Arzneimittel.

Zuvor hatten bereits 2014 und 2015 die AIFA, das Gesundheitsministerium und die Carabinieri ein gemeinsames Projekt durchgeführt, bei dem Unternehmen mit Großhandelslizenz auf illegale Praktiken und Irregularitäten überprüft wurden. Weitere Inspektionen folgten in einem Pilotprojekt im Rahmen des Stakeholder-Prozesses 2015–2016, Infolge dessen über 20 Großhandelslizenzen aberkannt und Sanktionen in der Höhe von beinahe 800.000 Euro ausgesprochen wurden. Insgesamt zeichnete sich für die analysierten Medikamente eine Abnahme der Parallelexporte ab (Di Giorgio et al. 2019).

Aktuell wird geprüft, wie die Information für die Apotheken über die Lieferengpässe IT-gestützt verbessert werden könnte. Das von Herstellermeldungen gespeiste Register der AIFA gibt nur Teilinformationen wieder, denn im Markt können bereits durchaus Aktionen gesetzt worden sein, etwa könnten lokale Primärversorgungszentren fehlende Medikamente schon importiert und somit verfügbar haben. Also entstand die Idee, die Gesundheitsdienstleister/-innen (Versorgungszentren, Apotheken) mittels eines IT-Kommunikationskanals besser zu informieren, der in den nächsten Wochen eingerichtet werden soll (Interview mit AIFA, 21. Januar 2020).

Stakeholder-Perspektiven

Mit der Gesetzesänderung von 2019 obliegt es nun der **Behörde**, Sanktionen gegenüber den Zulassungsinhabern auszusprechen, wenn diese die Lieferengpässe nicht rechtzeitig (vier Monate vor dem Auftreten) melden. Die Umsetzung läuft zum Zeitpunkt des Kurzgutachtens gerade. Mit der Sanktionierung setzt die AIFA ein Zeichen, wie ernst das Problem ist; ergänzend dazu wird der

Dialog mit den Akteuren gesucht, da dieser – und nicht Sanktionen – als lösungsorientiert gesehen wird. Als zentrale Problematiken erachtet die AIFA Unschärfen in den Definitionen des Lieferengpasses und auch in der Frage, was als essenzielles Arzneimittel anzusehen ist, weil je nach Art des Lieferengpasses und der betroffenen Arzneimittel unterschiedliche Maßnahmen zu setzen sind. In diesem Zusammenhang wurde auch darauf hingewiesen, dass es Lieferengpässe gibt, die keine Public-Health-Implicationen haben (z. B. Fehlen einer weiteren Packungsgröße eines von mehreren Herstellern angebotenen gängigen generischen Wirkstoffs wie etwa Paracetamol), und andere, die eine Krise in der Versorgung der Patientinnen/Patienten auslösen können; daneben ist die grundsätzliche Problematik der dauerhaften Nichtverfügbarkeit von Medikamenten, etwa weil Hersteller günstige Arzneimittel vom Markt nehmen, von hoher Brisanz (Interview mit AIFA, 21. Januar 2020).

Im Zusammenhang mit den Parallelexporten, die als eine der zentralen Ursachen für Lieferengpässe in Italien gesehen werden, wird kritisch angemerkt, dass bei der Liberalisierung der Apotheken im Jahr 2006 die Unvereinbarkeit von pharmazeutischem Großhandel und Apotheken aufgehoben wurde und somit Apotheken als Großhändlerinnen agieren und auch – völlig legal – Arzneimittel exportieren können (Praxis der „doppelten Lizenz“). In den letzten Jahren stieg, vermutlich auch infolge der Liberalisierung, die Zahl der Unternehmen mit Großhandelslizenz von rund 150 auf mittlerweile 1.000, was auch den Inspektionsaufwand für die Behörden und die Exekutive entsprechend erhöhte (Di Giorgio et al. 2019; Fornaro o. J.). Laut Informationen der **Apothekenvereinigung** haben hingegen nur wenige Apotheken (ca. 4–5 Prozent) eine Großhandelslizenz, d. h. dass sie damit ins Parallelexportgeschäft einsteigen können. Wie viele Apotheken tatsächlich Parallelexporte durchführen, ist der Federfarma nicht bekannt. Seitens der Apothekenvereinigung bestehen hohe Vorbehalte gegenüber der Vergabe von Großhandelslizenzen an Apotheken, da der Großhandel nicht als zentrale Aufgabe einer Apotheke gesehen wird. Wenngleich die Vergabe der Großhandelslizenzen an bestimmte Vorgaben gebunden ist, erachtet die Federfarma die Kontrolle derselben seitens der für die Lizenzvergabe verantwortlichen Regionen als zu lax und hat bei den Regionen schriftlich eine strengere Überprüfung vor der Vergabe von Lizenzen eingefordert (Interview mit Federfarma, 21. Januar 2020).

Als eine Schwachstelle betrachten die öffentlichen Apotheken den Umstand, dass das aktuelle nationale Melderegister der AIFA auf den Meldungen der Zulassungsinhaber basiert. Meldungen seitens der Apotheken werden nicht in das AIFA-Register eingespielt. Seit 2014 sollten die Apotheken Meldungen auf regionaler Ebene abgeben, aber dieses System wird angesichts der 21 Regionen als nicht funktionstauglich eingeschätzt. In der Praxis tauschen sich Apotheker/-innen informell, auch über soziale Medien, aus, wenn sie auf der Suche nach nichtlieferbaren Medikamenten sind. Ein von der Apothekervereinigung betriebenes Register über Lieferengpässe gibt es in Italien nicht (Interview mit Federfarma, 21. Januar 2020).

Konsumentenschutzorganisationen thematisierten Lieferengpässe immer wieder und stellten auch Anfragen an die Behörden (AIFA und Gesundheitsministerium) und die Staatsanwaltschaft. Bei konkreten Lieferengpässen wurde auch konkret gefordert, die chemische Produktionsstätte des Militärs für die Deckung des Bedarfs einzusetzen. (FarmaciaVirtuale.it 2019b). Eine Konsumentenschutzorganisation (Altoconsumo) fordert Konsumentinnen und Konsumenten auf, ihr nicht verfügbare Arzneimittel zu melden, und erstellt ergänzend zum Melderegister der AIFA eine eigene Dokumentation (Altoconsumo 2019).

4.3 Niederlande

Die Niederlande haben ein Gesundheitssystem, das auf dem Sozialversicherungsprinzip beruht, wobei die gesetzlichen Krankenversicherungen im Wettbewerb zueinander stehen (Kroneman et al. 2016). Der Arzneimittelmarkt ist vergleichsweise klein und bewegt sich bei einem Anteil von ca. 2,4 Prozent des europäischen Markts (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations 2019). Beispielsweise belief sich der Gesamtumsatz der öffentlichen Apotheken 2016 auf 4,3 Milliarden Euro (Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) 2017).

Den größten Anteil am Pharmamarkt stellen Generika mit ca. 75 Prozent aller Verordnungen (2018) dar (Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) 2019).

In den Niederlanden werden – wie in den meisten Ländern Europas – Apotheken großteils vom Großhandel beliefert, jedoch ist der Anteil des Direktvertriebs der Hersteller an die Apotheken mit über zehn Prozent verhältnismäßig hoch (Kanavos et al. 2011).

Die Generikasubstitution ist erlaubt, aber nicht verpflichtend. Dennoch liegt der Substitutionsgrad bei fast 100 Prozent, was zum einen auf einen vor über 15 Jahren gesetzten finanziellen Anreiz zurückgeführt wird, zum anderen auf den Stakeholder-Dialog in diesem Bereich.

Im patentfreien Markt wenden zahlreiche Krankenversicherungen die sogenannte Präferenzpreispolitik an, die in manchen Punkten mit den Rabattverträgen vergleichbar ist. Bei der Präferenzpreispolitik schreiben Krankenversicherungen generische Wirkstoffe im niedergelassenen Sektor aus, und das Produkt, das den Zuschlag erhält (das „präferierte“ Produkt) ist dasjenige, welches erstattet wird. Die übrigen Präparate des Wirkstoffs müssen die Patientinnen/Patienten dann gänzlich selbst bezahlen. Die Präferenzpreispolitik geht auf das Jahr 2005 zurück, als alle Krankenversicherungen gemeinsam drei Wirkstoffe ausschrieben. Da die Krankenversicherungen im Wettbewerb zueinander stehen, wurden ihnen gemeinsame Ausschreibungen untersagt. Seit 2008 führen einzelne Krankenversicherungen eigenständig Ausschreibungen durch. Somit kann ein Unternehmen mit einer bestimmten Arzneyspezialität bei einer Krankenversicherung erfolgreich sein, während bei einer anderen Krankenversicherung hier ein anderes Unternehmen zum Zug kommt. Je nach Krankenversicherung unterscheiden sie sich darin, wie viele und welche Arzneimittel in welcher Frequenz ausgeschrieben werden. Anstelle der Präferenzpreispolitik wenden manche Krankenversicherungen ähnliche Beschaffungsmodelle bei Generika an. Die Generikaindustrie und Apotheker/-innen gingen gerichtlich gegen die Präferenzpreispolitik vor, allerdings verloren sie die meisten Fälle, weil die Krankenversicherungen rechtskonform gemäß der vom Gesundheitsministerium geschaffenen gesetzlichen Grundlage agieren (Kanavos et al. 2011).

Im Allgemeinen fordern die Krankenversicherungen bei der Vergabe dieser Rabattverträge für Generika eine Liefergarantie (Vogler, S et al. 2017). Diese ist bei manchen Krankenversicherungen bei Nichteinhaltung mit Strafen belegt (Kontakt bei der VGZ). Außerdem können die Krankenversicherungen bei Nichteinhaltung der Lieferfähigkeit die Verträge mit den Pharmaunternehmen aufkündigen oder die Unternehmen bei der nächsten Ausschreibung nicht mehr berücksichtigen.

Laut den Kontakten bei VGZ und KNMP haben die Pharmaunternehmen – im Falle einer Lieferunfähigkeit bei einem präferierten Medikament – die Möglichkeit, alternative Medikamente ihres Portfolios oder solche von anderen Unternehmen anzubieten (meist zu einem höheren Preis, wobei die Mehrkosten von den Versicherungen übernommen werden).

In den Niederlanden gibt es relativ wenig lokale Produktion und eine gewisse Abhängigkeit von Arzneimittelimporten (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations 2019).

Lieferengpässe – Definition und Relevanz

Die niederländische Regierung definiert einen Engpass als eine Unterbrechung der Verfügbarkeit eines Arzneimittels, die für die Patientinnen/Patienten eine Belastung darstellt und bei der die Belastung höher ist als bei der regelmäßigen Generikasubstitution (Postma et al. 2018).

Seit 2004 betreibt die niederländische Apothekervereinigung Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) ein freiwilliges Register (KNMP Farmanco), in das die Apotheken und Hersteller Engpässe melden können, die wahrscheinlich länger als zwei Wochen andauern werden. Das Register soll die Apotheken v. a. über Ursachen und Dauer informieren und mögliche Lösungsansätze unterbreiten wie z. B. eine mögliche Substitution oder therapeutische Alternativen (Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie 2020b).

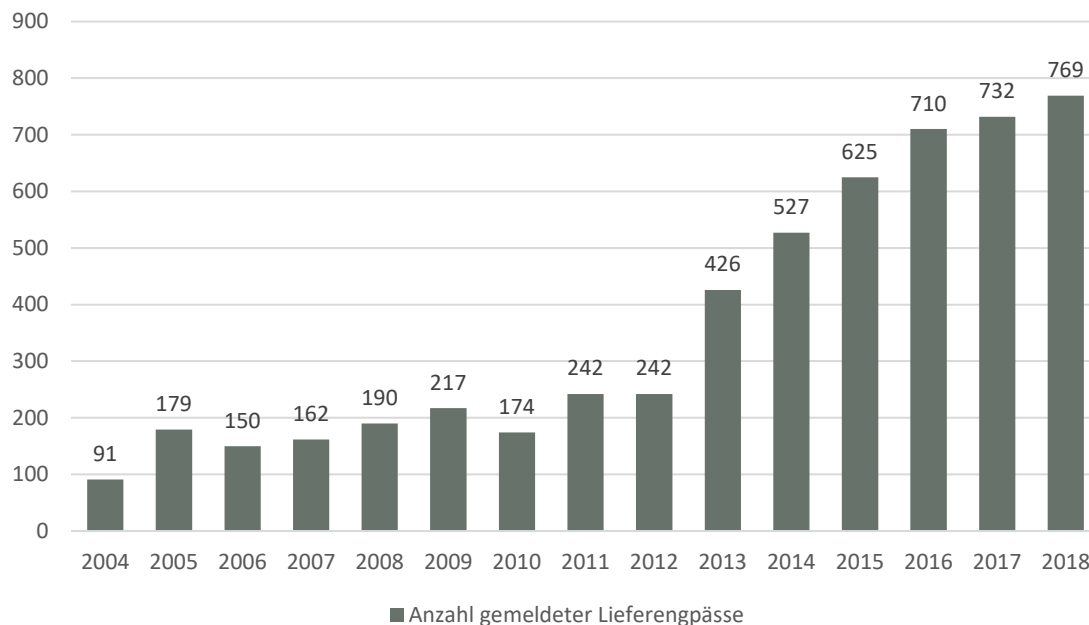
Seit 2007 müssen Lieferengpässe in den Niederlanden zudem verpflichtend gemeldet werden. Dafür wurde vom Ministerium für Gesundheit, Wohlfahrt und Sport der Meldepunkt für Arzneimittelknappheit und -mängel eingerichtet, wobei die Koordination beim „College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)“ und der „Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ)“ liegt und die Hotline das Ministerium innehat⁵. Das Register ist jedoch nicht öffentlich zugänglich (IMS Health 2015; Overheid.nl 2020). Laut den Kontakten bei VGZ und KNMP werden zwar bei einer Nichtmeldung seitens der Behörden den Pharmaunternehmen Sanktionen/Strafen angedroht (bzw. gibt es die Möglichkeit, Strafen zu verhängen); es ist aber unklar, ob diese auch exekutiert werden.

Auch in den Niederlanden ist eine Zunahme von Lieferengpässen zu verzeichnen (siehe auch die nachstehende Abbildung 4.2). Während 2010 174 Meldungen vorgelegt waren, waren es 2018 bereits 769 (De Staat van Volksgezondheit en Zorg 2019). In Hinblick auf die Statistik wiesen die Interviewpersonen bei der Krankenversicherung VGZ auf mangelnde Einheitlichkeit der Meldungen hin, da nicht immer klar sei, ob es sich um einen Engpass handle, wenn eine bestimmte Packungsgröße nicht verfügbar sei, eine andere Packungsgröße aber schon.

⁵ Das Register wird erst seit 2017 gemeinsam betrieben.

Abbildung 4.2:

Länderbeispiele – Gemeldete Arzneimittellieferengpässe der niederländischen Apothekenvereinigung 2004–2018



Stichtag der Abfrage: 14. 1. 2020

Quelle: De Staat van Volksgezondheit en Zorg (2019) und Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (2019)

Laut KNMP Farmanco waren 2016 die folgenden Arzneimittel am stärksten von Engpässen betroffen:

- » Carbamazepin (Arzneimittel gegen Epilepsie)
- » Penicillin-Natrium und Benzylpenicillin (bei Infektionen der Lunge, der Atemwege, des Rachens, des Mittelohrs und der Haut (Erysipel) sowie bei Lyme-Borreliose, Syphilis und Meningitis)
- » Aciclovir-Augensalbe (bei Augeninfektionen durch das Herpes-simplex-Virus)
- » TetaQuin und VariQuin (Plasmamedikamente zur Vorbeugung verschiedener Infektionen bzw. zur Vorbeugung von Tetanus und Windpocken (Varicella zoster)
- » Remifentanil (Anästhetikum im Krankenhaus)
- » Sulfasalazin (Arzneimittel gegen schwere entzündliche Darmerkrankungen und bestimmte Formen der rheumatoiden Arthritis).

Von den sieben ausgewählten Wirkstoffen der Analyse (davon fünf mit Lieferengpass in Deutschland) haben – mit Stand 15. 1. 2020 – fünf in den Niederlanden einen Lieferengpass, und zwar:

- » Ranitidinhydrochlorid:
 - » Ranitidine Accord (150, 300 mg Filmtabletten und Brausetabletten)
 - » Ranitidine Aurobindo (150, 300 mg Filmtabletten und Brausetabletten)
 - » Ranitidine Mylan (150, 300 mg Filmtabletten)

- » Ranitidine Teva/Pharmachemie (150, 300 mg Filmtabletten)
- » Ranitidine Sandoz (150, 300 mg Filmtabletten)
- » Zantac Medcor (150 mg/10 mg Sirup)
- » Zantac GlaxoSmithKline (25 mg/ml Ampulle Injektionslösung)
- » Lamotrigin
 - » Lamotrigine Centrafarm (25, 50, 100 mg Tabletten)
 - » Lamotrigine Aurobindo (200 mg Tabletten)
- » Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O:
 - » Pramipexol Mylan (0,125 mg Tabletten)
 - » Mirapexin Medcor (0,375 mg Tabletten)
 - » Oprymea Focus Care (2,25, 3,75, 3 mg Tabletten)
- » Gabapentin:
 - » Gabapentine Accord (100 mg Kapseln)
 - » Gabapentine Mylan (100 mg Kapseln; 600 und 800 mg Tabletten)
 - » Gabapentine Centrafarm (300 mg Kapseln; 600 und 800 mg Tabletten)
 - » Gabapentine Teva/Pharmachemie (400 mg Kapseln)
- » Fentanyl:
 - » Abstral Kyowa Kirin (100, 300 mcg Sublingualtabletten)
 - » Fentanyl Aurobindo Matrixpflaster (50, 75, 100 µg/h)
 - » Fentanyl Centrafarm Matrixpflaster (12 µg/h)
 - » Mylan-Fentanyl Matrixpflaster (12, 75, 100 µg/h)
 - » Fentanyl Sandoz Matrixpflaster (12, 25, 50, 75, 100 µg/h)

Im niederländischen Register fehlen Angaben zum Beginn der Engpässe und oftmals auch detaillierte Angaben zu deren geschätztem Ende. Ein Vergleich mit Deutschland ist daher nur eingeschränkt möglich. Bei Ranitidin scheint der Engpass in den Niederlanden etwas kürzer anzudauern (bis maximal Ende März 2020, während in Deutschland der Engpass bis Juni 2020 andauern soll). Laut Kontakten bei VGZ waren die Probleme bei Ranitidin schwerwiegend, da durch Verunreinigungen in allen Produktionsstätten sämtliche Medikamente mit dem Wirkstoff betroffen waren (s. auch den Lieferengpass mit Ranitidin in Italien aufgrund der gleichen Probleme, vgl. Kapitel 4.2). Bei Lamotrigin soll der Engpass bis Ende Februar 2020 andauern, während in Deutschland mit einem Ende des Engpasses im Mai 2002 gerechnet wird. Bei Gabapentin ist das Ende des Engpasses in Deutschland und in den Niederlanden mit Januar/Februar 2020 angegeben.

Die Kontakte bei VGZ gaben außerdem an, dass es sich bei ca. 15 Prozent der Lieferengpässe um Medikamente handle, die der Präferenzpreispolitik unterliegen, während die restlichen 85 Prozent Medikamente betreffen, die nicht präferiert werden. Außerdem seien – so wurde berichtet – Originalpräparate mehr als Generika von Engpässen betroffen.

Als ein Best-Practice-Beispiel nannten die Ansprechpartner bei VGZ ebenfalls den Umgang angesichts der Nichtverfügbarkeit einer Verhütungspille. Hier informierte das Pharmaunternehmen rechtzeitig über den drohenden Engpass. Die Behörden haben daraufhin die Arbeitsgruppe der Stakeholder (siehe Abschnitt zu den Maßnahmen) einberufen, und es wurden die Restbestände in

den Lagern der Apotheken und Großhändler etc. überprüft. Die Lösung war, dass die Pillen an die Frauen nur mehr für einen Zeitraum von zwei Monaten (anstatt fünf Monaten) ausgegeben wurden. Somit wurde durch Rationierung erreicht, dass der Zeitraum überbrückt werden konnte, um die Produktionsprobleme zu beheben.

Der Kontakt bei KNMP führte die Nichtverfügbarkeit eines Blutverdünners als Best-Practice-Beispiel an. In diesem Fall gab es eine rechtzeitige Information seitens des Pharmaunternehmens, woraufhin Großhändler ihre Lagerbestände untereinander verteilten. Apotheken durften außerdem die Abgabe rationieren (z. B. statt 40 Tabletten nur 20 ausgeben). Dadurch konnte ein Versorgungsengpass abgewandt werden.

Maßnahmen zur Reduzierung von Lieferengpässen

Die beiden o. g. etablierten Register für gemeldete Lieferengpässe haben nicht zu deren Reduktion geführt. Dennoch erhöhen beide Datenbanken die Transparenz, helfen bei der Früherkennung und bieten Alternativlösungen (IMS Health 2015). Und laut der Ansprechpersonen bei VGZ hat sich die Meldung seitens der Unternehmen stark verbessert.

In der Vergangenheit gab es zahlreiche Bemühungen verschiedener Stakeholder, den Arzneimittelengpässen entgegenzuwirken. So schlug beispielsweise die Apothekenvereinigung KNMP vor, die Präferenzpreispolitik anzupassen, z. B. dahingehend, dass es zum präferierten Medikament noch mindestens ein bis zwei Alternativen anderer Pharmaunternehmen geben müsse, auf die im Falle eines Engpasses zurückgegriffen werden kann und die in ausreichender Anzahl verfügbar sind (IMS Health 2015; Pauwels et al. 2014). Dies bestätigte auch der Kontakt bei KNMP.

Ab 2020 sollen in den Niederlanden zusätzliche Lagerbestände bei den Pharmaunternehmen und Großhändlern aufgebaut werden (die Verhandlungen dazu laufen, ein Gesetz gibt es nicht). Der Umsetzungsprozess wird voraussichtlich zwei Jahre dauern, und die Umsetzung wird stufenweise erfolgen. Die Vorratshaltung soll fünf Monate überbrücken und alle Medikamente umfassen. Dieses Unterfangen wird voraussichtlich 25 Millionen Euro kosten und soll ca. 85 Prozent der Engpässe abdecken. Auf der anderen Seite werden Ressourceneinsparungen in Apotheken durch weniger Zeitaufwendungen sowie Kosteneinsparungen durch die ausbleibende Substitution durch teurere Medikamente erwartet. Derzeit werden Gespräche mit den Stakeholdern (Pharmaunternehmen, Großhändler, Apotheken und Krankenversicherungen) zur Finanzierung der Lagerhaltung geführt, auch sollen Vereinbarungen getroffen werden, um eine unnötige Vernichtung von Medikamenten zu unterbinden. Die Überwachung der Lagerhaltung übernimmt die Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ), die auch befugt ist, im Bedarfsfall Maßnahmen zu ergreifen (Blasius 2019; Rijksoverheid 2019).

Zudem befürwortet die niederländische Regierung einen europäischen Ansatz, um Lieferengpässe bei Arzneimitteln einzudämmen. Daher befinden sich die Niederlande derzeit auch in Gesprächen mit anderen Mitgliedstaaten der EU, um beispielsweise die Produktion von Arzneimitteln wieder verstärkt nach Europa zu verlagern (Rijksoverheid 2019).

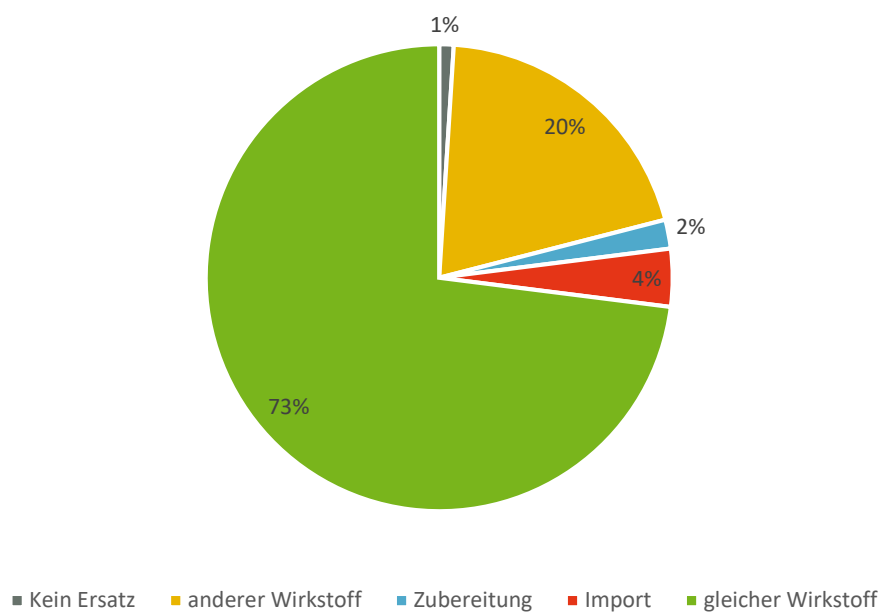
Stakeholder-Perspektiven

Eine Untersuchung der niederländischen **Apothekenvereinigung** ergab, dass eine Apotheke pro Woche durchschnittlich 17,5 Stunden (dies entspricht ca. 0,5 Vollzeitäquivalenten) für die Klärung von Arzneimittellieferengpässen aufbringen muss, was Schätzungen zufolge 40–110 Millionen Euro an Kosten für die niederländischen Apotheken bedeutet. (Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie 2019).

Dennoch können die Engpässe in 99 Prozent der Fälle gelöst werden, vorrangig durch Ausweichen auf andere Präparate mit dem gleichen Wirkstoff (Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie 2019). Dies wurde von den Ansprechpersonen bei VGZ bestätigt.

Abbildung 4.3:

Länderbeispiele – Lösungen für Arzneimittelverfügbarkeitsprobleme in niederländischen Apotheken



Stichtag der Abfrage: 14. 1. 2020

Quelle: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (2019)

Eine 2012 durchgeführte Befragung bei zahlreichen **Stakeholdern** (Vertreter/-innen der Apothekenvereinigung, der Vereinigung der Onkologinnen/Onkologen, der Patientenvereinigung, der Industrie etc.; insgesamt gab es 37 Interviewpartner/-innen) brachte zutage, dass auch in den Niederlanden verschiedene Gründe zu Arzneimittelknappheit führen können (de Metz et al. 2012):

- » In den letzten Jahren hat sich der Pharmamarkt verändert und ist nun weniger in der Lage, auf Arzneimittelengpässe zu reagieren.

- » Die Vielzahl der Qualitätsanforderungen in den Ländern hat Kostensteigerungen der Hersteller zur Folge und kann zu Engpässen führen, wenn die Hersteller nicht gewillt sind, die Anforderungen zu erfüllen, und ihre Produkte deshalb vom Markt nehmen.
- » Die Preisregulierungen durch die Präferenzpreispolitik der Krankenversicherungen veranlasst immer wieder Unternehmen, den Markt zu verlassen oder bestimmte Produkte vom Markt zu nehmen (v. a. wegen zu niedriger Preise).
- » Auch wurde von den Befragten das Fehlen einer angemessenen Abgeltung der Großhändler als ein wichtiger Faktor für Arzneimittelengpässe angesehen.

Die Kontakte bei VGZ und KNMP bestätigten, dass es derzeit in den Niederlanden keine Exportverbote bei Lieferengpässen gibt, wobei eine Abmachung der Großhändler besteht, bei einem Engpass nicht zu exportieren. Bestrafungen bei Nichtlieferbarkeit existieren ausschließlich bei präferierten Medikamenten. Jedoch gibt es die Möglichkeit von Importen, die aber einem Genehmigungsverfahren unterliegen. Dieses kann im Falle von Lieferengpässen vereinfacht werden: Normalerweise muss die Genehmigung für den Import individuell für jede Patientin / jeden Patienten bewilligt werden, im Falle eines Engpasses kann sie pauschal für einen bestimmten Zeitraum erfolgen.

Ein Bericht einer Arbeitsgruppe für Arzneimittelengpässe, die sich aus Vertreterinnen und Vertretern wichtiger **Stakeholder** zusammensetzte (Ministerium für Gesundheit, Wohlfahrt und Sport, Krankenversicherung, Großhändler, Industrie, Patientinnen/Patienten etc.), fasste die Ursachen für die Engpässe in drei Kategorien zusammen: Probleme in der Herstellung, Probleme in der Logistik und kommerzielle Gründe. Außerdem hat die Arbeitsgruppe eine Vielzahl von Interventionen der Stakeholder vorgeschlagen, um Arzneimittelengpässe vorzubeugen und im Falle eines Engpasses adäquat zu reagieren (Working party on drug shortages 2017). Dazu zählen z.B.:

- » Staat/Politik:
 - » Präventionsmaßnahmen: Durchsetzung der Lieferverpflichtung durch Hersteller/ Großhändler, Erhöhung der Strafgebühren bei Nichtlieferbarkeit, Überwachung häufig verschriebener Medikamente
 - » Reaktionsmaßnahmen: temporäre Erstattung nichtautorisierter Medikamente
- » Hersteller:
 - » Präventionsmaßnahmen: Schaffung von Ausweichmöglichkeiten im Katastrophenfall, Übernahme sozialer Verantwortung bei ökonomischen Entscheidungen (um die Konsequenzen für Patientinnen/Patienten zu reduzieren)
 - » Reaktionsmaßnahmen: Zahlung von Strafen bei Engpässen an Betroffene (Apotheken, Patientinnen/Patienten)
- » Großhändler
 - » Präventionsmaßnahmen: Etablierung von Frühwarnsystemen, Treffen von Vereinbarungen in Bezug auf die Prävention exportbedingter Engpässe
 - » Reaktionsmaßnahmen: Festlegung von Quoten für die Lieferung an Apotheken bei Engpässen

- » Apotheken
 - » Präventionsmaßnahmen: Schaffung von Liefersicherheit durch Verträge mit Großhändlern
 - » Reaktionsmaßnahmen: Dispensationsvereinbarungen für Apotheken bei Engpässen
- » Krankenversicherungen:
 - » Präventionsmaßnahmen: frühere Meldung von Engpässen bei bevorzugten Arzneimitteln
 - » Reaktionsmaßnahmen: Gewährung von Handlungsspielräumen bei Substitution für Apotheken ohne finanzielle Konsequenzen für diese sowie für Patientinnen/Patienten

Die Ansprechpartner bei VGZ und KNMP nannten folgende Ansätze zur Reduktion von Lieferengpässen als sinnvoll:

- » stärkere Regulierungen bei Exporten, konkret die Implementierung von Exportverboten
- » Die genauen Verfügbarkeitszahlen/Restbestände bei Großhändlern, Apotheken etc. sollten zentral gemeldet werden, um einen drohenden Engpass frühzeitig zu erkennen und ggf. auch zu rationieren.
- » Angebot von mindestens ein bis Alternativen zum präferierten Medikament und Einräumen von genügend Zeit zwischen dem Zuschlag / der Auswahl und dem Start der Laufzeit des präferierten Medikaments (um z. B. die Produktion zu erhöhen und die Lager aufzustocken)
- » Rückholung der Produktion von Arzneimitteln nach Europa (die mit hohen Kosten verbunden ist und lange dauert)

4.4 Schweden

Schwedens Gesundheitswesen ist ein zum größten Teil aus Steuereinnahmen finanzierter nationaler Gesundheitsdienst, der dezentralisiert organisiert ist (Sweden.se 2019). Der Arzneimittelmarkt ist vergleichsweise klein und bewegt sich bei einem Anteil von ca. zwei Prozent des europäischen Markts (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations 2019). Aufgrund einer lokalen Arzneimittelproduktion sind Schwedens Arzneimittelexporte höher als die -importe (7,6 vs. 3,9 Mrd. Euro): mit dem Resultat einer positiven Handelsbilanz (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations 2019).

Der Gesamtumsatz des schwedischen Pharmamarkts lag 2016 bei fast vier Milliarden Euro (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations 2019). Den größten Anteil am Pharmamarkt nimmt mit über 80 Prozent der niedergelassene Sektor ein, und ca. 64 Prozent des Gesamtumsatzes machen Generika aus (Läkemedelsverket 2019; Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket 2018). Außerdem verteilt sich der Apothekenmarkt auf wenige Unternehmen, wobei drei Unternehmen mehr als drei Viertel des Markts bedienen (Norrestad 2019).

Schweden ist wie Finnland ein Land mit einem sogenannten Einkanalssystem im pharmazeutischen Großhandel, d. h. pharmazeutische Unternehmen schließen Exklusivverträge mit dem Großhandel (Kanavos et al. 2011).

In Schweden werden seit 2002 für patentfreie Arzneimittel Rabattverträge mit pharmazeutischen Unternehmen in einem monatlichen Ausschreibungsverfahren geschlossen („Produkt des Monats“). Aufgrund verpflichtender Generikasubstitution müssen seither Apotheken das günstigste Produkt abgeben, sofern medizinische Gründe nicht dagegensprechen (Pontén et al. 2017; Wallström 2017). Schweden gehörte zu jenen Ländern Europas, die früh (1993) ein Festbetrags-system einführten, das allerdings 2002 wieder abgeschafft wurde (Habl et al. 2008).

Die Liste der austauschbaren Arzneispezialitäten wird von der Agentur für zahnärztliche und pharmazeutische Leistungen (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV) herausgegeben. In dieser Liste werden für verschiedene Gruppen (Clustering der als austauschbar erachteten Arzneimittelspezialitäten einer bestimmten Packungsgröße) drei Produkte farblich markiert: Grün wird das jeweilige ausgewählte „Produkt des Monats“ angezeigt, und (wenn möglich) zwei weitere Produkte, auf die im Falle der Nichtverfügbarkeit des „Produkts des Monats“ zurückgegriffen werden kann, werden mit gelber Markierung gelistet (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket 2019; Wallström 2017).

Die TLV ermittelt die jeweiligen „Produkte des Monats“ anhand eines Preisvergleichs: Das Arzneimittel mit dem niedrigsten Preis pro Gruppe wird zum „Produkt des Monats“ bestimmt und muss von den Apotheken verpflichtend abgegeben werden, auch wenn ein anderes Medikament dieser Gruppe verordnet wurde. Die Pharmaunternehmen müssen die Lieferfähigkeit der „Produkte des Monats“ für alle Apotheken in Schweden gewährleisten (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket 2019; Wallström 2017). Diese Maßnahme führte zwei Jahre nach ihrer Einführung zu einer Preissenkung bei Arzneimitteln um 35 Prozent (Wallström 2017).

Lieferengpässe – Definition und Relevanz

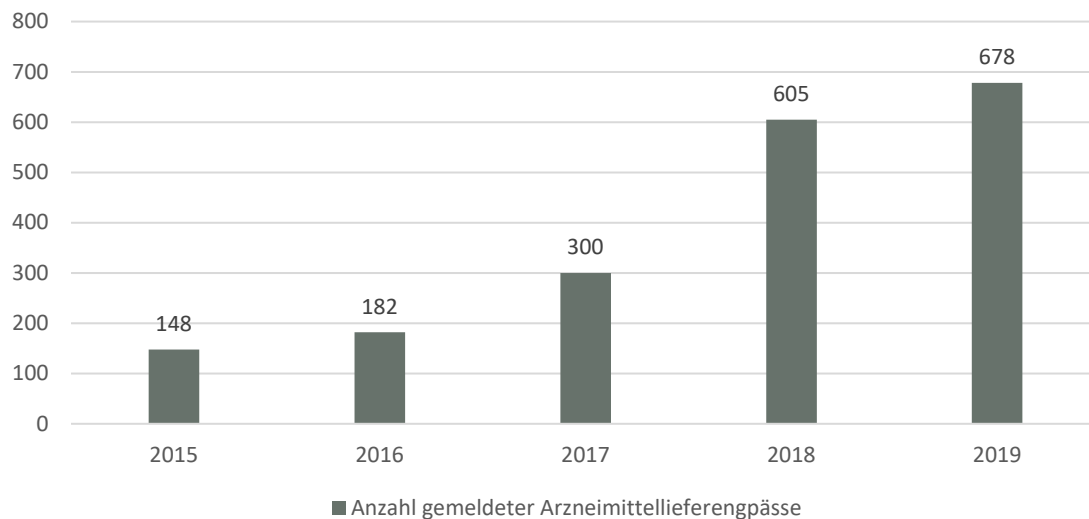
Die schwedische Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel spricht von einem Arzneimittelengpass, wenn ein Medikament beim Hersteller für einen gewissen (nicht präzisierten) Zeitraum nicht bestellbar ist bzw. der Hersteller es nicht liefern kann (Läkemedelsverket 2019).

Die Informationen über Lieferengpässe werden auf der Webseite der schwedischen Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel veröffentlicht und betragen im Jahr 2019 insgesamt 678 Meldungen⁶ (Läkemedelsverket 2018a; Läkemedelsverket 2019). Die Kontakte bei TLV und Apothekervereinigung wiesen noch darauf hin, dass sich die Methodik der Meldung im Laufe der Zeit geändert hat und 2017 eine elektronische Meldung implementiert worden war, wodurch die Zahlen der Jahre davor nur bedingt vergleichbar sind.

⁶ Die 678 Meldungen von 2019 (und die 629 von 2018) umfassen ausschließlich Engpässe, die bereits behoben wurden.

Abbildung 4.4:

Länderbeispiele – Gemeldete Arzneimittellieferengpässe der schwedischen Arzneimittelagentur 2015–2019



Stichtag der Abfrage: 15. 1. 2020

Quellen: Läkemedelsverket (2018b) und Läkemedelsverket (2019)

Von den sieben ausgewählten Wirkstoffen der Analyse (davon fünf mit Lieferengpass in Deutschland) gab es – mit Stand 15. 1. 2020 – bei vier Wirkstoffen Lieferengpässe in Schweden bei folgenden Arzneimitteln:

- » Ranitidinhydrochlorid:
 - » Rani-Q / Ranitidin Mylan (150 mg Filmtabletten)
 - » Ranitidin Sandoz (150 mg Filmtabletten)
 - » Stomacid Orifarm Generics (150 mg Filmtabletten)
 - » Zantac GlaxoSmithKline (25 mg/ml Injektionslösung)
- » Gabapentin:
 - » Gabapentin Orion (300 mg Kapseln)
 - » Gabapentin Rivopharm (300 mg Kapseln)⁷
- » Fentanyl:
 - » Abstral Kyowa Kirin (100, 200, 300 mcg Sublingualtabletten)
 - » Fentanyl Lavipharm Matrixpflaster (75 µg/h)
 - » Mylan–Fentanyl Matrixpflaster (25, 75, 100 µg/h)
 - » PecFent Kyowa Kirin Nasenspray (100 mcg/Hub)

⁷ Dieses Arzneimittel war von September bis November 2019 nicht lieferbar.

- » Solifenancin:
 - » Solifenacin Glenmark (5, 10 mg Filmtabletten)

Prinzipiell sind in Schweden weniger der ausgewählten Wirkstoffe von Lieferengpässen betroffen als in Deutschland. Jedoch sind Fentanyl und Solifenacin in Schweden von einem Lieferengpass betroffen, aber nicht in Deutschland. Ranitidinhydrochlorid und Gabapentin sind die einzigen beiden Wirkstoffe, die in Deutschland und Schweden von einem Lieferengpass betroffen sind. Bei beiden Wirkstoffen stimmt der Zeitraum des Lieferengpasses im Groben mit jenem in Deutschland überein.

Der Kontakt bei TLV erwähnte, dass es in der Vergangenheit mehrere Beispiele gegeben habe, bei denen drohende Versorgungsengpässe, bedingt durch Lieferengpässe, durch einen gemeinsamen Dialog der Stakeholder vermieden worden seien. Auch lockerte beim Engpass von Lithionit die schwedische Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel die Anforderungen für eine Abgabe von Arzneimitteln mit Lithium, damit Ärztinnen/Ärzte keine Genehmigung für einzelne Patientinnen/Patienten beantragen mussten, um auf andere Produkte ausweichen zu dürfen, sondern dies per „Allgemeingenehmigung“ erfolgen konnte.

Der Kontakt bei der Apothekenvereinigung nannte einen drohenden Engpass bei Antibiotika für Kinder als ein geeignetes Best-Practice-Beispiel dafür, wie eine gute Informationspolitik eine Engpasssituation lösen kann: Hier informierte das Pharmaunternehmen frühzeitig über den Lieferengpass. Apotheken mussten daraufhin ihre Lagerbestände bekanntgeben, woraus hervorging, dass der Lieferengpass zu einem Versorgungsengpass führen würde. Der Vorschlag der Apotheken, Medikamente mit dem gleichen Wirkstoff zu importieren, wurde befolgt.

Maßnahmen zur Reduzierung von Lieferengpässen

In Schweden gibt es ein täglich aktualisiertes **obligatorisches Melderegister** auf der Website der Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel, in dem die Meldungen von Lieferengpässen veröffentlicht werden. Zulassungsinhaber sind verpflichtet, Lieferengpässe, die voraussichtlich länger als drei Wochen dauern, mindestens zwei Monate im Voraus der Behörde mitzuteilen. Kürzer dauernde Engpässe müssen gemeldet werden, falls die Patientensicherheit gefährdet ist. Verstöße gegen die Meldepflicht bleiben ohne Sanktionierung. Verpflichtende Inhalte der Meldung sind: Zulassungsinhaber, Handelsname der Arzneispezialität, Packungsgröße, Dosis, Beginn und voraussichtliche Dauer des Engpasses sowie Handlungsempfehlungen der Zulassungs- und Aufsichtsbehörde. Diese Empfehlungen umfassen die Möglichkeit der Generikasubstitution durch Apotheken, die Abgabe alternativer Medikamente durch Apotheken, aber auch Ärztinnen/Ärzte (andere Dosierung, Arzneiform etc.) oder temporäre Ausnahmegenehmigungen für die Anwendung ausländischer Präparate (Expertgrupp NLS 2018; Läkemedelsverket 2018a; Läkemedelsverket 2019). Laut dem Kontakt bei der Apothekenvereinigung seien die Gründe für den Lieferengpass nicht öffentlich einsehbar, allerdings haben vereinzelte Apotheken und die Pharmaunternehmen diese Informationen. Außerdem – so der Kontakt der Apothekenvereinigung – prüfe die Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel derzeit, inwieweit das Mel-

deregister verbessert werden kann, um v. a. die Zusammenarbeit und Kommunikation der Stakeholder zu verbessern (und ggf. auch eine technische Lösung zu finden, um die Excel-Datenbank zu ersetzen).

Laut der Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel hat das Melderegister zwar nicht zur Reduktion der gemeldeten Lieferengpässe beigetragen (siehe auch Abbildung 4.1), aber es hat den Informationsaustausch zwischen den Stakeholdern vereinfacht (Läkemedelsverket 2018a).

Eine eingesetzte Expertengruppe (bestehend aus Vertreterinnen/Vertretern der Apothekenvereinigung, der Behörde für Public Health, Pharmaindustrie etc.) für die nationale Arzneimittelstrategie 2019 bemängelte das Fehlen eines „Informationsdrehkreuzes“ zur Erfassung und Verbreitung von Informationen zu Lieferengpässen zwischen den verschiedenen Interessengruppen. Außerdem wurden in der nationalen Arzneimittelstrategie für 2019 u. a. folgende Vorschläge gemacht (Expertgrupp NLS 2018):

- » Arzneimittellieferketten sollten (v. a. von den Pharmafirmen) genauer analysiert werden, um kritische Punkte zu identifizieren und Priorisierungsmaßnahmen (v. a. in Engpasssituationen) zu ergreifen.
- » Die Anforderungen an die Liefersicherheit der Pharmaunternehmen sollten erhöht werden, und es sollten rechtliche Sanktionsmöglichkeiten implementiert werden, wenn Unternehmen ihre Medikamente nicht innerhalb einer angemessenen Frist liefern können.
- » Auch sollte die Zusammenarbeit aller Stakeholder (Pharmaindustrie, Behörden und Leistungserbringer/-innen) verbessert werden.

Zusätzlich wurde 2005, unter Leitung der schwedischen Arzneimittelagentur, ein Pilotprojekt in der Pädiatrie im stationären Bereich gestartet (siehe auch <http://eped.se>), ein Kernthema des Projekts ist die Verbesserung der Kommunikation der Berufsgruppen (inkl. Pflege) bei einem drohenden Versorgungsengpass. Dazu müssen die Ärztinnen/Ärzte eine medizinische Beurteilung ihrer Patientinnen/Patienten (die das knappe Medikament einnehmen) vornehmen, um das Ausmaß des Problems abzuschätzen und die restlichen landesweiten Bestände (v. a. in Apotheken) auf jene Patientinnen/Patienten aufzuteilen, die das Medikament am dringendsten brauchen (z.B. solche, bei denen keine Generikasubstitution möglich ist). So sollen Versorgungsengpässe vermieden werden (Expertgrupp NLS 2018).

Derzeit arbeiten verschiedene Stakeholder (Pharmaindustrie, Apothekenvertreter/-innen, Großhändler und Behörden) an der Frage, wie das Vertriebssystem weiterentwickelt werden kann, um Lieferengpässe zu vermeiden. Dazu zählt auch die Entwicklung von Leitlinien dafür, wie eine Engpasssituation verhindert oder umgangen werden kann (LIF – de forskande läkemedelsföretagen 2019).

Wie eingangs erwähnt, muss als Voraussetzung zur Benennung als Produkt des Monats das Arzneimittel das preisgünstigste sein, und seine Verfügbarkeit für den einen Monat muss gewährleistet werden. Die Kontakte bei TLV und der Apothekenvereinigung erwähnten, dass eine Nichtlieferbarkeit des Produkts des Monats mit Strafen für die Pharmaunternehmen belegt sei (die Höhe der Strafe ist abhängig von der Dauer der Nichtlieferbarkeit). Außerdem erklärten die Kontakte, dass die „Ausweichmedikamente“ des Produkts des Monats meistens teurer seien. Es könne sich

aber auch um preisgünstigere Medikamente handeln (z. B. wenn ein Produkt die preisgünstigste Variante darstellt, aber dafür keine Lieferfähigkeit gegeben ist).

Der Kontakt bei der Apothekenvereinigung gab an, dass es die Möglichkeit von Ausnahmegenehmigungen für die Einfuhr und Abgabe von Medikamenten mit fremdsprachigen Beipacktexten gebe. Hierfür kommen zwei Wege infrage:

- » Pharmaunternehmen können eine Ausnahmegenehmigung beantragen, um eine bestimmte Anzahl ausländischer Medikamente einzuführen und zu verkaufen.
- » Apotheken können ebenfalls eine Ausnahmegenehmigung für den Import ausländischer Medikamente beantragen, dies erfolgt jedoch für einzelne Patientinnen/Patienten und ist nur für einen Zeitraum von maximal einem Jahr erlaubt.

Weitere Maßnahmen zur Bekämpfung von Lieferengpässen gibt es in Schweden nicht (Informationen von den Kontakten bei TLV und Apothekenvereinigung):

- » Exportverbote wurden diskutiert, jedoch nicht umgesetzt.
- » Anreize oder Strafen bei Lieferengpässen gelten nur für Produkte des Monats.
- » Eine verpflichtende Lagerhaltung wurde diskutiert (nicht nur für Lieferengpässe, sondern auch für Krisensituationen), wobei das nationale Gesundheits- und Sozialamt verpflichtet ist, einen Notvorrat vorzuhalten, z. B. an Virostatika, einigen Impfstoffen und Antibiotika.

Stakeholder-Perspektiven

Aus Sicht der **schwedischen Arzneimittelagentur** ist die verpflichtende Meldung und Veröffentlichung der Lieferengpässe mit entsprechenden Handlungsempfehlungen ein guter Schritt in Richtung eines Informationsmanagements im Falle eines Lieferengpasses. Dennoch sind weitere Maßnahmen vonnöten (Läkemedelsverket 2018a).

Der Kontakt bei **TLV** ergänzte noch, dass auch eine frühe Information über einen drohenden Engpass zusätzlich Zeit verschaffe, um adäquat reagieren zu können.

Laut Kontakt bei der Apothekenvereinigung sollte die Lagerhaltung aufgestockt werden (die bei den erwähnten Lager sind zu klein). Die derzeitige Generikasubstitution ist ein guter Ansatz, jedoch würde eine zusätzliche therapeutische Substitution (d. h. ein Ausweichen auf alternative Darreichungsformen) zusätzliche Spielräume eröffnen. Auch wäre eine Kollaboration mit anderen Ländern hilfreich, um den Druck auf die Industrie zu erhöhen.

5 Analyse und Implikationen

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Betrachtung der Situation der Lieferengpässe analysiert und Strategien zu deren Bewältigung in den ausgewählten Vergleichsländern auf mögliche Implikationen geprüft.

5.1 Prüfung der Vergleichbarkeit der Länder

Lieferengpässe gelten, wie in Kapitel 3 dargestellt, als ein globales Phänomen, und zugleich ist bekannt, dass das Gesundheitssystem eines Landes nicht in allen Punkten jenem eines anderen (europäischen) Landes gleicht. Um dieser Einschränkung bei der Analyse Rechnung zu tragen, wurde in dem vorliegenden Kurzgutachten darauf geachtet, Länder in die vergleichende Analyse aufzunehmen, bei denen manche Systemcharakteristika jenen in Deutschland ähnlich sind und andere sich von diesen bewusst unterscheiden. Eine Übersicht ausgewählter Systemcharakteristika ist in Tabelle 5.1 zu finden.

Deutschland ist von allen betrachteten Ländern jenes mit der höchsten Einwohnerzahl, an die lediglich Italien vergleichsweise annähernd herankommt (Eurostat 2019b). Das Bruttoinlandsprodukt pro Kopf fällt in Italien mit ca. 29.000 Euro vergleichsweise gering aus, während es in den anderen Ländern bei über 40.000 Euro liegt (Eurostat 2019a). Von den ausgewählten Ländern haben neben Deutschland noch die Niederlande ein Sozialversicherungssystem, in den anderen Ländern wird das Gesundheitswesen über einen nationalen Gesundheitsdienst organisiert (Vogler, S. et al. 2019).

Die Arzneimittelausgaben pro Kopf sind mit über 600 Euro in Deutschland am höchsten, gefolgt von Italien mit ca. 450 Euro, die Niederlande haben die geringsten Pro-Kopf-Ausgaben mit unter 300 Euro (Organisation for Economic Co-operation and Development 2020). Der Umsatz der Pharmaunternehmen pro Kopf ist dagegen mit über 400 Euro in Finnland am höchsten, gefolgt von Schweden und Italien (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations 2019). Bei der Pharmahandelsbilanz (Differenz von Exporten und Importen) ist Deutschland mit fast 25 Mrd. Euro führend (d. h. Deutschland exportiert mehr Arzneimittel, als es importiert). In den Niederlanden und in Schweden ist die Handelsbilanz für Medikamente auch positiv, in Finnland und Italien aber negativ (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations 2019).

Der Generikaanteil ist unter den analysierten Ländern mengenmäßig in Deutschland am höchsten und in den Niederlanden und in Schweden ebenfalls verhältnismäßig hoch, in Finnland und Italien ist diese Quote hinwiederum vergleichsweise gering (Vogler, S. et al. 2019). Rabattverträge oder vergleichbare Mechanismen gibt es in Deutschland, den Niederlanden und in Schweden (siehe Kapitel 4). In allen betrachteten Ländern bestehen Anforderungen an die Lieferfähigkeit des Großhandels, sogenannte „public service obligations“ (European Commission 2018).

Tabelle 5.1:

Analyse und Implikationen – Zentrale Systemcharakteristika von Deutschland und den Vergleichsländern

Charakteristika	Deutschland	Finnland	Italien	Niederlande	Schweden
Einwohner/-innen (2019)	83.019.213	5.517.919	60.359.546	17.282.163	10.230.185
BIP/Kopf (2018)	€ 40.340	€ 42.500	€ 29.220	€ 44.920	€ 46.310
Gesundheitssystem	Sozialversicherung	nationaler Gesundheitsdienst	nationaler Gesundheitsdienst	Sozialversicherung	nationaler Gesundheitsdienst
Arzneimittelausgaben/Kopf (2018)	€ 619	€ 391	€ 452	€ 298	€ 387
Pharma-Umsatz/ Kopf (2015)	€ 369,94	€ 410,47	€ 373,43	€ 285,25	€ 390,77
Pharmahandelsbilanz Export/Import (2018)	€ +24,792 Mrd.	€ -1,171 Mrd.	€ -1,600 Mrd.	€ +7,410 Mrd.	€ +3,385 Mrd.
Generikaquote wert-/mengenmäßig (2018)	34,1 % / 81,2 %	18,0 % / 42,0 %	18,8 % / 29,3 %	20,0 % / 77,7 %	21,0 % / 52,0 %
Rabattverträge im patentfreien niedergelassenen Markt	ja	nein	nein	ja („Präferenzpreispolitik“, Ausschreibungen von Krankenversicherungen für patentfreie Wirkstoffe)	eine Art Rabattverträge (Produkt des Monats)
PSO für Großhandel	ja	ja	ja	ja	ja

BIP = Bruttoinlandsprodukt; Mrd. = Milliarden; PSO = public service obligations; d. h. definierte Verpflichtungen hinsichtlich der Lieferfähigkeit von (bestimmten) Arzneimitteln innerhalb eines definierten Zeitraums bzw. Verpflichtungen für Lieferungen

Quellen: Eurostat (2019b), Eurostat (2019a), Organisation for Economic Co-operation and Development (2020), Vogler, S. et al. (2019), European Commission (2018), European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (2019)

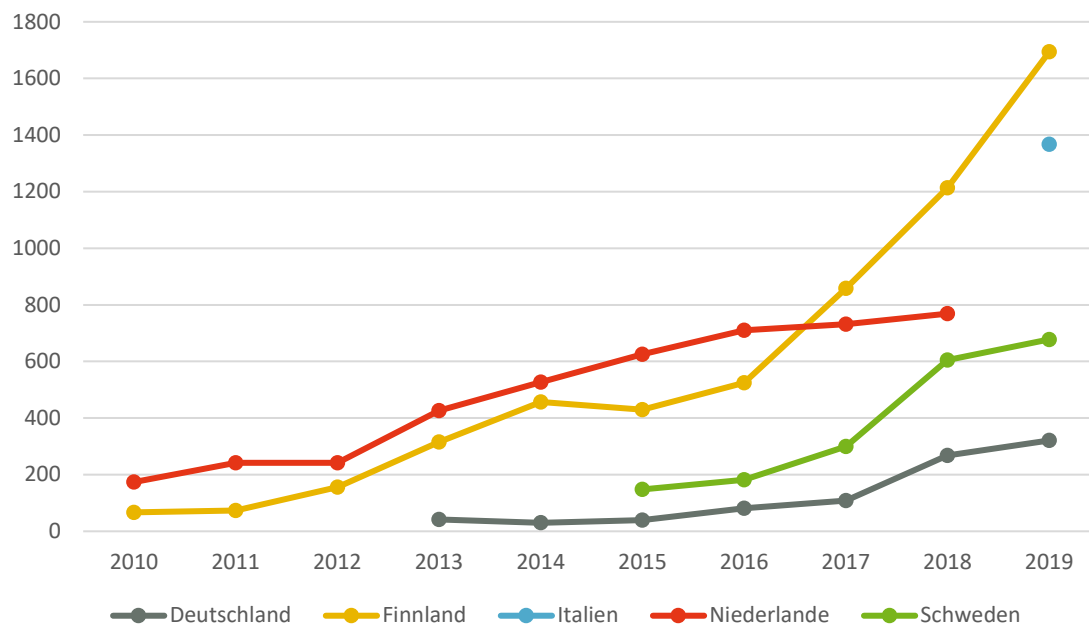
5.2 Dimension der Lieferengpässe

Die Anzahl der gemeldeten Lieferengpässe auf Produktebene in den untersuchten Ländern ist der nachfolgenden Abbildung 5.1 zu entnehmen. Sie ist in Finnland (knapp 1,700 Meldungen) deutlich höher als in den anderen Ländern, insbesondere Schweden (rund 670 Meldungen) und Deutschland (rund 320 Meldungen; Daten für das Jahr 2019).

Es sei allerdings darauf hingewiesen, dass die Daten zwischen den Ländern jedoch nur bedingt vergleichbar sind, da sich z. T. die Meldekriterien geändert haben und in einigen Ländern (z. B. Deutschland) die Meldung auf freiwilliger Basis erfolgt, während in anderen Ländern eine Meldepflicht besteht. Ein „Underreporting“ kann daher nicht ausgeschlossen werden. Hinzu kommt, dass die Daten für Italien sich nicht auf das gesamte Jahr, sondern nur auf einen Stichtag bezogen.

Deutlich sichtbar ist aber, dass die Lieferengpässe in den letzten Jahren in Deutschland und den anderen Ländern zugenommen haben.

Abbildung 5.1:
Analyse und Implikationen – Entwicklung der gemeldeten Lieferengpässe in Deutschland und den analysierten Ländern seit 2010



Italien: Daten zum Stichtag 9. 1. 2020, Daten zu den Jahren 2010–2018 lagen nicht vor. Die Information bezieht sich auf 56 Prozent der Gesamtmenge der 2.408 Meldungen, da diese auch 1.041 als „dauerhaft fehlend“ klassifizierte Meldungen beinhaltet.

Quelle: GÖ FP-eigene Darstellung anhand der Recherchen in Kapitel 4 und Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2020)

Lieferengpässe können alle Arzneimittel betreffen: Originalpräparate wie auch Generika, verschreibungspflichtige wie auch verschreibungsfreie Arzneimittel, erstattungsfähige wie auch nicht-erstattungsfähige Medikamente. Eine – allerdings einige Jahre zurückliegende – Analyse der Melderegister sieben west- und südeuropäischer Länder ergab, dass der Großteil der Medikamente mit Lieferengpässen Originalpräparate und 37 Prozent Generika betraf. Allerdings war bei den Onkologika der Anteil der Generika (54 Prozent) unter den von Lieferengpässen betroffenen Medikamenten höher (Pauwels et al. 2014).

Laut einer Umfrage in Finnland waren dort 80 Prozent der Medikamente mit einem Lieferengpass verschreibungspflichtig. Lediglich 20 Prozent nichtverschreibungspflichtiger Medikamente und vier Prozent der Medikamente, die parallel gehandelt werden, waren von Lieferengpässen betroffen. Zudem waren 45 Prozent der von Lieferengpässen betroffenen Medikamente im finnischen Festbetragssystem aufgenommen (Heiskanen et al. 2015).

Im vorliegenden Kurzgutachten wurde keine Analyse der Melderegister hinsichtlich Patent- und Verschreibungsstatus vorgenommen, auch weil manche Register in der veröffentlichten Version solche Analysen nicht erlauben. Von einer Krankenversicherung in den Niederlanden wurde berichtet, dass Originalpräparate mehr von Lieferengpässen betroffen seien als Generika.

Wichtig ist allerdings die auch im Rahmen von Interviews geäußerte Einschätzung, dass nur ein sehr geringer Anteil der Lieferengpässe zu Versorgungsempässen führt. Aus Finnland liegen Daten vor, dass ca. ein Prozent der gemeldeten Lieferengpässe in Versorgungsempässe mündet (Heiskanen et al. 2015).

5.3 Fallstudien: ausgewählte Wirkstoffe

In diesem Abschnitt werden die gemeldeten Lieferengpässe von Medikamenten der sieben ausgewählten Wirkstoffe in Deutschland, Finnland, Italien, den Niederlanden und Schweden vergleichend analysiert. Eine Zusammenfassung findet sich in Tabelle 5.2.

Insgesamt waren von den sieben Wirkstoffen in Deutschland, Italien und den Niederlanden bei fünf Wirkstoffen Lieferengpässe gemeldet. In Finnland und Schweden hingegen bestanden nur bei vier Wirkstoffen Engpässe. Außerdem war Gabapentin der einzige Wirkstoff, bei dem Medikamente von einem Lieferengpass betroffen waren. Schweden hingegen ist das einzige Land mit einem Lieferengpass bei Fentanyl, wobei ein zukünftiger Lieferengpass für Italien gemeldet ist. Eine Übersicht der Engpässe nach Wirkstoff bietet auch Abbildung 5.2.

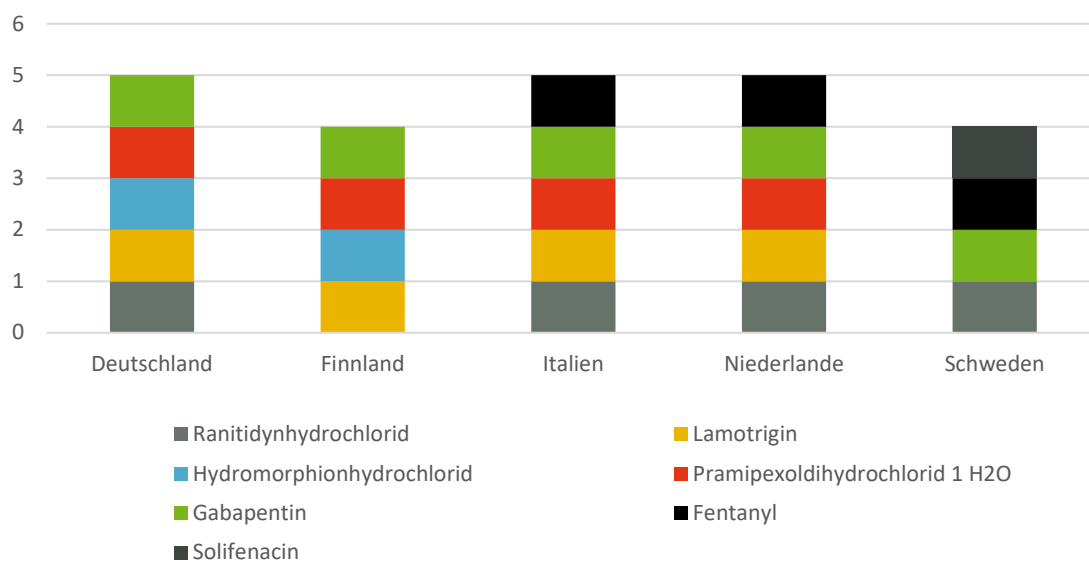
Insgesamt haben – je Wirkstoff – verschiedene Arzneyspezialitäten unterschiedlicher Hersteller einen Lieferengpass. Bei folgenden Produkten gibt es Lieferengpasssituationen in mehreren Ländern (nach Packungsgröße wurde nicht unterteilt):

- » Ranitidinhydrochlorid:
 - » Ranitidin-Ratiopharm Tabletten: Deutschland, Italien
 - » Ranitidin Aurobindo Tabletten: Italien, Niederlande, Schweden

- » Ranitidin Mylan Tabletten: Niederlande, Schweden
- » Zantac GlaxoSmithKline Ampullen: Niederlande, Schweden
- » Pramipexoldihydrochlorid 1 H2O
 - » Pramipexol Mylan Tabletten: Italien und Niederlande
- » Gabapentin:
 - » Gabapentin Accord Kapseln: Finnland, Niederlande
 - » Gabapentine Mylan Kapseln: Italien, Niederlande
- » Fentanyl
 - » Abstral Kyowa Kirin: Italien, Niederlande, Schweden
 - » Mylan-Fentanyl Matrixpflaster: Niederlande, Schweden

Bei Lamotrigin und Hydromorphonhydrochlorid (und auch Solifenacin) gibt es zwischen den Ländern keine Parallelen bei den Produkten mit Lieferengpässen.

Abbildung 5.2:
Analyse und Implikationen – Gemeldete Lieferengpässe der untersuchten Wirkstoffe in Deutschland und den analysierten Ländern, Januar 2020



Anmerkung: Die Abbildung zeigt ausschließlich die gemeldeten Engpässe je Wirkstoffgruppe. Je Wirkstoffgruppe sind in den einzelnen Ländern jedoch verschiedene Hersteller/Packungen betroffen.

Quelle: GÖ FP-eigene Darstellung anhand von Tabelle 5.2

Insofern gab es bei den untersuchten Wirkstoffen in den betrachteten Ländern wenige Übereinstimmungen der Lieferengpässe bei den Produkten bestimmter Hersteller. Außerdem – mit Ausnahme von Ranitidin-Ratiopharm-Tabletten – gab es bei keinem Produkt einen Lieferengpass in Deutschland und in einem der anderen betrachteten Länder.

Tabelle 5.2:

Analyse und Implikationen – Übersicht über Lieferengpässe für ausgewählte Wirkstoffe in Deutschland und den Vergleichsländern

Wirkstoff	ATC	Deutschland	Finnland	Italien	Niederlande	Schweden
Ranitidinhydrochlorid	A02BA02	Ranitidin abZ (150, 300 mg Tabletten) Ranitidin-Ratiopharm (150, 300 mg Tabletten; 50 mg/5 ml Lösung) Ranitidin Hexal (10mg/ml Konzentrat)	<i>kein Engpass</i>	22 Arzneispezialitäten (u. a. Buscopan Antiacido 75 mg Brausetabletten, Sanofi; Ranidil 150 mg und 300 mg Tabletten, Menarini, Zantac, 150 mg Filmtabletten und Brausetabletten, 300 mg Filmtabletten, 50 mg/5ml Injektionslösung, 150 mg/10 ml Sirup, GSK; 150 mg und 300 mg Filmtabletten diverser Generikaanbieter, z. B. Aurobindo, Germed, Ratiopharm, Zentiva)	Ranitidine Accord (150, 300 mg Filmtabletten; 150, 300 mg Brausetabletten) Ranitidine Aurobindo (150, 300 mg Filmtabletten; 150, 300 mg Brausetabletten) Rantidine Mylan (150, 300 mg Filmtabletten) Rantidine Teva/Pharmachemie (150, 300 mg Filmtabletten) Rantidine Sandoz (150, 300 mg Filmtabletten) Zantac Medcor Pharmaceuticals (150 mg/10 mg Sirup) Zantac GlaxoSmithKline (25 mg/ml Ampulle)	Rani-Q / Ranitidin Mylan (150 mg Filmtabletten) Ranitidin Sandoz (150 mg Filmtabletten) Stomacid Orifarm Generics (150 mg Filmtabletten) Zantac GlaxoSmithKline (25 mg/ml Injektionslösung)
Lamotrigin	N03AX09	Lamotrigin 1A Pharma (100, 200 mg Tabletten) Lamotrigin Stada (50, 100, 200 mg Tabletten) Lamotrigin Hexal (25, 50, 100, 200 mg Tabletten) Lamotrigin Atid von Dexcel Pharma (100 mg)	Lamotrigin-Ratiopharm (25 mg Tabletten)	Lamotrigina EG (50 mg, Schmelztabletten) Lamotrigina Sandoz (100 mg Schmelztabletten)	Lamotrigine Centrafarm (25, 50, 100 mg Tabletten) Lamotrigine Aurobindo (200 mg Tabletten)	<i>kein Engpass</i>

Fortsetzung Tabelle 5:2:

Hydromorpho- nhydrochlorid	N02AA03	Hydromorphon Hexal (2, 4, 8, 16, 24 mg Hartkapseln)	Hydofon 2care4 Generics (50 mg/ml Lösung)	<i>kein Engpass</i>	<i>kein Engpass</i>	<i>kein Engpass</i>
Pramipexol- dihydrochlorid 1 H2O	N04BC05	Glepark Glenmark 0,35 mg Tabletten	Oprymeia Krka (1,57/2,62/3,15 mg Re- tardtabletten)	Pramipexolo Mylan (0,18 mg und 0,7 mg Filmtabletten)	Pramipexol Mylan (0,125 mg Tabletten) Mirapexin Medcor (0,375 mg Tabletten) Oprymeia Focus Care (2,25, 3,75, 3 mg Tabletten)	<i>kein Engpass</i>
Gabapentin	N03AX12	Gabapentin Glenmark (600, 800 mg Tabletten; 400 mg Hartkapseln)	Gabapentin-Ratiopharm (300 mg Kapseln) Gabapentin Actavis (400 mg Kapseln) Gabapentin Accord (300 mg Kapseln)	Gabapentina Ranbaxy (100 mg, 300 mg, 400 mg Hartkapseln) Gabapentina Mylan (100 mg Hartkapseln, 400 mg Kapseln)	Gabapentine Accord (100 mg Kapseln) Gabapentine Mylan (100 mg Kapseln, 600, 800 mg Tabletten) Gabapentine Centrafarm (300 mg Kapseln, 600, 800 mg Tabletten) Garbapentine Teva/Phar- machemie (400 mg Kapseln)	Gabapentin Orion (300 mg Kapseln) Gabapentin Rivopharm (300 mg Kapseln)*
Fentanyl	N02AB03	<i>kein Engpass</i>	<i>kein Engpass</i>	Abstral Kyowa Kirin (100, 200, 300 mcg Sublingualtabletten) Actiqu Teva (400 mcg Pas- tillen) Fetanil Zentiva (25, 50, 75, 100 mg Matrixpflaster) Vellofent Aziende Chimi- che (400, 533, 800 mcg Tabletten)	Abstral Kyowa Kirin (100, 300 mcg Sublingualtablet- ten)** Fentanyl Aurobindo Matrixpflaster (50, 75, 100 µg/h) Fentanyl Centrafarm Matrixpflaster (12 µg/h) Mylan-Fentanyl Matrixpflaster (12, 75, 100 µg/h) Fentanyl Sandoz Matrixpflaster (12, 25, 50, 75, 100 µg/h)	Abstral Kyowa Kirin (100, 200, 300 mcg Sublingualtabletten)** Fentanyl Lavipharm Matrixpflaster (75 µg/h) Mylan-Fentanyl Matrixpflaster (25, 75, 100 µg/h) PecFent Kyowa Kirin Nasenspray (100 mcg/Hub)

Fortsetzung Tabelle 5:2:

Hydromorpho- nhydrochlorid	N02AA03	Hydromorphon Hexal (2, 4, 8, 16, 24 mg Hartkapseln)	Hydofon 2care4 Generics (50 mg/ml Lösung)	<i>kein Engpass</i>	<i>kein Engpass</i>	<i>kein Engpass</i>
Solifenacin	G04BD08	<i>kein Engpass</i>	<i>kein Engpass</i>	<i>angekündigter Engpass ab Ende Februar 2020 (bis August 2020) für Volutsa (60 mg/0,4 mg Tabletten 6 mg/0,4 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung)</i>	<i>kein Engpass</i>	Solifenacin Glenmark (5, 10 mg Filmtabletten)

*Dieses Arzneimittel war von September bis November 2019 nicht lieferbar. **Wirkstoff: Fentanylcitrat
ATC = anatomische, therapeutische und chemische Klassifikation (der Weltgesundheitsorganisation)

Quellen: GÖ FP-eigene Darstellung anhand der Melderegister der Länder (siehe Abschnitt 2.4)

5.4 Gründe der Lieferengpässe

In diesem Abschnitt werden einerseits die Gründe für die Lieferengpässe zusammengefasst, andererseits wird untersucht, bei welchen Medikamenten mit Lieferengpass auch ein Rabattvertrag (bzw. ein vergleichbares System) vorlag. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 5.3.

Die Benennung der Gründe des jeweiligen Lieferengpasses wird im finnischen und schwedischen Melderegister nicht veröffentlicht, daher liegen diese Informationen ausschließlich für Deutschland, Italien und die Niederlande vor. Außerdem gibt es in Finnland und Italien keine Rabattverträge (oder ähnliche Systeme).

Hauptgrund: Produktionsprobleme

Als Hauptgrund der Lieferengpässe wurden bei den betrachteten Wirkstoffen Produktionsprobleme angegeben. In zwei Fällen wurde zusätzlich auch eine starke Nachfrage als Grund genannt. Jedoch wurde von einem Kontakt der Verdacht geäußert, dass Pharmaunternehmen mitunter Produktionsprobleme angäben, auch wenn der tatsächliche Grund ein anderer sei (z. B. wenn die Preise zu niedrig sind und lieber andere Länder beliefert werden).

Möglicher Zusammenhang zwischen Lieferengpässen und Rabattverträgen: Analyse ausgewählter Wirkstoffe

Zur Prüfung, ob die Arzneimittel der ausgewählten Wirkstoffgruppen mit Lieferengpässen oder auch ohne solche einen Rabattvertrag haben, wurden für Deutschland exemplarisch die Listen der AOKs und der TK (AOK 2019; Techniker Krankenkasse 2020), für die Niederlande jene von Achmea, VGZ und Menzis (Achmea 2019; Coöperatie VGZ 2020; Menzis 2020) sowie für Schweden die Liste der „Produkte des Monats“ von Januar 2020 herangezogen (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket 2020). Die AOK und die TK sind die Krankenversicherungen mit den meisten Versicherten in Deutschland (Euro-Informationen 2020). VGZ und Menzis zählen mit zu den größten Versicherungsunternehmen (KPMG Advisory N.V. 2018) in den Niederlanden, bei denen die aktuellen Präferenzlisten auch öffentlich einsehbar waren. Zusätzlich wurde noch die Liste von 2019 von Achmea, der größten Versicherungsgruppe, herangezogen (KPMG Advisory N.V. 2018).

Hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs zwischen Lieferengpässen und Rabattverträgen wird aus Tabelle 5.3 ersichtlich, dass bei den meisten Wirkstoffen, deren Medikamente einem Rabattvertrag unterliegen, der Lieferengpass nicht nur für Medikamente mit Rabattvertrag gilt, sondern auch für die anderen, nicht-rabattierten Medikamente.

Tabelle 5.3:

Analyse und Implikationen – Gründe der Lieferengpässe für ausgewählte Wirkstoffe in Deutschland und den Vergleichsländern, 2020

Wirkstoff	Deutschland			Finnland			Italien			Niederlande			Schweden		
	LE	Grund	RV	LE	Grund	RV	LE	Grund	RV	LE	Grund	RV	LE	Grund	RV
Ranitidin.	✓	Produktionsprobleme	✓*	✗	—	✗	✓	Produktionsprobleme	✗	✓	Produktionsprobleme (vorrangig)	✓**	✓	n. a.	✗
Lamotrigin	✓	Produktionsprobleme, regulat. Anpassungen	✓*	✓	n. a.	✗	✓	Produktionsprobleme	✗	✓	starke Nachfrage ¹	✓**	✗	n. a.	✓
Hydromorphon.	✓	offene Variation	✓*	✓	n. a.	✗	✗	—	✗	✗	—	✗	✗	n. a.	✓
Pramipexol.	✓	starke Nachfrage	✓**	✓	n. a.	✗	✓	Produktionsprobleme	✗	✓	aus dem Sortiment genommen oder unbekannt ²	✓**	✗	n. a.	✓
Gabapentin	✓	Produktionsprobleme	✓*	✓	n. a.	✗	✓	Produktionsprobleme	✗	✓	verschieden ³	✓**	✓	n. a.	✓* *
Fentanyl	✗	—	✓	✗	—	✗	✓	Produktionsprobleme	✗	✗	aus dem Sortiment genommen (vorrangig)	✓**	✓	n. a.	✓* *
Solifenacin	✗	—	✓	✗	—	✗	✓+	Produktionsprobleme	✗	✗	—	✗	✓	n. a.	✓* *

✓ = ja; ✗ = nein; ✓* = ja, aber nicht für Medikamente mit Lieferengpass; ✓** = ja, aber auch für andere Medikamente, die nicht von einem Lieferengpass betroffen sind;

✓+ = Lieferengpass angekündigt; n. a. = keine Angabe

Hydromorphon. = Hydromorphonhydrochlorid; LE = Lieferengpass; Pramipexol. = Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O; Ranitidin. = Ranitidinhydrochlorid; RV = Rabattvertrag (in Deutschland bei TK und AOK)

Finnland und Italien nutzen das Instrument von Rabattverträgen/Ausschreibungen für patentfreie Arzneispezialitäten nicht.

¹ Lamotrigin von GlaxoSmithKline wurde aus dem Sortiment genommen.

² Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O von Focus Care wurde aus dem Sortiment genommen, bei Medcor und Mylan ist der Grund unbekannt.

³ Gabapentin von Accord (Grund unbekannt), Mylan (aus dem Sortiment genommen), Centrafarm (aus dem Sortiment genommen), Pharmachemie (Produktionsprobleme)

Quelle: GÖ FP-eigene Erhebung und Darstellung; detaillierte Quellenangaben s. Kapitel 4 und 5

Tabelle 5.4:

Analyse und Implikationen – Gegenüberstellung Lieferengpässe und Rabattverträge für ausgewählte Wirkstoffe in Deutschland und den Vergleichsländern, 2020

Wirkstoff	Deutschland		Niederlande		Schweden	
	Unternehmen mit LE	Unternehmen mit RV	Unternehmen mit LE	Unternehmen mit RV	Unternehmen mit LE	Unternehmen mit RV
Ranitidin.	abZ, Ratiopharm, Hexal	Aliud Pharma, Basics, Mylan	Accord, Aurobindo Mylan, Teva/Pharmachemie, Sandoz Medcor, GlaxoSmithKline	Accord+	Mylan, Sandoz, Orifarm Generics, GlaxoSmithKline	keine
Lamotrigin	1A Pharma, Stada, Hexal, Dexcel Pharma	Aristo Pharma, axcount Generika, PUREN/Aurobindo, Heumann Pharma	Centrafarm, Aurobindo	Mylan, Aurobindo	keine	2care4 Generics, Ebb Medical, Orifarm Generics, Sandoz, Teva
Hydro-morphon.	Hexal	Aliud/Aisto, AbZ, Betapharm, Heimann/Heunet, PUREN/Aurobindo, Ratiopharm, Zentiva	keine	keine	keine	2care4 Generics, Mundipharma
Pra-mipexol.	Glenmark	Aliud Pharma, Glenmark, Neuraxpharm, Zentiva	Mylan, Medcor, Focus Care	Focus Care, Glenmark, Sandoz	keine	2care4 Generics, Accord, Boehringer Ingelheim, Cross Pharma, Ebb Medical, Krka, Orifarm, Orion, Sandoz, Teva
Gaba-pentin	Glenmark	AAA-Pharma, Aristo, Micro Labs	Accord, Mylan, Pharmachemie	Aurobindo, Pfizer	Orion, Riovopharm	Orion
Fentanyl	keine	Aliud Pharma, AbZ/Hormosan, Zentiva/Aristo/Mylan, Betapharm, EM-Ramed, Hennig, Juta Pharma, PUREN, Ratiopharm, remedix, Stada,	Kyowa Kirin, Aurobindo, Centrafarm, Mylan, Sandoz	Aurobindo, Sandoz	Kyowa Kirin, Lavipharm, Mylan	Bluefish, Janssen-Cilag, Mylan, Orion, Sandoz, Takeda, Teva

Fortsetzung Tabelle 5.4:

Solifenacin	keine	Gilead, 1A Pharma, AbZ, Accord, Aliud, Aristo, Ascend, Astellas, Aurobindo, Exe-tis, Glenmark, Heumann, Micro Labs, PUREN, Ratiopharm, TAD Pharma, Tilo-med, Uropharm, Zentiva	keine	keine	Glenmark	Zcare4 Generics, Accord, Astellas, Glenmark, Krka, Orion, Sandoz, Stada, Teva
--------------------	-------	--	-------	-------	----------	---

+ = bei Achmea; Hydromorphon. = Hydromorphonhydrochlorid; LE = Lieferengpass; Pramipexol. = Pramipexoldihydrochlorid 1 H₂O; Ranitidin. = Ranitidinhydrochlorid; RV = Rabattvertrag (in Deutschland bei TK und AOK)
 Finnland und Italien nutzen das Instrument von Rabattverträgen/Ausschreibungen für patentfreie Arzneispezialitäten nicht.

Quelle: GÖ FP-eigene Erhebung und Darstellung; detaillierte Quellenangaben s. Kapitel 4

Möglicher Zusammenhang zwischen Lieferengpässen und Rabattverträgen: Analyse betroffener Pharmaunternehmen

Bei genauerer Analyse (siehe Tabelle 5.4) der Pharmaunternehmen, die je Wirkstoffgruppe einen Lieferengpass und entsprechende Rabattverträge haben (gilt für Deutschland, die Niederlande und Schweden), lässt sich anhand der Auswahl nicht erkennen, ob die Rabattverträge einen Einfluss auf die Lieferfähigkeit haben.

Die einzige erkennbare Tendenz ist, dass in Ländern mit mehr Rabattverträgen je Wirkstoffgruppe weniger Pharmaunternehmen Lieferengpässe haben. Ein Beispiel: Bei Fentanyl gibt es in Deutschland keinen Lieferengpass und Rabattverträge der AOKs und der TK mit über zehn Pharmaunternehmen, während in Schweden bei Ranitidinhydrochlorid Lieferengpässe von vier Unternehmen gemeldet wurden und es keinen Rabattvertrag mit einem Unternehmen gibt.

5.5 Handlungsoptionen

In den betrachteten Ländern gibt es verschiedene Ansätze, um mit Lieferengpasssituationen umzugehen. Alle analysierten Länder haben ein Melderegister für Lieferengpässe mit entsprechender Meldepflicht der Hersteller (und manchmal auch des Großhandels); auch findet überall Austausch zwischen den Akteuren statt, um Lieferengpässe zu vermeiden bzw. eine Engpasssituation zu bewältigen. Jedoch konnte keine der bisherigen Maßnahmen die Lieferengpässe verhindern. Die Maßnahmen waren eher reaktiv und nicht präventiv

Die verpflichtende Lagerhaltung und das Verbot von Parallelexporten sind allerdings präventive Ansätze.

Die Übersicht über die Maßnahmen zur Reduktion und Bewältigung der Lieferengpässe in den betrachteten Ländern ist in der nachstehenden Tabelle 5.5 dargestellt. Hierbei handelt es sich um eine tabellarische Zusammenfassung der Erkenntnisse aus Kapitel 4, das mehr Details bietet.

Tabelle 5.5:

Analyse und Implikationen – Übersicht über Maßnahmen zur Reduktion und Bewältigung der Lieferengpässe in den Vergleichsländern

Maßnahme	Finnland	Italien	Niederlande	Schweden
Melderegister	Melderegister der Finnischen Arzneimittelagentur mit Meldepflicht für Hersteller durch präsentierte Handlungsempfehlungen Vereinfachung für Ärztinnen/Ärzte und Apotheken, aber keine Reduktion der gemeldeten Lieferengpässe Sanktionierung bei Nichteinhaltung wurde diskutiert, jedoch nicht umgesetzt	Melderegister der Behörde mit Meldepflicht für Hersteller und Industrie seit 2019: Möglichkeit der Sanktionierung Meldepflicht bei drohenden Lieferengpässen von zwei auf vier Monate ausgeweitet kein zentrales Register für Apotheken (Meldungen der Apotheken an die Regionen)	Melderegister beim Ministerium mit Meldepflicht für Hersteller (nicht öffentlich zugänglich) und freiwilliges Melderegister der Apothekenvereinigung (alle Stakeholder dürfen melden): Datenbanken erhöhen die Transparenz, helfen bei Früherkennung bieten Alternativlösungen, jedoch keine Reduktion der Lieferengpässe Sanktionierungen bei Nichteinhaltung der Meldepflicht werden angedroht (Exekution unklar).	Melderegister mit Meldepflicht für Hersteller der Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel: hat zwar nicht zur Reduktion der gemeldeten Lieferengpässe beigetragen, aber es hat den Informationsaustausch zwischen den Stakeholdern vereinfacht
Arzneimittelreserven	verpflichtende Mindestlagerhaltung für bestimmte Arzneimittel Vorhaltung für 3-10 Monate hat Versorgungsengpässe reduziert (bei Diabetesmedikamenten und Impfstoffen), Lagerbestände in Einzelfällen zu hoch, unwirksam bei qualitätsbedingten Engpässen	nein	Ab 2020 sollen zusätzliche Lagerbestände bei Pharmaunternehmen und Großhändlern aufgebaut werden Umsetzungsprozess wird voraussichtlich zwei Jahre dauern Umsetzung wird stufenweise erfolgen Vorratshaltung soll 5 Monate überbrücken und alle Medikamente umfassen	Eine verpflichtende Lagerhaltung wurde diskutiert (nicht nur für Lieferengpässe, sondern auch für Krisensituationen), wobei das nationale Gesundheits- und Sozialamt verpflichtet ist, einen Notvorrat an z. B. Virostatika, einigen Impfstoffen und Antibiotika vorzuhalten
Exportverbot bzw. Informationspflichten ad Export	Exportverbot für gelagerte Arzneimittelreserven	Seit 2019 können Exportverbote für ausgewählte Arzneimittel ausgesprochen werden.	kein Exportverbot, aber in Diskussion (für von Lieferengpässen betroffene Medikamente)	kein Exportverbot (wurde diskutiert, jedoch nicht umgesetzt)

Fortsetzung Tabelle 5.5:

finanzielle Anreize bzw. Sanktionen	Strafzahlung bei Nichteinhaltung der Mindestlagerbestände	seit 2019 Möglichkeit, finanzielle Sanktionen bei Verstößen gegen die Meldepflicht zu verhängen	derzeit Sanktionen bei Nichtlieferbarkeit für präferierte Arzneimittel (nicht nur finanziell) Wird ggf. bei Nichteinhaltung der Lagerbestände implementiert	Es gibt finanzielle Strafen bei Lieferengpässen für Produkte des Monats.
regulatorische Maßnahmen	Sondergenehmigungen möglich, um Arzneimittel aus anderen Ländern einzuführen (ohne Beipackzettel in Finnisch).	Erlaubnis für Import ausgewählter von Lieferengpässen betroffener Arzneimittel (Liste wird auf der Website der AIFA publiziert)	Sondergenehmigungen möglich, um Arzneimittel aus anderen Ländern einzuführen, vereinfachtes Verfahren bei Engpasssituationen	Ausnahmegenehmigungen für Pharmaunternehmen und Apotheken zur Einfuhr und Abgabe von Medikamenten in ausländischer Sprache
Stakeholder-Dialog	Zusammenarbeit zwischen Stakeholdern Einbeziehung der Öffentlichkeit	Breit angelegtes Stakeholderprojekt, mit dem Ziel, klare Definitionen als Basis für Handlungsoptionen zu entwickeln im Rahmen des Unternehmens mit Großhandelslizenz überprüft (Aberkennung von ca. 20 Lizenzen, Strafzahlungen)	Arbeitsgruppe der Stakeholder hat Vielzahl an Interventionen vorgeschlagen, um Arzneimittelengpässen vorzubeugen	Es gibt eine Expertengruppe, die sich aus Stakeholdern zusammensetzt und u. a. folgende Vorschläge gemacht hat: Arzneimittellieferketten sollten (v. a. von den Pharmafirmen) genauer analysiert werden, um kritische Punkte zu identifizieren und Priorisierungsmaßnahmen (v. a. in Engpasssituationen) zu ergreifen. Die Anforderungen an die Liefersicherheit der Pharmaunternehmen sollten erhöht werden, und es sollten rechtliche Sanktionsmöglichkeiten implementiert werden, wenn Unternehmen ihre Medikamente nicht innerhalb einer angemessenen Frist liefern können. Auch sollte die Zusammenarbeit aller Stakeholder (Pharmaindustrie, Behörden und Leistungserbringer/-innen) verbessert werden.

Fortsetzung Tabelle 5.5:

<p>weitere Maßnahmen</p>	<p>in Diskussion: Apotheken mehr Freiheiten bei der Substitution geben, z. B. durch die Möglichkeit, auch andere Dosierungen herauszugeben (z. B. eine 15-mg-Dosierung, statt der verschriebenen 30 mg). Frage, ob Pharmafirmen einheitliche Packungsbeilagen für alle skandinavischen Länder produzieren sollten, die in allen nordischen Ländern akzeptiert würden. So wurden beispielweise bereits Sondergenehmigungen erteilt, um Arzneimittel aus anderen Ländern einzuführen (ohne Beipackzettel in Finnisch).</p>	<p>Möglichkeit der Nutzung nationaler staatlicher Produktionsstätten (z. B. des Militärs) zur Herstellung</p>	<p>In der Vergangenheit Rationierung bei Abgabe von Verhütungsmitteln (Abgabe für 2 statt 5 Monate)</p>	<p>keine bekannt</p>
---------------------------------	--	---	---	----------------------

Quellen: GÖ FP-eigene Darstellung anhand der Recherchen in Kapitel 4

5.6 Implikationen für Deutschland

In der folgenden Tabelle 5.6 werden Vorschläge der deutschen Bundesregierung in Bezug auf die Bekämpfung der Lieferengpässe auf Basis der Erkenntnisse aus den anderen Ländern diskutiert.

Tabelle 5.6:
Analyse und Implikationen – Diskussion der Maßnahmen im GKV-FKG gegen Lieferengpässe im Lichte der internationalen Evidenz

vorgeschlagene Maßnahmen	internationale Evidenz und Implikationen
<p>Meldepflicht: Pharmazeutische Unternehmen und der Großhandel werden verpflichtet, zu versorgungsrelevanten Arzneimitteln Informationen zu Lagerbeständen, Warenflüssen und drohenden Lieferengpässen an die Bundesoberbehörden zu melden.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Melderegister sind ein wichtiges Element zur Schaffung von Transparenz und zum Management von Lieferengpässen. - Verpflichtung ist eine wichtige Komponente, um die Umsetzung und Wirksamkeit der Maßnahme zu gewährleisten. - Ergänzende Maßnahmen (Kontrollen, Sanktionen) können einen wichtigen Beitrag leisten, damit der Verpflichtung seitens der Akteure nachgekommen wird. - Meldungen von Industrie und Großhandel geben nicht das gesamte Bild wieder; Informationen weiterer Akteure (insbesondere der Apotheken) sind relevant.
<p>Lagerhaltung: Um Lieferengpässe zu vermeiden, sollen die Bundesoberbehörden Unternehmen und Großhändlern für kritische Arzneimittel Vorgaben in puncto Lagerhaltung machen können.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Lagerhaltung für eine hohe Anzahl an Medikamenten ist kostenintensiv. - Falls die Kosten für die Arzneimittelreserven von den Unternehmen getragen werden, kann das für diese einen Anreiz darstellen, den Markt zu verlassen. - Es bedarf Klarheit, welche Medikamente darunter fallen sollen (wegen der Kosten tendenziell eher wenige).
<p>Kennzeichnung: Arzneimittel, die in Deutschland abgegeben werden, müssen in deutscher Sprache gekennzeichnet sein. Im Ausnahmefall dürfen künftig auch Medikamente eingesetzt werden, die in einer Fremdsprache gekennzeichnet sind, sofern die Anwendung direkt von der Ärztin / vom Arzt an der Patientin / am Patienten erfolgt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Regulatorische Maßnahmen werden auch in anderen Ländern getroffen, um Lieferengpässe zu bewältigen. - Sondergenehmigungen für den Import und fremdsprachige Beipackzettel sind gängige Maßnahmen. - In anderen Ländern besteht bei diesen regulatorischen Ausnahmen keine Einschränkung auf eine direkte Anwendung seitens der Ärztin / des Arztes.
<p>Rabattausnahme: Sollten rabattierte Medikamente in der Apotheke nicht zur Verfügung stehen, sollen Apotheker/-innen künftig nach Ablauf von 24 Stunden auch alternative (nicht-rabattierte) Arzneimittel abgeben dürfen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - In Schweden sind zwei alternative Produkte definiert, die am zweit- und drittgünstigsten waren. - In den Niederlanden liegen Exklusivverträge vor.
<p>Beirat: Die Versorgungsrelevanz von Arzneimitteln sowie Lieferengpässe und mögliche Reaktionen soll künftig ein Beirat beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bewerten. Dieser Beirat besteht aus Vertreterinnen/Vertretern von Fachgesellschaften, Apothekerverbänden, Arzneimittelkommission und Pharmaunternehmen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - In den anderen Ländern bestehen ebenfalls von verschiedenen Akteuren besetzte Arbeitsgruppen (manche mehr informell, andere mehr formalisiert). - Bei gemeinsamen Entscheidungen und Projekten unterstützt ein höherer Formalisierungsgrad. - Die Umwandlung des bestehenden Jour Fixe in einen Beirat würde auch die Bedeutung der Problematik der Lieferengpässe unterstreichen.

Quellen: Deutscher Bundestag (2019) und GÖ FP-eigene Darstellung anhand der Erkenntnisse aus Kapitel 4

Es zeigt sich, dass mit den vorgeschlagenen Maßnahmen Deutschland bestehenden Ansätzen in anderen Ländern folgt und daher auch auf deren Erfahrungen zurückgreifen kann.

Rabattverträge

In der deutschen Debatte wurde ein Zusammenhang zwischen Rabattverträgen und Lieferengpässen in den Raum gestellt.

In dem vorliegenden Kurzgutachten wurde daher auch – soweit es möglich war – der Frage nachgegangen, inwieweit Rabattverträge (mit)verantwortlich für Lieferengpässe sind. Bei den ausgewählten Wirkstoffen konnte kein Indiz identifiziert werden, dass im Falle von Rabattverträgen Lieferengpässe verstärkt auftreten. Im Gegenteil: In Deutschland waren Arzneispezialitäten, die einem Rabattvertrag unterlagen, nicht von einem Lieferengpass betroffen, während andere Produkte desselben Wirkstoffs, die von einem anderen Hersteller angeboten wurden und nicht rabattiert waren, nicht lieferbar waren. Auch für die beiden anderen untersuchten Länder mit rabattvertragsähnlichen Instrumenten, die Niederlande und Schweden, zeigte sich dieses Bild (vgl. Tabelle 5.3). Dies wurde auch in der Detailanalyse in Tabelle 5.5 bestätigt: Bei den ausgewählten Wirkstoffen lag im Falle einer höheren Anzahl von Rabattverträgen pro Wirkstoff seltener ein Lieferengpass vor als bei wenigen Rabattverträgen je Wirkstoff.

Einschränkend sei darauf hingewiesen, dass es sich hier lediglich um eine Analyse einiger weniger Wirkstoffe handelt. Eine Untersuchung aller Wirkstoffe mit Rabattvertrag oder auch einer Analyse des Marktvolumens der jeweiligen Medikamente war angesichts der knappen Fristigkeit (Erstellung dieses Kurzgutachtens innerhalb eines Monats) nicht möglich. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass sich das Muster bei einer größeren Stichprobe bzw. Gesamtmenge ändert. Allerdings wurde den Gutachtenersteller/-innen das Ergebnis einer Untersuchung bei einer niederländischen Krankenversicherung (VGZ) kommuniziert, laut der ca. 15 Prozent der Lieferengpässe Medikamente betreffen, die der Präferenzpreispolitik unterliegen, während die übrigen 85 Prozent der Meldungen auf Medikamente entfallen, bei denen diese Form von Rabattverträgen eben nicht abgeschlossen wurde (s. auch Kapitel 4).

Die tendenziell geringeren Lieferengpässe bei rabattierten Produkten könnten gegebenenfalls darin begründet sein, dass die Lieferfähigkeit eine zentrale Voraussetzung für die Vergabe von Rabattverträgen darstellt. Auf Grund dieser Verpflichtung sind Hersteller bemüht, Lösungen im Falle drohender Lieferengpässe zu finden und knappe Ware angesichts der vertraglichen Verpflichtung insbesondere am eigenen Markt anzubieten.

6 Schlussfolgerungen

6.1 Zentrale Erkenntnisse

Die zentralen Ergebnisse der durchgeführten Recherchen und Analysen für dieses Kurzgutachten sind folgende:

- » Lieferengpässe sind ein globales Problem und betreffen alle Länder, wenngleich in unterschiedlichem Ausmaß und für unterschiedliche Arzneispezialitäten.
- » Lieferengpässe haben in den letzten Jahren an Brisanz zugenommen.
- » Lieferengpässe sind eine Komponente der Nichtverfügbarkeit von Arzneimitteln und haben andere Ursachen als die von wirtschaftlichen Überlegungen getragene Entscheidung eines Unternehmens, ein Produkt auf den Markt zu bringen bzw. vom Markt zu nehmen. Hingegen zählen Produktions- und Qualitätsprobleme zu den Hauptgründen für Lieferengpässe. Parallelexporte verstärken die Engpassituation, unter anderem gegen Ende eines globalen Lieferengpasses.
- » Für die untersuchten Länder und Wirkstoffe konnte kein Zusammenhang zwischen Rabattverträgen und Lieferengpässen identifiziert werden.
- » Lieferengpässe bedeuten nicht notwendigerweise Versorgungsengpässe. Viele Lieferengpässe können – aber mit hohen Kosten für die handelnden Personen und das Gesundheitssystem durch teurere Alternativen – gelöst werden. Das Auftreten von (lösbaren) Lieferengpässen ist dennoch für betroffene Patientinnen und Patienten belastend.
- » Das Management von Lieferengpässen verursacht durchaus beträchtlichen Arbeitsaufwand für Behörden und Gesundheitsdienstleister/-innen, und Gesundheitssystemen entstehen aufgrund des Ausweichens auf Alternativen höhere Ausgaben.
- » Unzureichende Informationen erschweren das Management von Lieferengpässen. Zu den wichtigen Informationen zählen hier die rechtzeitige Ankündigung eines drohenden Lieferengpasses und dessen erwarteten Endes, Wissen über noch vorhandene Bestände bzw. vorgenommene Importe und Kenntnis der Alternativprodukte und ihrer Verfügbarkeit.
- » Verpflichtende Melderegister sind eine gängige Maßnahme in anderen Ländern. Die Meldepflicht richtet sich üblicherweise an die Industrie und manchmal auch an den Großhandel. Sanktionen im Falle eines Verstoßes gegen die Meldepflicht bestehen in den meisten untersuchten Ländern nicht.
- » Die nationalen Melderegister sind unterschiedlich aufgebaut und nur eingeschränkt vergleichbar.
- » Exportverbote für ausgewählte Arzneimittel wurden in Ländern, die stark von Parallelexporten betroffen sind, als Lösungsansatz zur Vorbeugung von Lieferengpässen gewählt. Die Exportverbote werden im Allgemeinen nur für sehr wenige Arzneimittel verhängt.

6.2 Empfehlungen für Deutschland

Wenngleich Lieferengpässe in Deutschland im Vergleich zu anderen Ländern in geringerer Zahl auftreten, sollten adäquate Aktivitäten zu ihrer Bekämpfung gesetzt bzw. bestehende Maßnahmen entsprechend adaptiert werden.

Je nach angestrebtem Ziel (langfristige Verhinderung der Lieferengpässe, Reduktion bestehender Lieferengpässe bzw. Verhinderung drohender Engpässe und Management aufgetretener Lieferengpässe) sind unterschiedliche Wege zu beschreiten.

Management von Lieferengpässen

Der Schlüssel für ein erfolgreiches Management von Lieferengpässen ist Information. Ein **zentrales Register**, das von den Meldungen der Industrie und des Großhandels gespeist wird, ist ein wichtiger Ansatz, aber nicht ausreichend. Ein solches Register sollte, wie auch für Deutschland vorgesehen, jedenfalls **verpflichtend** sein, um dessen Ernsthaftigkeit festzuschreiben. Allerdings sollte darauf geachtet werden, dass der Informationspflicht nachgekommen wird; (finanzielle) Sanktionen könnten angedacht werden. Einnahmen aus Sanktionszahlungen könnten zweckgebunden zur Abgeltung der durch die Lieferengpässe verursachten höheren Kosten verwendet werden (s. konkrete Vorschläge unten).

Darüber hinaus wird empfohlen, dass regelmäßige Kontrollen seitens des BfArM als der zuständigen Behörde hinsichtlich der Vollständigkeit und Aktualität der Meldungen durchgeführt werden (z. B. Abgleich mit Informationen über den Apotheken bekannte Lieferengpässe).

Die Ersteller/-innen des Gutachtens erachten folgende **Inhalte** zur Erfassung **in einem Melderegister** als Minimalanforderungen: Name des betroffenen Präparats (Arzneiform, Dosierung, Packungsgröße, ggf. ATC-Code), (erwarteter) Beginn des Auftretens des Lieferengpasses und dessen erwartetes Ende, Grund für den Lieferengpass.

Allerdings scheint – wie auch Erfahrungen aus anderen Ländern gezeigt haben – die Fokussierung auf Pharmaunternehmen und Großhandel als **Datenlieferanten** für das Melderegister unzureichend. Daneben sind Informationen von weiteren Akteuren, insbesondere von Apotheken, wichtig. Begrüßenswert wäre, wenn auch Meldungen über beobachtete Lieferengpässe und allfällige Lösungen (z.B. Alternativpräparate) **weiterer Akteure (insbesondere der Apotheker/innen)** in einem zentralen Melderegister aufgenommen werden. Parallele Strukturen zur Erfassung von Lieferengpässen sollten vermieden werden.

Eine wesentliche Voraussetzung für ein verpflichtendes Melderegister ist die **Klärung zentraler Konzepte**, insbesondere die **Definition eines Lieferengpasses** und die **Frage, welche Arzneimittel der Meldepflicht unterliegen**. Im Sinne der Schaffung möglichst hoher Transparenz empfehlen die Gutachtenersteller/-innen einen breit angelegten Ansatz (durchaus im Sinne einer Meldepflicht für alle verschreibungspflichtigen Arzneimittel).

Alternative Medikamente, die im Falle eines Lieferengpasses abgegeben werden, haben höchstwahrscheinlich höhere Preise. Es wird angeregt, dass ein Ausweichen auf ein alternatives Medikament erst nach entsprechender Prüfung und nicht unverzüglich ermöglicht wird und dass auf den Preis dieses alternativen Produkts zu achten ist. Es könnte das schwedische Modell – das vorsieht, dass **alternative preisgünstige Arzneimittel**, auf die im Bedarfsfall ausgewichen werden darf, als Ersatz definiert werden – als Good-Practice-Beispiel herangezogen werden. Darüber hinaus könnte geprüft werden, ob Hersteller rabattierter Medikamente, für die ein Lieferengpass auftritt, in die Pflicht genommen werden, indem sie entweder in die Suche nach alternativen Medikamenten eingebunden werden oder der Aufpreis auf ein höherpreisiges Medikament aus der Pönale für die Nichtlieferfähigkeit finanziert wird.

Reduktion bestehender Lieferengpässe bzw. Verhinderung drohender Engpässe

Entscheidend für die Verhinderung von Engpässen, insbesondere von allfälligen Versorgungsengpässen, ist die **rechtzeitige Kenntnis eines drohenden Lieferengpasses**. Daher ist wichtig, dass sich die – gegebenenfalls sanktionierte – Meldepflicht auch auf bevorstehende Lieferengpässe erstreckt, und zwar in einer ausreichend langen Vorlaufzeit. Ein Zeitraum von vier Monaten vor Auftreten eines Lieferengpasses wie etwa in Italien scheint eine sinnvolle Dauer dafür zu sein. Begründete Ausnahmen für knappere Meldungen, die nicht sanktioniert werden, können vorgesehen werden.

Da das Management von (drohenden) Lieferengpässen zeitintensiv ist, sollte geprüft werden, ob die Behörde entsprechend **personell aufzustocken** ist, was etwa aus Sanktionszahlungen von Pharmaunternehmen, die ihrer Verpflichtung für Lieferungen nicht nachkommen, finanziert werden könnte. Des Weiteren könnte überlegt werden, ob **Apotheken** nicht ebenfalls eine **finanzielle Abgeltung** für ihren erhöhten Aufwand rund um Lieferengpässe erhalten – auch dies könnte aus Zahlungen seitens der Verursacher/-innen von Lieferengpässen finanziert werden.

Es wird angeregt, vertragliche Beziehungen mit den Pharmaunternehmen in einer Weise auszugestalten, dass Lieferengpässen vorgebeugt wird. In diesem Sinne können **Rabattverträge** zur Wahrung der Versorgungssicherheit genutzt werden. Weiterhin soll die Lieferfähigkeit zentrale Voraussetzung vor der Vergabe eines Rabattvertrags bleiben. Verstöße gegen die Zusage der Lieferfähigkeit sind entsprechend zu ahnden, damit die festgeschriebene Verpflichtung nicht „leeres Recht“ wird. Neben Sanktionszahlungen besteht auch die Möglichkeit, die Hersteller für einen bestimmten Zeitraum von Rabattverträgen zu sperren.

Die Gutachtenersteller/-innen würden es begrüßen, falls in Deutschland gesetzliche Rahmenbedingungen geschaffen würden, die bei Bedarf Aktivitäten gegen Lieferengpässe erlauben – insbesondere in folgenden drei Bereichen:

- » Im Bedarfsfall sollte ein **Exportverbot** für ein Medikament, dessen Verknappung zu einem Versorgungsengpass führen könnte, ausgesprochen werden können.
- » Weiters sollte es erlaubt sein, bei drohenden Engpässen mittels Ausnahmegenehmigung Arzneimittel zu **importieren** und mit fremdsprachlicher Gebrauchsinformation abzugeben.
- » Ein weiterer Lösungsansatz kann in einer **Arzneimittelreserve** liegen, wobei diese Maßnahme wegen der damit verbundenen Kosten nur eingeschränkt angewandt werden soll.

In Ergänzung von Vorgaben und Sanktionen ist der **Dialog mit den Akteuren** essenziell. Die **Institutionalisierung einer Stakeholder-Gruppe** als Beirat für Lieferengpässe scheint sinnvoll. Allerdings sollten die Aufgaben dieses Beirats – und die Rolle seiner Mitglieder – von Anfang an geklärt sein. Der Beirat kann im Laufe der Zeit zusätzliche Aufgaben zugesprochen bekommen, falls weitere Aktivitäten erforderlich sind. Eine zielgerechte Kommunikation des Beirats mit anderen relevanten Systemakteuren, die dort nicht vertreten sind, sollte von Anfang an institutionalisiert eingeplant werden.

Langfristige Bekämpfung von Engpässen

Wie in dem Kurzgutachten gezeigt, handelt es sich bei Lieferengpässen um ein globales Problem. Neben den oben beschriebenen nationalen, zweifelsohne bedeutenden Lösungsansätzen zur möglichen Vermeidung und Reduktion von Lieferengpässen sowie zum Umgang damit kommt ergänzend eine länderübergreifende und internationale Komponente ins Spiel.

In operativer Hinsicht betrifft dies den **Austausch der Länder über Erfahrungen mit Maßnahmen gegen Lieferengpässe** (Best-Practice-Beispiele und Erfahrungen aus nicht so erfolgreichen Initiativen). Des Weiteren können Schritte in Richtung eines verbesserten **Informationsaustausches über von Lieferengpässen betroffene Medikamente** gesetzt werden (z. B. in Bezug auf die Frage, in welchen anderen Ländern zurzeit kein Lieferengpass für dieses Produkt besteht). In diesem Zusammenhang könnte an einem **europäischen Melderegister** gearbeitet werden, das mit nationalen Daten gespeist wird. Voraussetzung dafür ist allerdings die Vergleichbarkeit der nationalen Meldesysteme, z. B. eine einheitliche Definition des Engpasses und gleiche Eingabepflichtfelder. Auf europäischer Ebene sollten dabei entsprechende Initiativen der Mitgliedstaaten in enger **Abstimmung mit** der zuständigen Taskforce **der Europäischen Arzneimittelbehörde** (vgl. Kapitel 3.3) erfolgen.

Einer Diskussion auf europäischer Ebene bedarf es jedenfalls zum Thema **Parallelhandel**, dessen Auswirkungen in Form einer eingeschränkten Verfügbarkeit von Medikamenten zahlreiche EU-Mitgliedstaaten erfahren haben.

Die **EU-Ratspräsidentschaft Deutschlands** im zweiten Halbjahr 2020 könnte eine Gelegenheit bieten, in der EU gemeinsam Lösungen für die Problematik der Lieferengpässe zu suchen und weiterzuentwickeln.

Letztlich sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass Lieferengpässe in vielen, wenn nicht sogar den meisten Fällen durch Produktionsprobleme, gekoppelt mit Qualitätsproblemen, verursacht werden. In diesem Zusammenhang wird immer wieder der Ruf nach Rückholung der **Produktion** nach Europa laut. Die Diskussion dieser grundsätzlichen Frage – und der damit verbundenen zu schaffenden Anreize und Kosten (auch hinsichtlich einer Sicherung der Produktion durch mehr Standorte und Aspekte des Qualitätsmanagements) – kann nach Einschätzung der Gutachter/-innen nur als strategisch angelegter Dialog der europäischen Partner geführt werden.

7 Referenzen

- Aalto-Setälä, V. (2008): The impact of generic substitution on price competition in Finland. In: The European Journal of Health Economics 9/2:185-191
- Achmea (2019): Lijst met aangewezen preferente geneesmiddelen vanaf 1 januari 2019. Verfügbar unter: <https://www.ozf.nl/consumenten/Vergoedingen/2019/Paginas/Geneesmiddelenbeleid-Achmea.aspx> [Zugriff am 23. Januar 2020]
- Acosta, A., et al. (2019): Medicine Shortages: Gaps Between Countries and Global Perspectives. In: Frontiers in Pharmacology 10/763:1-21
- AG Gesundheit (2019): Positionspapier: Für eine sichere und zuverlässige Versorgung mit Medikamenten – Lieferengpässen nachhaltig vorbeugen
- Agenzia Italiana del Farmaco (2019a): Determina 1399/2019. (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241072/determina_1399-2019.pdf/e5a3a32c-2c4c-afb9-fddd-2415f6a49f6c)
- Agenzia Italiana del Farmaco (2019b): Farmaci carenti. Verfügbar unter: <https://www.aifa.gov.it/en/farmaci-carenti> [Zugriff am 14. Januar 2020]
- Agenzia Italiana del Farmaco (2019c): Nota informativa per i titolari di AIC sulle comunicazioni di carenza e di cessazione della commercializzazione dei medicinali. 5
- Agenzia Italiana del Farmaco (2020): Lista dei farmaci temporaneamente carenti – Aggiornamento del 09/01/2020. Verfügbar unter: <https://www.aifa.gov.it/en/farmaci-carenti> [Zugriff am 13. Januar 2020]
- Altroconsumo (2019): Farmaci introvabili: segnalaci quelli che non trovi in farmacia. Verfügbar unter: <https://www.altroconsumo.it/salute/farmaci/news/farmaci-introvabili> [Zugriff am 13. Januar 2020]
- AOK (2019): Arzneimittelrabattverträge. Verfügbar unter: <https://www.aok-gesundheitspartner.de/bund/arzneimittel/rabatt/index.html> [Zugriff am 23. Januar 2020]
- Associazione Distributori Farmaceutici (2015): La struttura della distribuzione intermedia farmaceutica. Verfügbar unter: <http://www.adfsalute.it/index.php/la-distribuzione-intermedia-3/la-struttura-della-distribuzione-intermedia-farmaceutica> [Zugriff am 10. Januar 2020]
- Blasius, H. (2019): Lieferengpässe: Niederländer legen „eiserne Arzneimittel-Reserve“ an. (<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/11/12/lieferengpaesse-niederlaender-legen-eiserne-arzneimittel-reserve-an>)

- Bochenek, T., et al. (2018): Systemic Measures and Legislative and Organizational Frameworks Aimed at Preventing or Mitigating Drug Shortages in 28 European and Western Asian Countries. In: *Frontiers in Pharmacology* 8/942:1–24
- Bocquet, F., et al. (2017): The new regulatory tools of the 2016 Health Law to fight drug shortages in France. In: *Health Policy* 121/5:471–476
- Bundesamt für wirtschaftliche Landesversorgung (2019): Bericht zur Vorratshaltung 2019. (https://www.bwl.admin.ch/dam/bwl/de/dokumente/themen/pflichtlager/bericht_zur_vorratshaltung.pdf.download.pdf/2019-10-15%20Vorratshaltungsbericht-d.pdf)
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2020): Aktuell offene Lieferengpässe für Humanarzneimittel in Deutschland (ohne Impfstoffe).
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (o. J.): Lieferengpässe für Humanarzneimittel. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Arzneimittelinformation/en/Lieferengpaesse/_functions/Filter suche_Formular.html?queryResultId=null&pageNo=0 [Zugriff am 7. Januar 2020]
- Canada, Health (2017): Drug Shortages in Canada. Verfügbar unter: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-shortages.html> [Zugriff am 8. Januar 2020]
- Contact Point for Cross-Border Health Care (2018): Finnish healthcare system. Verfügbar unter: <https://www.eu-healthcare.fi/health-services-in-finland/finnish-healthcare-system/> [Zugriff am 9. Januar 2020]
- Coöperatie VGZ (2020): Preferentiebeleid. Verfügbar unter: <https://www.cooperatievgz.nl/zorgaanbieders/farmaceutische-zorg/inkoopbeleid/preferentiebeleid> [Zugriff am 23. Januar 2020]
- Costelloe, EM, et al. (2015): An audit of drug shortages in a community pharmacy practice. In: *Irish Journal of Medical Science* 184/2:435–440
- de Metz, J., et al. (2012): Geneesmiddeltekorten. Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik
- De Staat van Volksgezondheid en Zorg (2019): Geneesmiddelentekorten. Verfügbar unter: <https://www.staatvz.nl/kerncijfers/geneesmiddelentekorten> [Zugriff am 14. januar 2020]
- De Weerdt, E, et al. (2015): Causes of drug shortages in the legal pharmaceutical framework. In: *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 71/2:251–258
- Deroma, L., et al. (2012): Did the Temporary Shortage in Supply of Imiglucerase Have Clinical Consequences? Retrospective Observational Study on 34 Italian Gaucher Type I Patients. *JIMD Reports – Case and Research Reports*, 7, hg. v. Brown, G. et al.), Springer, Berlin, Heidelberg

- Deutscher Bundestag (2019): Entwurf eines Gesetzes für einen fairen Kassenwettbewerb in der gesetzlichen Krankenversicherung (Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz – GKV-FKG) (<http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/19/156/1915662.pdf>)
- Deutsches Ärzteblatt (2019): Diskussion um Reform der Rabattverträge. (<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/107760/Diskussion-um-Reform-der-Rabattvertraege>)
- Di Giorgio, D., et al. (2019): Tackling distribution-related shortages of medicines: An Italian case study evaluated in the European Union framework. In: *Medicine Access @ Point of Care*:1–7
- Dranitsaris, G, et al. (2017): Drug tendering: drug supply and shortage implications for the uptake of biosimilars. In: *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 9/573:573–584
- Euro-Informationen (2020): Die größten Krankenkassen: Versicherte 2019. Verfügbar unter: <https://www.krankenkassen.de/krankenkassen-vergleich/statistik/versicherte/aktuell/> [Zugriff am 23. Januar 2020]
- European Commission (2018): Summary of Responses to the Questionnaire on the Measures implemented in the Member States territories in the context of Article 81 of Directive 2001/83/EC. (https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/ev_20180525_summary_en.pdf)
- European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (2019): The Pharmaceutical Industry in Figures. (<https://www.efpia.eu/media/412931/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2019.pdf>)
- European Medicines Agency (2019): Availability of medicines. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines#medicine-shortages-section> [Zugriff am 7. Januar 2020]
- European Medicines Agency; Heads of Medicines Agencies (2019): Guidance on detection and notification of shortages of medicinal products for Marketing Authorisation Holders (MAHs) in the Union (EEA). (https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-detection-notification-shortages-medicinal-products-marketing-authorisation-holders-mahs_en.pdf)
- European Medicines Agency / Heads of Medicines Agencies (2019): HMA/EMA workshop on availability of authorised medicines. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-multi-stakeholder-workshop-hma/ema-task-force-availability-authorised-medicine_en.pdf)
- Eurostat (2019a): Gross domestic product at market prices. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/tec00001/default/table?lang=en> [Zugriff am 17. Januar 2020]

- Eurostat (2019b): Population on 1 January. Verfügbar unter:
<https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&plugin=1&language=en&pcode=tps00001> [Zugriff am 17. Januar 2020]
- Expertgrupp NLS (2018): Nationella läkemedelsstrategin: Omvärldsanalys inför 2019 Samlade underlag från NLS-aktöre. (https://lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/NLS/Omv%C3%A4rldsanalys%20NLS%202019_inklusive%20kompletteringar.pdf)
- FarmaciaVirtuale.it (2019a): Carenza del farmaco Sinemet, la questione su Striscia la notizia. Verfügbar unter: <https://farmaciavirtuale.it/carenza-del-farmaco-sinemet-la-questione-su-striscia-la-notizia/> [Zugriff am 13. Januar 2020]
- FarmaciaVirtuale.it (2019b): Farmaci mancanti, associazioni consumatori presentano esposto ad autorità. Verfügbar unter: <https://farmaciavirtuale.it/farmaci-mancanti-associazioni-consumatori-presentano-esposto-ad-autorita/> [Zugriff am 13. Januar 2020]
- FarmaciaVirtuale.it (2019c): Gestione carenze, l'Aifa alle industrie: «Obbligo di fornitura entro le 48 ore». Verfügbar unter: <https://farmaciavirtuale.it/gestione-carenze-laifa-alle-industrie-obbligo-di-fornitura-entro-le-48-ore/> [Zugriff am 13. Januar 2020]
- Finlex (2008): Laki lääkkeiden velvoitevarastoinnista. Verfügbar unter:
<http://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2008/20080979> [Zugriff am 9. Januar 2020]
- Finnish Medicine Agency (2015): Changes in the notifying of medicine shortages. Verfügbar unter: <https://www.fimea.fi/web/en/-/changes-in-the-notifying-of-medicine-shortages> [Zugriff am 9. Januar 2020]
- Finnish Medicine Agency (2020a): Mandatory reserve supplies. Verfügbar unter:
https://www.fimea.fi/web/en/supervision/mandatory_reserve_supplies [Zugriff am 9. Januar 2020]
- Finnish Medicine Agency (2020b): Shortages. Verfügbar unter:
https://www.fimea.fi/web/en/databases_and_registers/shortages [Zugriff am 9. Januar 2020]
- Fornaro, A. (o. J.): Carenze o Indisponibilità?
(https://www.utifar.it/uploads/model_5/1_carenze_o_indisponibilita.pdf)
- Gatesman, M.L.; Smith, T.J. (2011): The Shortage of Essential Chemotherapy Drugs in the United States. In: New England Journal of Medicine 365/18:1653–1655
- GKV Spitzenverband (2019): Lieferengpässe bei Arzneimitteln: Ursachen und Handlungsbedarfe aus Sicht des GKV-Spitzenverbandes
- Gray, A.; Manasse Jr, H.R. (2012): Shortages of medicines: a complex global challenge. In: Bulletin of the World Health Organization 90/3:158–158A
- Groupement International de la Répartition Pharmaceutique (o. J.–a): The European Association of Pharmaceutical Full-line Wholesalers (GIRP) response to the DG Competition

- Discussion paper on the application of Article 82 of the Treaty to exclusionary abuses. (<https://ec.europa.eu/competition/antitrust/art82/011.pdf>)
- Groupement International de la Répartition Pharmaceutique (o. J.–b): General & Market Information. Verfügbar unter: <http://girp.eu/country/italy> [Zugriff am 10. Januar 2020]
- Habl, C., et al. (2008): Referenzpreissysteme in Europa. (https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/EB_RPS_31_3_08_5.pdf)
- Health Canada (2015): Drug Product Database: Access the database. Verfügbar unter: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html> [Zugriff am 8. Januar 2020]
- Heiskanen, Kati, et al. (2017): The reasons behind medicine shortages from the perspective of pharmaceutical companies and pharmaceutical wholesalers in Finland. In: PLoS ONE 12/6:
- Heiskanen, Kati, et al. (2015): Medicine shortages – A study of community pharmacies in Finland. In: Health Policy 119/2:232–238
- Huys, I; Simoens, S (2013): European drug shortages: a call for action! In: International Journal of Pharmacy Practice 21/1:1–2
- IMS Health (2015): Best Practice Ansätze bei Arzneimittelengpässen im internationalen Vergleich. (<https://repository.publisso.de/resource/frl:6399598/data>)
- Innerhofer, I. (2019): Mehrere Medikamente in Italien vom Markt genommen. Verfügbar unter: <https://www.unsertirol24.com/2019/09/26/mehrere-medikamente-in-italien-vom-markt-genommen/> [Zugriff am 13. Januar 2020]
- Kanavos, P., et al. (2011): The Pharmaceutical Distribution Chain in the European Union: Structure and Impact on Pharmaceutical Prices. (https://ppri.goeg.at/sites/ppri.goeg.at/files/inline-files/Pharmaceutical%20Distribution%20Chain%20in%20the%20EU_5.pdf)
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (2019): Tekorten in cijfers. Verfügbar unter: <https://farmanco.knmp.nl/tekorten-in-cijfers> [Zugriff am 14. Januar 2020]
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (2020a): Dé website voor alle geneesmiddelentekorten. Verfügbar unter: <https://farmanco.knmp.nl/> [Zugriff am 14. Januar 2020]
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (2020b): Over KNMP Farmanco. Verfügbar unter: <https://farmanco.knmp.nl/over-knmp-farmanco> [Zugriff am 14. Januar 2020]

- Koskinen, H., et al. (2014): The impact of reference pricing and extension of generic substitution on the daily cost of antipsychotic medication in Finland. In: Health economics review 4/1:9
- KPMG Advisory N.V. (2018): The Dutch insurance market 2017. (<https://assets.kpmg/content/dam/kpmg/nl/pdf/2018/sector/verzekeraars/the-dutch-insurance-market-2017.pdf>)
- Kroneman, M., et al. (2016): Netherlands: Health System Review. In: Health Systems in Transition 18/2:1–239
- Läkemedelsverket (2018a): Läkemedelsverkets årsredovisning 2017. (<https://lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/publikationer/Arsredovisning-och-miljoredoavisning/Lakemedelsverkets-arsredovisning-2017.pdf>)
- Läkemedelsverket (2018b): Redovisning av regeringsuppdraget Restnoteringar av läkemedel. (<https://lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/publikationer/Arsredovisning-och-miljoredoavisning/Lakemedelsverkets-arsredovisning-2017.pdf>)
- Läkemedelsverket (2019): Restnoteringar – när läkemedel tillfälligt tar slut. Verfügar unter: <https://lakemedelsverket.se/OVRIGA-SIDOR/Restnoteringar/> [Zugriff am 15. Januar 2020]
- Lamesta, C., et al. (2018): La problematica delle carenze di farmaci in Italia: esempi e modelli di gestione. Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici
- LIF – de forskande läkemedelsföretagen (2019): Restnoterade läkemedel. Verfügar unter: <https://www.lif.se/fragor-vi-arbetar-med/i-fokus/restnoterade-lakemedel/> [Zugriff am 16. Januar 2020]
- McBride, A, et al. (2013): National survey on the effect of oncology drug shortages on cancer care. In: Am J Health Syst Pharm 70/7:609–617
- Menzis (2020): Het preferentiebeleid. Verfügar unter: <https://www.menzis.nl/zorgadvies/medicijnen/preferentiebeleid> [Zugriff am 23. Januar 2020]
- Müller, C. (2019): Arzneimittel-Lieferengpässe in der Tagesschau. Verfügar unter: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/07/29/lieferengpaesse-in-der-tagesschau> [Zugriff am 8. Januar 2020]
- Multi-Stakeholder Steering Committee on Drug Shortages (2017): Multi-Stakeholder Toolkit: A Toolkit for Improved Understanding and Transparency of Drug Shortage Response in Canada. (https://www.drugshortagescanada.ca/files/MSSC_Toolkit_2017.pdf)

- National Health Service (o. J.): NHS Prescription Services. Verfügbar unter: https://contactcentreservices.nhsbsa.nhs.uk/selfnhsukokb/AskUs_PS/en-gb/7794/ncso-and-concessionary-prices/17394/information-on-ncso [Zugriff am 8. Januar 2020]
- National Health Service; Specialist Pharmacy Service (2019): An overview of NHS Procurement of Medicines and Pharmaceutical Products and Services for acute care in the United Kingdom. (<https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/12/Guide-to-medicine-procurement-in-the-UK-updated-September-2018.pdf>)
- Norrestad, F. (2019): Market share of pharmacies in Sweden 2018 Verfügbar unter: <https://www.statista.com/statistics/948729/market-share-of-pharmacies-in-sweden/> [Zugriff am 15. Januar 2020]
- Organisation for Economic Co-operation and Development (2014): Competition Issues in the Distribution of Pharmaceuticals: Contribution from Finland. ([http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=DAF/COMP/GF/WD\(2014\)35&docLanguage=En](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=DAF/COMP/GF/WD(2014)35&docLanguage=En))
- Organisation for Economic Co-operation and Development (2020): Pharmaceutical spending (indicator). Verfügbar unter: <https://data.oecd.org/healthres/pharmaceutical-spending.htm> [Zugriff am 17. Januar 2020]
- Overheid.nl (2020): Geneesmiddelenwet. Verfügbar unter: <https://wetten.overheid.nl/BWBR0021505/2020-01-01#Hoofdstuk4> [Zugriff am 14. Januar 2020]
- Parlamento Italiano (2006): Legge 4 agosto 2006: "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 4 luglio 2006, n. 223, recante disposizioni urgenti per il rilancio economico e sociale, per il contenimento e la razionalizzazione della spesa pubblica, nonche' interventi in materia di entrate e di contrasto all'evasione fiscale". Verfügbar unter: <https://www.camera.it/parlam/leggi/06248l.htm> [Zugriff am 13. Januar 2020]
- Pauwels, K., et al. (2014): Drug shortages in European countries: a trade-off between market attractiveness and cost containment? In: BMC Health Services Research 14/1:1-9
- Pharma Industry Finland (2019): Pharmaceutical market in Finland. (<https://www.pif.fi/media/statistics/pharmaceutical-market-in-finland.pdf,download>)
- Pharmaceutical Group of the European Union (2019): Position Paper on Medicine Shortages. (<https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2019/03/190514E-PGEU-Position-Paper-on-Medicine-Shortages-1.pdf>)
- Pontén, J., et al. (2017): PPRI Pharma Profile Sweden 2017. TLV Dental and Pharmaceutical Benefits Agency
- Postma, D.J., et al. (2018): Drug Shortages From the Perspectives of Authorities and Pharmacy Practice in the Netherlands: An Observational Study. In: Frontiers in Pharmacology 9/1243:1-8

- Repubblica Italiana (2014): DECRETO LEGISLATIVO 19 febbraio 2014, n. 17. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, 1–10
- Repubblica Italiana (2019): LEGGE 25 giugno 2019, n. 60 In: Gazzetta Ufficiale Della Repubblica Italiana:
- Rijksoverheid (2019): Minister Bruins: oplossing voor geneesmiddeltekorten. Verfügbar unter: <https://www.rijksoverheid.nl/actueel/nieuws/2019/11/04/minister-bruins-oplossing-voor-geneesmiddeltekorten> [Zugriff am 14. Januar 2020]
- Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2014): Bedarfsgerechte Versorgung – Perspektiven für ländliche Regionen und ausgewählte Leistungsbereiche, Bonn/Berlin
- Sarnola, K.; Linnolahti, J. (2019): A regulatory perspective on the availability of medicines and medicine shortages in outpatient care: case Finland. In: International Journal of Clinical Pharmacy 41/4:825–830
- Statista Research Department (2019): Distribution of wholesale pharmaceutical sales in Finland in 2016, by channel. Verfügbar unter: <https://www.statista.com/statistics/701952/distribution-of-wholesale-pharmaceutical-sales-in-finland-by-channel/> [Zugriff am 8. Januar 2020]
- Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) (2017): Facts and Figures 2017. (<https://www.sfk.nl/english/facts-and-figures-2017>)
- Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) (2019): Data en feiten 2019: Het jaar 2018 in cijfers
- Sucker-Sket, K. (2019): IKKen: „Pharmaindustrie gefährdet Patientenversorgung“. Verfügbar unter: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/12/05/ikken-pharmaindustrie-gefaehrdet-patientenversorgung> [Zugriff am 20. Januar]
- Sweden.se (2019): Healthcare in Sweden. Verfügbar unter: <https://sweden.se/society/health-care-in-sweden/> [Zugriff am 15. Januar 2020]
- Swissmedic (2019): Sonderbewilligungen. Verfügbar unter: https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/bewilligungen_ze rtifikate/sonderbewilligungen.html [Zugriff am 8. Januar 2020]
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (2018): International price comparison of pharmaceuticals 2017. (https://www.tlv.se/download/18.60fc571b1618606ac975dd4d/1533558140914/international_prisjamforelse_av_lakemedel_2017_rapport_engelska180213.pdf)
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (2019): Product of the month. Verfügbar unter: <https://www.tlv.se/in-english/pharmacy/substituting-medicines-at-the-pharmacy/product-of-the-month.html> [Zugriff am 2. Dezember 2019]

- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (2020): Periodens varor januari 2020. Verfügar unter: <https://www.tlv.se/apotek/utbyte-av-lakemedel-pa-apotek/periodens-varor.html> [Zugriff am 23. Januar 2020]
- Techniker Krankenkasse (2020): Arzneimittel-Rabattverträge (Stand: 01.01.2020). Verfügar unter: <https://www.tk.de/resource/blob/2058850/aff866f488b563b37aa69bdfb1284d6e/rabattvertraege-pzn-liste-gesamt-data.pdf> [Zugriff am 23. Januar 2020]
- The Economist Intelligence Unit (2017): Addressing medicine shortages in Europe: Taking a concerted approach to drive action on economic, manufacturing and regulatory factors. (<http://graphics.eiu.com/upload/topic-pages/medicine-shortages/Addressing-medicine-shortages-in-Europe-EIU.pdf>)
- The World News (2019): Firenze: manca farmaco antitumore, si cerca anche all'estero. Verfügar unter: <https://twnews.it/it-news/firenze-manca-farmaco-antitumore-si-cerca-anche-all-estero> [Zugriff am 13. Januar 2020]
- Therapeutic Goods Administration (2019): Medicine shortages reporting. Verfügar unter: <https://www.tga.gov.au/medicine-shortages-reporting> [Zugriff am 8. Januar 2020]
- Timonen, J., et al. (2013): Generic substitution in Finland: lessons learned during 2003–2008. In: Journal of Pharmaceutical Health Services Research 4/3:165–172
- Tirelli, U., et al. (2012): Oncologic drug shortages also in Italy. In: European Review for Medical and Pharmacological Sciences 16/1:138–139
- U.S. Food & Drug Administration (2013): Strategic Plan for Preventing and Mitigating Drug Shortages (<https://www.fda.gov/media/86907/download>)
- U.S. Food & Drug Administration (2018): Fact Sheet: Drug Products in Shortage in the United States. Verfügar unter: <https://www.fda.gov/regulatory-information/food-and-drug-administration-safety-and-innovation-act-fdasia/fact-sheet-drug-products-shortage-united-states> [Zugriff am 8. Januar 2020]
- U.S. Food & Drug Administration (2019a): Drug Shortages Infographic. Verfügar unter: <https://www.fda.gov/drugs/drug-shortages/drug-shortages-infographic> [Zugriff am 8. Januar 2020]
- U.S. Food & Drug Administration (2019b): Drug Shortages: Root Causes and Potential Solutions. (<https://www.fda.gov/media/131130/download>)
- Vogler, S, et al. (2017): Tendering for off-patent outpatient medicines: lessons learned from experiences in Belgium, Denmark and the Netherlands. In: Journal of Pharmaceutical Health Services Research 8/3:147–158
- Vogler, S., et al. (2018): Medicines Reimbursement policies in Europe. (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/376625/pharmaceutical-reimbursement-eng.pdf?ua=1)

Vogler, S., et al. (2019): PPRI Report 2018–Pharmaceutical pricing and reimbursement policies in 47 PPRI network member countries. WHO Collaborating Centre for Pricing and Reimbursement Policies, Gesundheit Österreich GmbH

Wallström, Sofia (2017): A brief introduction to the Swedish system for pricing and reimbursement of pharmaceutical products. TLV Dental and Pharmaceutical Benefits Agency

Wissenschaftliches Institut der AOK (2019): Pressemitteilung: AOK–Rabattverträge stärken die Arzneimittelversorgung.
(https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/News/Pressemitteilungen/2019/wido_arz_pm_rabattvertraege_1119.pdf)

Working party on drug shortages (2017): Report by the Working Party Drug Shortages

World Health Organisation (2017): Meeting Report: Technical Definitions of Shortages and Stockouts of Medicines and Vaccines.
(https://www.who.int/medicines/areas/access/Meeting_report_October_Shortages.pdf)