



## Lieferengpässe bei Arzneimitteln – Ein globales Problem mit nationalen Folgen

Markus Pock, Christoph Stegner, Thomas Czypionka\*

### Zusammenfassung

Lieferengpässe bei Arzneimitteln nahmen in den letzten Jahren massiv zu. Davon waren auch unverzichtbare Arzneimittel betroffen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen den von den Herstellern gemeldeten Engpässen und den an den Patientenschnittstellen wahrgenommenen Lieferproblemen. Krankenhäuser und Apotheken sehen sich mit einem zunehmenden Mehraufwand für das Engpass-Management konfrontiert. Aufgrund der Multidimensionalität und Globalität der Ursachen existiert keine singuläre Maßnahme zur Prävention von Lieferausfällen auf nationaler Ebene. Die Auswirkungen daraus können im besten Fall nur abgemildert werden wie im Falle von Parallelexporten. Dazu bedarf es einer nationalen behördlichen Managementstelle, bei der die Marktinformationen aller Stakeholder zusammenlaufen – insbesondere der Arzneimittelhersteller, Krankenhäuser und Apotheken – und die gegebenenfalls regulierend eingreift. Aufgrund der Dynamik der Lieferengpässe in Europa ist mehr Engagement seitens der europäischen Kommission und der Europäischen Zulassungsbehörde indiziert.

Zusammenfassung

### Abkürzungsglossar

AM	Arzneimittel	EMA	European Medicines Agency – Europäische Arzneimittel-Agentur
AMBO	Arzneimittelbetriebsordnung (Österreich)	EuGH	Europäischer Gerichtshof
AMG	Arzneimittelgesetz (Österreich)	FAMHP	Federal Agency for Medicines and Health Products (Belgien)
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – Nationale Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten	FDA	Food and Drug Administration (USA)
ARS	Agences régionales de santé – regionale Gesundheitsbehörden (Frankreich)	GMP	Good Manufacturing Practice
ASHP	American Society of Health-System Pharmacists (USA)	KNMP	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie – niederländischer Apothekerverband
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch(es) Klassifikationssystem	MAH	marketing authorisation holder (Zulassungsinhaber)
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (Österreich)	MTI	major therapeutic interest (großes therapeutisches Interesse)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Deutschland)	PEI	Paul-Ehrlich-Institut
BMASGK	Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz (Österreich)	PSO	public service obligations (Bereitungsverpflichtungen)
DTP	direct-to-pharmacy	PZN	Pharmazentralnummer
EK	Europäische Kommission	UUDIS	University of Utah Drug Information Service
		WHO	World Health Organization

### Einleitung

Weltweit nimmt die Nichtlieferfähigkeit von Arzneimitteln (AM) zu. Während OTC-Produkte („over-the-counter“-AM) keine systemtragende Rolle spielen, ist dies bei verschreibungspflichtigen AM anders gelagert. Die Problematik von Lieferengpässen bei unverzichtbaren AM (siehe Fußnote 4) nahm in den letzten Jahren bspw. in den US derart massiv zu, dass der damalige USA-Präsident Barack Obama im Jahr 2011 eine Durchführungsverordnung<sup>1</sup> erließ, die die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA anwies, geeignete Maßnahmen zur Eindämmung von Lieferengpässen zu ergreifen. Trotz Teilerfolgen nehmen Lieferengpässe in den

Einleitung

\* Institut für Höhere Studien; Josefstädter Straße 39, A-1080 Wien, Telefon: +43/1/599 91-127, E-Mail: health@ihs.ac.at  
Wir danken Prof. Kurt Widhalm für seine hilfreichen Anmerkungen.

Frühere Ausgaben von Health System Watch sind im Internet unter [www.ihs.ac.at](http://www.ihs.ac.at) abrufbar.

1 <https://obamawhitehouse.archives.gov/the-press-office/2011/10/31/executive-order-13588-reducing-prescription-drug-shortages>.



USA weiterhin zu.<sup>2</sup> Das Problem von Lieferengpässen bei verschreibungspflichtigen AM tritt in europäischen Ländern ebenfalls auf und ist spätestens seit dem Valsartan-Vorfall 2018 (siehe „Der Valsartan-Skandal“, Seite 16) auch in den österreichischen Medien angekommen.

Seit Jahren warnen internationale und nationale Behörden und Interessenvertretungen vor den nachteiligen Folgen einer AM-Verknappung. Diese bestehen im Fehlen von lebenswichtigen AM, die nicht oder nur durch Zweitlinienmedikamente substituiert werden können, sowie in erhöhten Kosten bei den Aufsichtsbehörden, Krankenversicherungsträgern und Gesundheitsberufen. Vor allem Krankenhaus- und öffentliche Apotheken sehen sich mit einem erhöhten Arbeitsaufwand und Friktionskosten bei der Suche nach Alternativen konfrontiert.

Die Ursachen für AM-Engpässe sind komplex, vielschichtig und produktspezifisch. Dabei sind große länderspezifische Unterschiede in der Dauer und der Intensität von Lieferengpässen zu beobachten. Generell scheint jedoch die Liefersituation instabiler zu werden. In diesem Artikel wollen wir die Ursachen und Auswirkungen von Lieferengpässen bei AM und Lösungsansätze für dieses Problem beleuchten. Die Information zu dieser Übersichtsarbeit stammt aus Primär- und Sekundärliteratur sowie aus inoffiziellen Gesprächen mit Stakeholdern.

## Definition

Wann spricht man von einem Lieferengpass? Derzeit existiert keine international einheitliche Definition von Vertriebs- bzw. Versorgungseinschränkungen bei AM. Nationale Institutionen und Aufsichtsbehörden definieren Engpässe jeweils aus unterschiedlichen Herangehensweisen und den daraus abzuleitenden Maßnahmen. Zur Klassifizierung dienen folgende Dimensionen (adaptiert nach Bochenek et al. 2018, De Weerd et al. 2015, WHO 2017a):

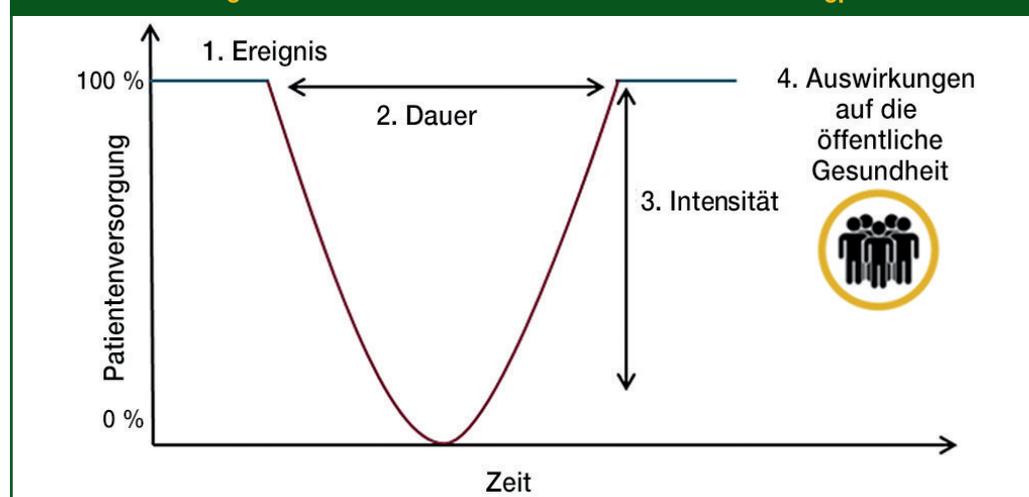
### a) Hersteller- vs. Patientensicht

Ein Lieferengpass aus Herstellersicht führt nicht zwangsläufig zu einer Unterversorgung von Patientinnen/Patienten. Einerseits kann die noch im Umlauf befindliche Ware eine temporäre Verknappung überbrücken, andererseits existieren oft gleichwertige therapeutische Alternativen für die Patientinnen/Patienten. Somit zählt weniger das Faktum einer Vertriebsbeschränkung als vielmehr deren Auswirkung auf die Patientenversorgung. Lieferengpässe verursachen in jedem Fall zusätzlichen Verwaltungsaufwand für Patientinnen/Patienten, Ärztinnen/Ärzte, Apothekerinnen/Apotheker, Logistikerinnen/Logistiker etc. und erhöhen das Risiko für Fehlmedikationen.

### b) Zeitraum, Zeitachse und Intensität des Lieferengpasses

Ob die Vertriebskette Lieferprobleme eines bestimmten AM überbrücken kann, hängt entscheidend von Dauer und Intensität des Lieferengpasses ab. Die in nationalen Herstellerdepots und in der regulären Vertriebskette (pharmazeutischer Großhandel und Apotheken) befindliche Ware deckt in der Regel den nationalen Bedarf von rund zwei Wochen. Bei der Vertriebsvariante „direct-to-pharmacy“ (DTP, siehe Seite 17) variiert die Überbrückungsdauer in Abhängigkeit vom jeweiligen Lagervolumen des nationalen Depots.

Abbildung 1: Intensität und zeitliche Dimensionen bei Lieferengpässen



Quelle: IHS (2019) nach FDA (2018)

<sup>2</sup> Die FDA äußerte sich unlängst zu den Lieferengpässen in den USA drastisch (Traynor 2019): "We don't have a lot of very good answers. And we certainly don't have any solutions, or we would have fixed this problem a long time ago. But it's gone on too long, and the risks have mounted over time, and the persistence has really reached a tipping point. [...] After hearing from providers, hospitals, and pharmacists, we were surprised at the rate at which they were seeing shortages and how much effort and cost goes to dealing with them."





Ein weiterer Nachteil von DTP ist das im Vergleich zum Großhandel eingeschränkte Belieferungsservice an die Apotheken (Bestellzeiten, Lieferintervalle). Besonders in der Ferienzeit und an Wochenenden entstehen dadurch Versorgungsengpässe für Patientinnen/Patienten, die sich bei ungünstiger Konstellation von Feiertagen und Fenstertagen auf mehrere Tage erstrecken.

Die Intensität bzw. das Ausmaß eines Lieferengpasses reicht vom Auslieferungsstopp bis hin zu einer geringfügigen Unterversorgung des Marktes (Abbildung 1).

Für etwaige Engpassmeldungen seitens der Hersteller an die Gesundheitsbehörden im Rahmen eines Meldesystems ist außerdem die Zeitachse relevant, d. h., ob die Lieferprobleme bereits bestehen oder erst zukünftig eintreten könnten.

### c) Verfügbarkeit von alternativen Therapien

Hier ist folgendermaßen zu differenzieren: Bei einem Lieferengpass eines bestimmten generischen AM sind bei Verfügbarkeit alternativer Generika die Auswirkungen auf die Patientenversorgung vernachlässigbar. Existieren mehrere Vertreter innerhalb einer bestimmten ATC<sup>3</sup>-Gruppe ist die Versorgung ebenfalls kaum beeinträchtigt (siehe „Der Valsartan-Skandal“, siehe Seite 16). Im Gegensatz dazu stellen Engpässe bei AM mit therapeutischem Alleinstellungsmerkmal einen erheblichen therapeutischen Eingriff für Patientinnen/Patienten dar, da in diesen Fällen falls vorhanden auf Zweit- und Drittlinien-AM zurückgegriffen werden muss. Zur Eingrenzung des Engpass-Monitorings für diese besonderen AM veröffentlichen viele Länder eine Liste von **unverzichtbaren AM** in Anlehnung an die „Essential Medicines“-Liste der WHO<sup>4</sup>, mit denen die dringlichsten Bedürfnisse einer Bevölkerung zur medizinischen Versorgung befriedigt werden können. Schränkt man die Engpassdefinition auf unverzichtbare AM ein, erleichtert dies den Monitoring-Aufwand, Lieferprobleme anderer AM werden jedoch nicht erfasst (De Weerd et al. 2015).

### d) Geografische Verteilung

Innerhalb der räumlichen Dimension ist zwischen globalen, nationalen und regionalen Lieferengpässen zu unterscheiden.

**Globale** Engpässe treten tendenziell bei hoher Marktkonzentration der Wirkstoffhersteller oder bei unerwarteter Erhöhung der weltweiten Nachfrage auf.

Die Ursachen für **nationale** Engpässe sind mannigfaltig und werden im Kapitel „Ursachen“ diskutiert.

**Regionale** bzw. **punktueller** Engpässe sind in der Regel temporär und auf eine asymmetrische Verteilung innerhalb der Vertriebskette zurückzuführen. Bspw. führt eine **Kontingentierung** (siehe Seite 17) seitens des AM-Herstellers als Schutzmaßnahme gegen Parallelexport zu einem Hortungseffekt bei Apotheken. Dabei werden einerseits Top-Kunden des jeweiligen Großhändlers bevorzugt beliefert, sodass Patientinnen/Patienten von Apotheken mit geringem Umsatzvolumen mit punktuellen Lieferengpässen konfrontiert sind. Andererseits werden Apotheken mit einem überdurchschnittlich hohen Bedarf der kontingentierten Ware tendenziell unterbelieft, da Großhändler und Hersteller nach durchschnittlichen Verteilungsschlüsseln vorgehen, die nicht treffsicher zwischen tatsächlich erhöhtem Patientenbedarf und für den Parallelexport bestimmten AM unterscheiden können.

Eine all diese Aspekte umfassende Definition von Lieferengpässen ist naturgemäß schwierig zu erstellen, vor allem in Hinblick auf den Zweck, daraus eine geeignete Messgröße für Lieferengpässe abzuleiten. Internationale, supranationale und nationale Gesundheitsbehörden haben dazu unterschiedliche Lösungsansätze: Die Definition der amerikanischen Aufsichtsbehörde **FDA** ist allgemein gehalten: *“A drug shortage means a period when the demand or projected demand for the drug within the United States exceeds the supply of the drug.”* Seit 2015 verpflichtet eine FDA-Verordnung<sup>5</sup> die Hersteller, sich anbahnende Lieferengpässe sechs Monate im Voraus zu melden. Mithilfe des Meldesystems konnte die FDA Lieferengpässe aktiv managen und teilweise Versorgungsengpässe vermeiden (FDA 2017).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (**EMA**) verwarf ihre unspezifisch formulierte Definition aus dem Jahr 2014 (De Weerd et al. 2015) und befindet sich derzeit in einem Konsultationsprozess, dessen Zwischenergebnis sich an der FDA-Definition orientiert (EMA 2018): *“A shortage of a medicinal product for human or veterinary use occurs when supply cannot meet demand at a national level.”* Beide Definitionen eignen sich nicht für eine direkte Umsetzung in Messgrößen.

Die World Health Organisation (**WHO**) veröffentlichte zwar noch keine offizielle Definition, schlägt jedoch in einem Projektbericht folgende zweigeteilte Definition vor (WHO 2017a):

*“On the supply side: A shortage occurs when the supply of medicines, health products and vaccines identified as essential by the health system is considered to be insufficient to meet public health and patient needs. This definition refers only to products that have already been approved and marketed, in order to avoid conflicts with research and development agendas.*

*On the demand side: A shortage will occur when demand exceeds supply at any point in the supply chain*

3 Anatomisch-therapeutisch-chemisch(es) Klassifikationssystem)

4 Die WHO-Definition lautet: *“Essential medicines are those that satisfy the priority health care needs of the population. They are intended to be available within the context of functioning health systems at all times in adequate amounts, in the appropriate dosage forms, with assured quality, and at a price the individual and the community can afford”* (WHO 2017b).

5 <https://www.federalregister.gov/documents/2015/07/08/2015-16659/permanent-discontinuance-or-interruption-in-manufacturing-of-certain-drug-or-biological-products>.



and may ultimately create a stockout at the point of appropriate service delivery to the patient if the cause of the shortage cannot be resolved in a timely manner relative to the clinical needs of the patient.”

Die WHO-Definition erscheint für eine Umsetzung in eine Messgröße zu unspezifisch und zu eng, denn es sind nur Versorgungsengpässe von unverzichtbaren AM inkludiert, die nicht rechtzeitig („timely“) oder nicht adäquat („clinical needs“) gelöst werden können.

Das **deutsche** Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) definiert einen Lieferengpass folgendermaßen: „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.“<sup>6</sup> Diese Engpassdefinition ist hinsichtlich räumlicher Verteilung, Zeitachse („voraussichtlich“), Intensität („im üblichen Umfang“) und Versorgungswirksamkeit („nicht angemessen nachgekommen werden kann“) umfassend aber unspezifisch, hingegen hinsichtlich des Zeitraums („über 2 Wochen“) präzise formuliert. Der Vorteil dieser Definition liegt in der Berücksichtigung einer nationalen oder regionalen, jetzigen oder zukünftig drohenden Lieferproblematik aus Hersteller- sowie Patientensicht in Kombination mit einer konkreten Angabe zur zeitlichen Dauer. Der Nachteil liegt in der unspezifischen Formulierung, die Interpretationsspielräume zulässt, ob überhaupt ein Lieferengpass objektiv vorliegt. Zweitens werden durch die Zeitraumdefinition von über zwei Wochen kürzer bestehende Versorgungsengpässe – wie etwa bei der DTP-Logistik oder bei kontingentierter Ware – nicht erfasst.

**Frankreich** wählte einen anderen Zugang und definierte Lieferengpässe allein aus Sicht der Patientenversorgung und des Endpunkts der Lieferkette (Bocquet et al. 2017): „A supply disruption is the inability for a dispensary pharmacy or internal use pharmacy dispensing a drug [without any available therapeutic alternative] to a patient within 72 h or within a shorter time depending on the compatibility problems with the continued treatment of the patient.“ Diese Definition wurde gemeinsam mit Maßnahmen zum Engpass-Management 2012 per Dekret erlassen (Details siehe Kapitel „Maßnahmen“). Die kurze Engpassfrist von maximal drei Tagen erfasst sinnvollerweise auch Lieferprobleme durch DTP und kontingentierte Ware (siehe Seite 17). Zur Umsetzung dieses Ansatzes wären die freiwilligen Datenmeldungen der Hersteller, die nur langfristige Engpässe abdecken, ungeeignet. Aufgrund ihrer Schnittstellenfunktion zu den Patientinnen/Patienten sind daher neben den Herstellern auch die Apotheken in Frankreich zur behördlichen Meldung von Lieferengpässen entsprechend obiger Definition verpflichtet.

Dass grundsätzlich Engpässe aus Patientensicht zu definieren sind, darauf einigten sich die **europäischen Interessenvertretungen** aller Stakeholder innerhalb der Lieferkette (AESGP et al. 2017). In ihrem Positionspapier ist folgende Definition angeführt: „[...] the inability of a community or hospital pharmacy, as a result of factors beyond their control, to supply a medicinal product to a patient within a defined period, for example 72 h.“ AESGP et al. (2017) betonen, dass diese Definition auch Marktsignale erfasst, die nicht unmittelbar oder notwendigerweise zu einer echten Verknappung führen. Für ein Frühwarnsystem und eine Risikoabschätzung von Engpässen sei jedoch diese Datenerhebung notwendig.

In **Österreich** existiert keine offizielle Engpassdefinition. Für die geplante Arzneimittelgesetz(AMG)-Novelle im Jahr 2019 ist jedoch die Einführung von § 21a vorgesehen (BASG 2019), der die Verpflichtung zur Engpassmeldung an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) normiert: „Als Einschränkung der Vertriebsfähigkeit gilt eine über voraussichtlich zwei Wochen hinausgehende Unterbrechung einer Auslieferung im üblichen Umfang oder eine deutlich vermehrte Nachfrage, der nicht angemessen nachgekommen werden kann.“ Damit lehnt sich die zukünftige AMG-Engpassdefinition an die des deutschen BfArM an.

## Kennzahlen für Lieferengpässe

Nationale Datenbanken befinden sich erst im Entstehen bzw. bilden derzeit die tatsächlichen Engpass-Situationen nur ungenügend ab. Ein Engpass-Monitoring anhand geeigneter Kennzahlen für Lieferprobleme ist daher nicht nur in Österreich unterentwickelt, jedoch im Rahmen eines Engpass-Managements dringend indiziert. Eine naheliegende Kennzahl berechnet den Anteil der nicht lieferbaren Arzneispezialitäten<sup>7</sup>. Die Aussagekraft hängt dabei entscheidend von der gewählten Messgröße der Bezugsbasis ab. Eine Defektquote, die nicht zwischen therapeutischen Gruppen unterscheidet, kann die eigentlich relevante Versorgungswirksamkeit aus Sicht der Patientinnen/Patienten nicht darstellen. Ist in einem exemplarischen Beispiel eines von zehn Wirkstoffidenten und damit substituierbaren Generika nicht lieferbar, so beträgt die Defektquote 10 %, der Versorgungsengpass jedoch 0 %. Anders ist die Situation bei folgendem hypothetischen Beispiel gelagert: Von zehn AM auf dem Markt sind neun wirkstoffidenten Generika und eines ist ein nicht lieferbares AM ohne therapeutische Alternative. Hier beträgt die Defektquote ebenfalls 10 %, der Versorgungsengpass beläuft sich hingegen auf 100 % für den betroffenen ATC-Code.

## Evidenz

Die Engpassproblematik auf nationaler, europäischer und internationaler Ebene entwickelte sich in den letzten Jahren sehr dynamisch.

6 [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/\\_functions/Filteruche\\_Formular.html?queryResultId=null&pageNo=0](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/_functions/Filteruche_Formular.html?queryResultId=null&pageNo=0).

7 Arzneispezialitäten sind registrierte AM.

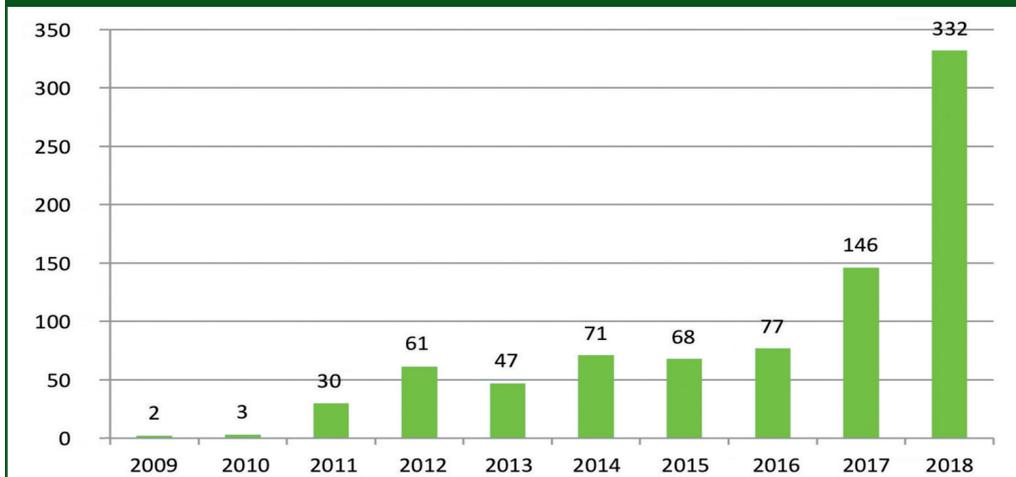
Kennzahlen für Lieferengpässe

Evidenz





**Abbildung 2: Anzahl gemeldeter Vertriebsbeschränkungen in Österreich seit 2009**



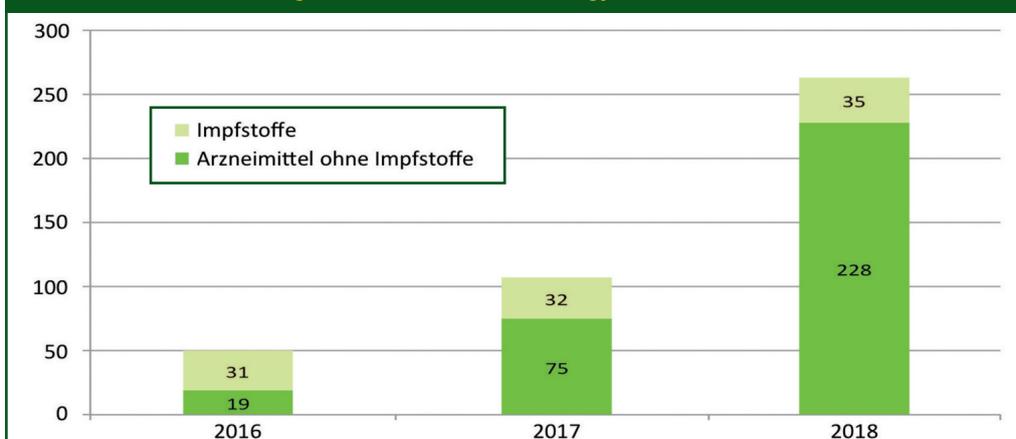
Quelle: IHS (2019) nach BASG (2019)

Die Anzahl gemeldeter Vertriebsbeschränkungen in **Österreich** stieg bis 2018 stark an (Abbildung 2). In nur drei Jahren kam es zu mehr als einer Vervielfachung. Ende Mai 2019 waren laut Onlineverzeichnis<sup>8</sup> des BASG 204 Arzneistoffe nicht oder nur teilweise lieferbar. Die Meldungen setzen sich aus freiwilligen und gemäß AMBO verpflichtenden Meldungen der Hersteller zusammen.<sup>9</sup> Dieses Register für Vertriebsbeschränkungen ist seit Anfang 2018 öffentlich zugänglich. Ein Teil des enormen Anstiegs der Meldungen ist vermutlich auf die behördliche und mediale Bewusstseins-schaffung zurückzuführen. Dennoch deckt sich die dynamische Entwicklung mit der Datenlage bspw. in Deutschland.

In **Deutschland** sind die Engpassmeldungen in den letzten Jahren stark gestiegen, wobei das Wachstum in Deutschland jenes in Österreich noch übersteigt und mehr als einer Verfünffachung in den letzten drei Jahren entspricht (Abbildung 3).

Das BfArM ist für die Veröffentlichung von AM-Lieferengpässen verantwortlich. Ausgenommen davon sind Humanimpfstoffe, bei denen Lieferengpässe vom Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel (Paul-Ehrlich-Institut) überwacht und veröffentlicht werden.<sup>10</sup> Die Meldungen betreffen nur versorgungsrelevante AM und basieren auf einer Selbstverpflichtung der Hersteller. Ein regelmäßiger Jour fixe von Aufsichtsbehörde und Stakeholdern definiert und aktualisiert die Liste der **versorgungsrelevanten AM**<sup>11</sup>. Derzeit umfasst diese Liste rund 600 verschiedene Wirkstoffe (ohne Impfstoffe). Bei mehr als einem Drittel (228, siehe Abbildung 3) wurde im Jahr 2018 ein Engpass gemeldet. Die Datenbank ermöglicht keine Ursachenanalyse der Lieferprobleme.

**Abbildung 3: Anzahl neuer Lieferengpässe in Deutschland**

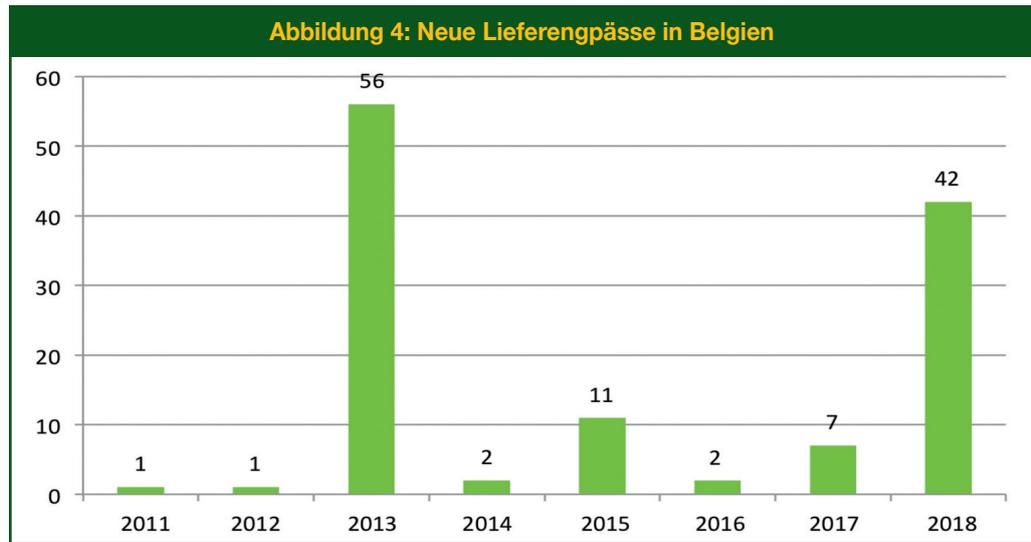


Quelle: IHS (2019) nach Paul-Ehrlich-Institut (2019) und BfArM (2019)

8 <https://www.basg.gv.at/arzneimittel/vertriebsbeschaenkungen-lieferengpaesse/uebersichtsliste-vertriebsbeschaenkungen/>.  
 9 § 34 bzw. § 35 Arzneimittelbetriebsordnung 2009 normiert die verpflichtende Herstellermeldung bei Qualitätsmängeln bzw. Fälschung(sverdacht).  
 10 [https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoff-impfstoffe-fuer-den-menschen/lieferengpaesse/informationen-lieferengpaesse-impfstoffe-node.html;jsessionid=EF4A91E86C0C39BB69A186E77CC87937.1\\_cid354](https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoff-impfstoffe-fuer-den-menschen/lieferengpaesse/informationen-lieferengpaesse-impfstoffe-node.html;jsessionid=EF4A91E86C0C39BB69A186E77CC87937.1_cid354).  
 11 <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/versorgungsrisiko.html>.

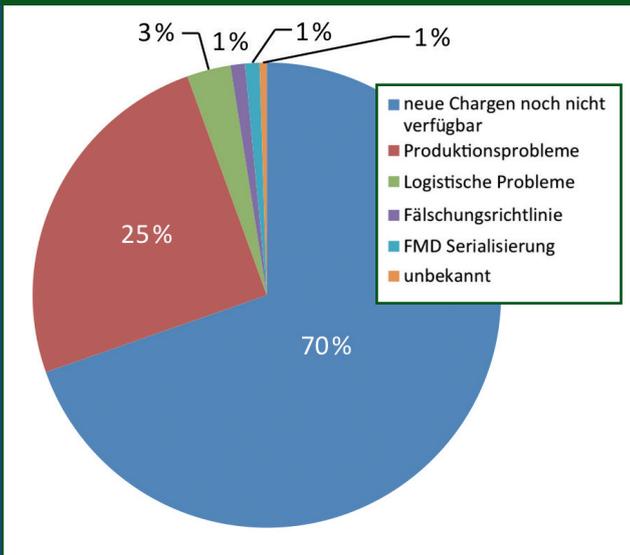


In **Belgien** ist die Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMHP) für die Überwachung und Veröffentlichung von Lieferengpässen verantwortlich. Zulassungsinhaber sind zur Meldung von Lieferengpässen verpflichtet. Allerdings gibt es keine rechtlichen Sanktionsmöglichkeiten. Weitere Stakeholder wie bspw. Ärztinnen/Ärzte, Apothekerinnen/Apotheker und Patientinnen/Patienten können freiwillig Engpässe melden. In solchen Fällen kontaktiert die FAMHP die Zulassungsinhaber für eine Stellungnahme, ob es sich um einen tatsächlichen Lieferengpass oder um ein lokales Distributionsproblem mit einer Dauer von weniger als 14 Tagen handelt (FAMHP 2019a). Zusätzlich zu AM mit Lieferproblemen umfasst die Website auch alle seit 2014 neu zugelassenen Medizinprodukte und äquivalente Informationen für den Veterinärbereich. Analog zu Deutschland und Österreich ist die Anzahl der Engpassmeldungen im Jahr 2018 sprunghaft angestiegen (Abbildung 4).



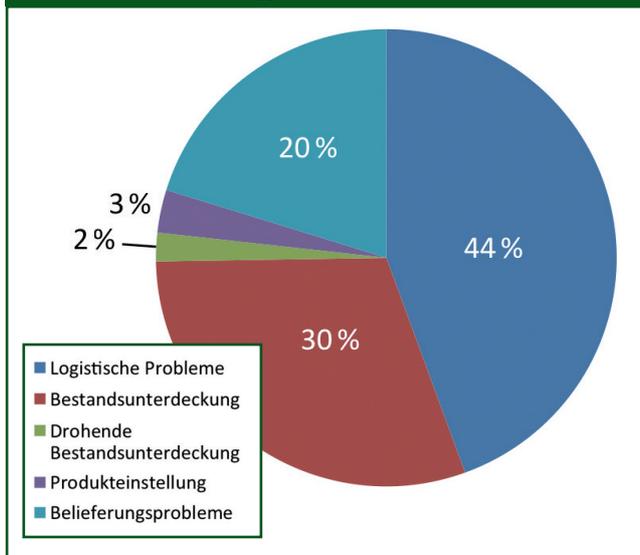
Quelle: IHS (2019) nach FAMHP (2019b)

**Abbildung 5: Ursachen für die 198 aktuellen (April 2019) Lieferengpässe in Belgien**



Quelle: IHS (2019) nach FAMHP (2019b); FMD: Falsified Medicines Directive

**Abbildung 6: Ursachen für die 201 aktuellen (Mai 2019) Lieferengpässe in Frankreich**



Quelle: IHS (2019) nach ANSM (2019a)

Die Datenbank inkludiert Informationen zur Engpassursache. Diese sind für alle 198 aktuellen (Stand April 2019) Lieferengpässe in Abbildung 5 dargestellt. Demnach spielen logistische Schwierigkeiten, Verpackungsprobleme und Verzögerungen durch die Umsetzung der EU-Fälschungsrichtlinie (Falsified Medicines Directive, siehe auch Seite 15, FN 19) nur eine untergeordnete Rolle. Der Großteil der Herstellermeldungen bezieht sich auf die Nichtverfügbarkeit neuer Chargen (70 % der Fälle) und Produktionsprobleme (25 % der Fälle). Die Meldungstexte sind jedoch nicht näher spezifiziert. Es ist denkbar, dass bspw. Probleme bei der Verpackungsserialisierung im Rahmen der Umsetzung der Fälschungsrichtlinie auch in der Kategorie „neue Chargen noch nicht verfügbar“ gemeldet wurden.





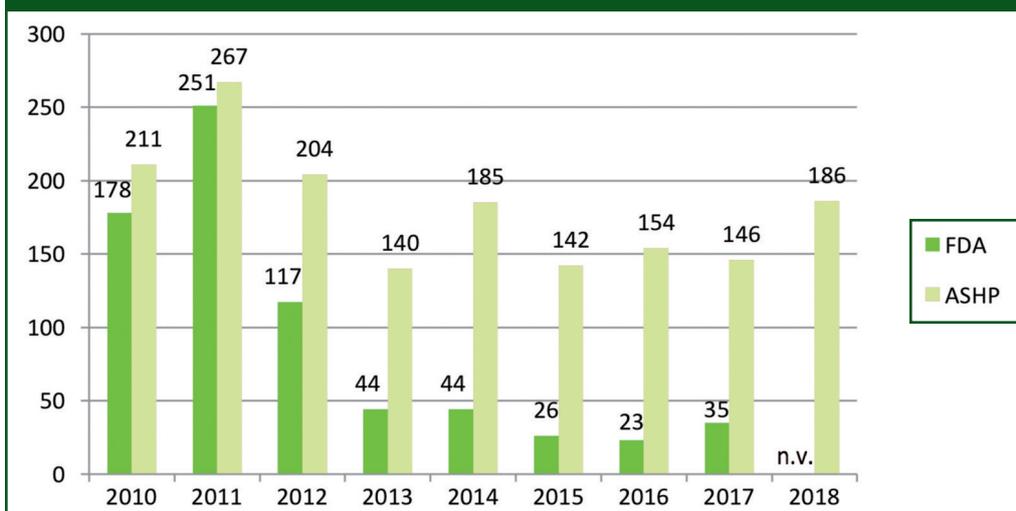
Für **Frankreich** erstellt und veröffentlicht die Nationale Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten (ANSM) eine Liste von AM bzw. ATC-Klassen von großem therapeutischem Interesse („major therapeutic interest“) mit aktuellen oder drohenden Lieferproblemen<sup>12</sup>. AM von großem therapeutischem Interesse sind in Frankreich jene ohne therapeutische Alternative, bei denen eine Unterbrechung der Behandlung das Patientenwohl kurz- oder mittelfristig gefährden könnte (ANSM 2019b). Anders als in Deutschland, Österreich oder Belgien bietet diese Datenbank keine schlüssigen Informationen zu historischen Engpässen, stattdessen werden nur noch aktuell betroffene AM angegeben. Wie das FAMHP für Belgien nennt aber auch die ANSM für Frankreich Gründe für das Entstehen von Lieferengpässen. Diese sind in Abbildung 6 dargestellt und umfassen andere Kategorien als in Belgien. In Frankreich sind vor allem Logistikprobleme (88 Fälle, 44 %), Bestandsunterdeckungen (61 Fälle, 30 %) und allgemeine Belieferungsprobleme (41 Fälle, 20 %) für die aktuell (Mai 2019) 201 Lieferengpässe verantwortlich. Auch hier sind die Ursachen der Engpässe teilweise unspezifisch formuliert.

Auf **EU-Ebene** ist die EMA die zentrale Stelle zur Veröffentlichung EU-weiter Lieferengpässe. Allerdings verzeichnet sie in ihrer Datenbank<sup>13</sup> z. B. für das Jahr 2018 lediglich einen neuen Lieferengpass, der mehrere EU-Länder betraf. Insgesamt finden sich in der Datenbank seit 2013 nur 19 Einträge zu Lieferengpässen – sechs aktuelle und 13 bewältigte Lieferengpässe. Die EMA scheint nur Engpässe von zentral zugelassenen AM mit Qualitätsmängeln zu veröffentlichen. Aus Transparenzgründen wäre hingegen eine zentrale, von der EMA geführte Datenbank mit nationalen Engpassmeldungen sinnvoll. Des Weiteren existiert für die Eskalation eines AM-Engpasses von nationaler auf EU-Ebene aktuell kein standardisierter Kriterienkatalog. Die EMA stellt lediglich Entscheidungshilfen für nationale Behörden zur Verfügung und verweist implizit auf das Subsidiaritätsprinzip (EMA 2013). In Anbetracht des EU-weiten Ausmaßes der Lieferproblematik scheint mehr Engagement seitens der EMA indiziert.

In den **USA** gibt es zwei offizielle Quellen für Lieferengpässe. Einerseits erstellt die FDA offizielle Berichte und Daten<sup>14</sup> anhand der – sofern es sich nicht um Qualitätsmängel handelt – freiwilligen Hersteller-meldungen an die FDA, und andererseits veröffentlicht die ASHP in Kooperation mit UUDIS geprüfte Engpass-meldungen<sup>15</sup> von Herstellern, Patientinnen/Patienten, intra- und extramural tätigen Ärztinnen/Ärzten und Apothekerinnen/Apothekern.<sup>16</sup>

In den USA traten schon in den Jahren 2010 und 2011 erhebliche Liefereinschränkungen auf (siehe Abbildung 7). Die US-Administration reagierte 2011 mit verstärkten Regulatorien (FDA Safety and Innovation Act). Die Dynamik der neu gemeldeten Engpässe verlangsamte sich daraufhin in den folgenden Jahren, blieb jedoch laut ASHP (2019) auf hohem Niveau, während die Neumeldungen laut FDA (2019) stark zurückgingen.

**Abbildung 7: Anzahl der neu gemeldeten Lieferengpässe in den USA, 2010–2017/18**

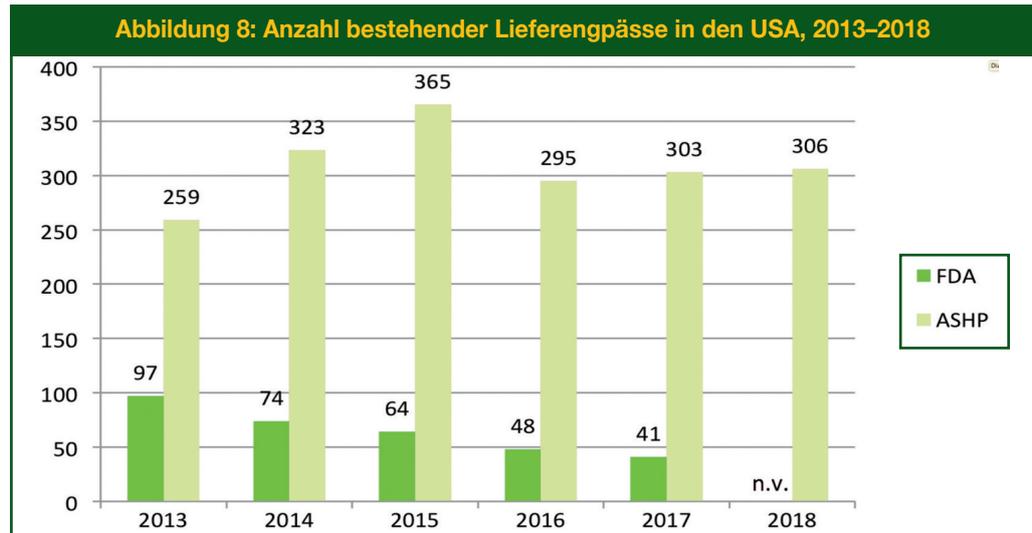


Quelle: IHS (2019) nach ASHP (2019), FDA (2017) und FDA (2019); n.v.: nicht verfügbar

12 <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments>.  
 13 [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/en/informations/ema\\_group\\_types/ema\\_document-supply\\_shortage/field\\_ema\\_shortage\\_status/0/field\\_ema\\_shortage\\_status/1..](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/en/informations/ema_group_types/ema_document-supply_shortage/field_ema_shortage_status/0/field_ema_shortage_status/1..)  
 14 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/default.cfm>. Impfstoffe und Biologika werden auf einer separaten FDA-Webseite veröffentlicht: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/cber-regulated-products-current-shortages>.  
 15 <https://www.ashp.org/Drug-Shortages/>.  
 16 Die Zielgruppe der Datenbank waren ursprünglich vernetzte Ärztinnen/Ärzte und Apothekerinnen/Apotheker in den US-Spitälern. Mittlerweile entwickelte sich diese Datenbank zu einer wichtigen öffentlichen Informationsquelle für Lieferengpässe in den USA. In einer Umfrage unter Apothekenleiterinnen/-leitern bewerteten 353 Teilnehmerinnen/Teilnehmer die FDA- und ASHP-Websites bezüglich Aktualität, Ursache und Dauer des Engpasses sowie vorgeschlagener Alternativen. In allen Kategorien erreicht die ASHP-Website bessere Werte als die der FDA (Kaakeh et al. 2011).

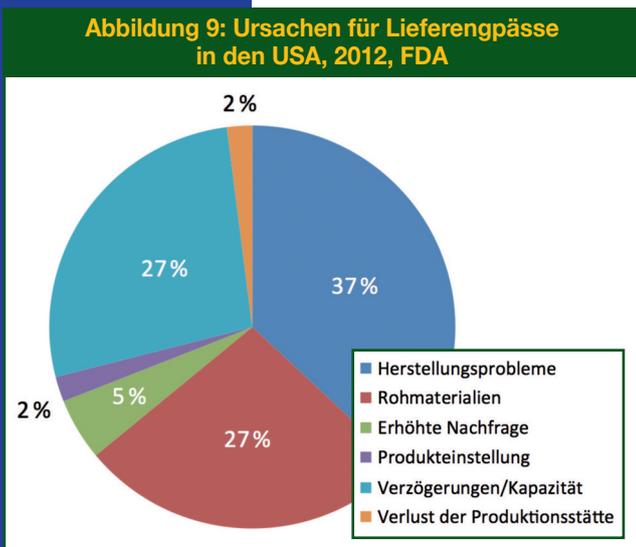


Die Frage, ob diese Lieferengpässe in den darauffolgenden Jahren 2013 bis 2018 großteils behoben werden konnten, beantworten die FDA- und ASHP-Zeitreihen in Abbildung 8 unterschiedlich. Laut FDA ging die Zahl der bestehenden Engpässe insgesamt zurück (Fox et al. 2014). Konträr dazu wurden laut ASHP/ UUDIS in diesem Zeitraum weniger Engpässe beseitigt als neue eingemeldet (GAO 2016). Auffallend ist die quantitative Diskrepanz der beiden Datenquellen: Insgesamt existierten im Jahr 2015 laut ASHP über 350 gemeldete Engpässe (+41 % zu 2013), die FDA zählte hingegen nur knapp 60 (-34 %).

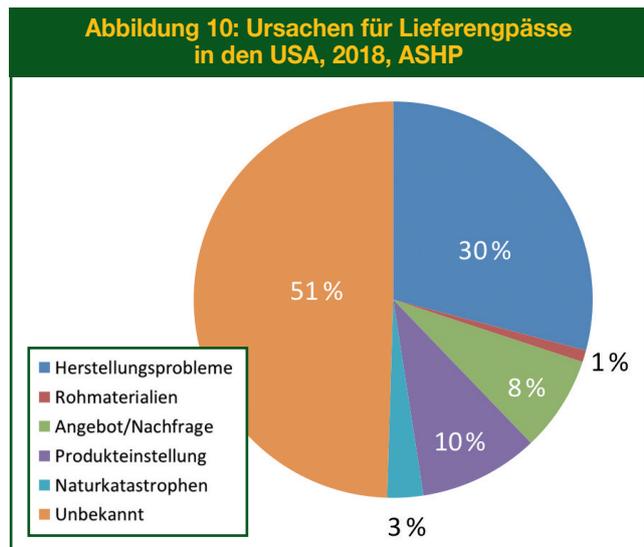


Quelle : IHS (2019) nach ASHP (2019), FDA (2017) und FDA (2019); n.v.: nicht verfügbar

Im Unterschied zur FDA-Datenbank stammen die ASHP-Daten nicht ausschließlich von Herstellermeldungen, sondern großteils direkt von der Versorgungsschnittstelle zu den Patientinnen/Patienten, vor allem in den Spitälern. Dadurch erfasst die ASHP-Datenbank tendenziell mehr Notfall-AM und kurzfristige Engpässe. Chen et al. (2016) zeigten anhand der UUDIS-Datenbank, dass die Neumeldungen zwar ab 2011 sanken, nicht jedoch die bestehenden Engpässe für Notfall-AM. Dementsprechend differieren die Schnittmenge und das abgebildete Ausmaß der Lieferengpässe zwischen FDA und ASHP.



Quelle: FDA (2019)



Quelle: ASHP (2019)

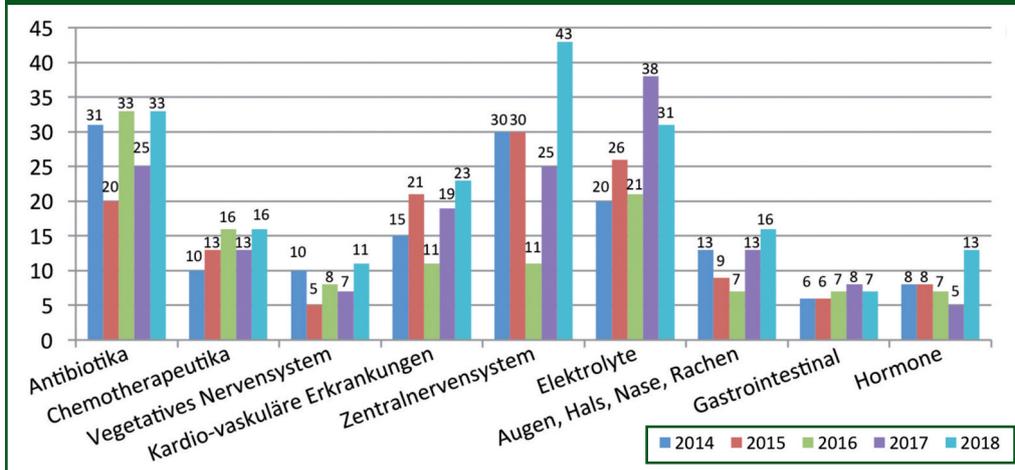
Auch bei der Ursachenanalyse zeigen die beiden Datenquellen Unterschiede (Abbildung 9 und Abbildung 10). Bei den Herstellermeldungen an die FDA, die verpflichtend eine Ursachenangabe vorsieht, dominierten im Jahr 2012 Produktionsprobleme, Rohstoff- und Kapazitätsengpässe. Im Unterschied dazu erfolgt die Hälfte der ASHP-Meldungen 2018 ohne Angabe einer Ursache (Abbildung 10), gefolgt von Produktionsproblemen (30 %) und Produkteinstellungen (10 %).

Schlüsselt man die ASHP-Lieferengpässe nach groben therapeutischen Gruppen auf (ASHP 2019), so zeigt sich, dass vor allem bei Antibiotika, Chemotherapeutika, AM gegen kardiovaskuläre Erkrankungen, zentral wirkenden AM (Narkotika etc.) sowie Elektrolyt- und Ernährungslösungen in den USA seit 2014 Liefer-schwierigkeiten auftreten (Abbildung 11). Während bei den Chemotherapeutika und den Elektrolyt- bzw.



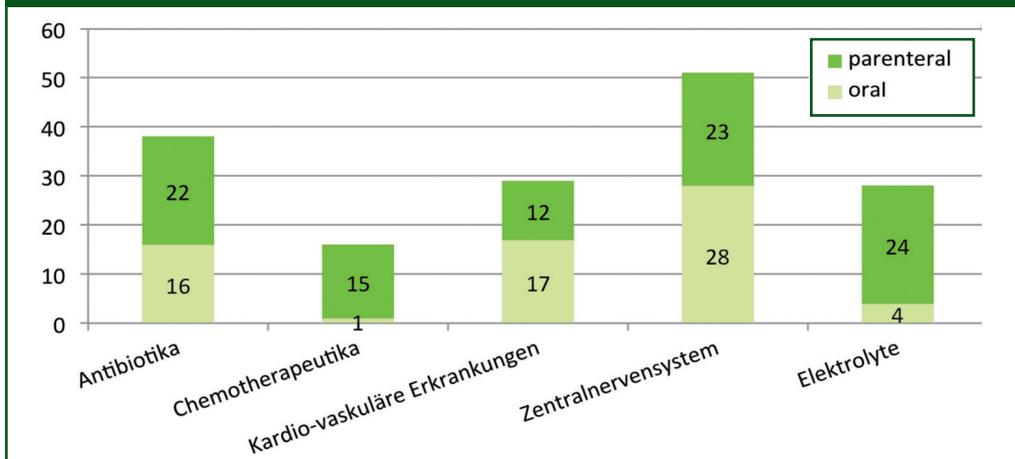


Abbildung 11: Lieferengpässe in den USA nach therapeutischen Gruppen



Quelle: IHS (2019) nach ASHP (2019)

Abbildung 12: Lieferengpässe in den USA nach therapeutischen Gruppen und Applikationsform



Quelle: IHS (2019) nach ASHP (2019)

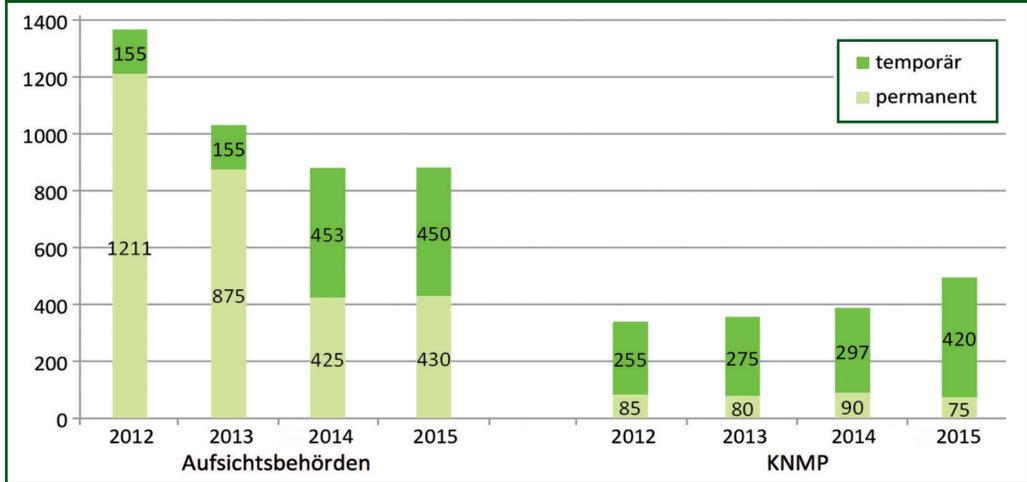
Ernährungslösungen vor allem die Parenteralia den Spitätern Sorgen bereiten, sind bei den anderen therapeutischen Gruppen die oralen Applikationsformen ebenso von Lieferengpässen betroffen (Abbildung 12). In den **Niederlanden** existieren ebenfalls zwei öffentlich zugängliche Datenquellen zu Engpässen: Die Zulassungsinhaber müssen sowohl eingetretene als auch voraussichtliche Lieferengpässe den niederländischen Aufsichtsbehörden (Dutch Medicines Evaluation Board und Dutch Health and Youth Care Inspectorate) melden. Die zweite Datenquelle wird vom niederländischen Apothekerverband KNMP anhand freiwilliger Meldungen von intra- und extramuralen Apothekerinnen/Apothekern, jedoch erst nach Bestätigung durch den jeweiligen Hersteller, veröffentlicht.

In einer rezenten Analyse verglichen Postma et al. (2018) die Schnittmenge der beiden Datenquellen in den Jahren 2012 bis 2015. Dazu selektierten die Autorinnen und Autoren eine Teilmenge aus allen Meldungen, indem sie zwischen permanenten (aufgrund Produkteinstellung) und temporären (potenziellen und eingetretenen) Lieferunterbrechungen unterschieden. Die Autorinnen und Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass die permanenten Engpässe deutlich sanken, die temporären jedoch gleichzeitig stark zunahm (Abbildung 13). Die hohe Zahl der Meldungen beruht auf der behördlichen Engpassdefinition, die potenzielle bzw. voraussichtliche Lieferengpässe inkludiert.

Über den gesamten Beobachtungszeitraum beläuft sich die Zahl der potenziellen Engpässe auf 5.731, wobei 4.154 auf die offiziellen Behörden und die restlichen 1.577 auf die KNMP entfallen. Auf behördlicher Seite sank insgesamt die Anzahl der Signale von 1.366 im Jahr 2012 auf 880 im Jahr 2015. Die Anzahl und der Anteil der temporären Engpässe stieg im gleichen Zeitraum allerdings stark an (von 150 auf 450 bzw. von 11 % auf 51 %). Nach den Daten der KNMP stiegen insgesamt die Anzahl der Signale von 340 auf 495, wobei sich die Zahl der temporären Lieferengpässe von 255 auf 420 vergrößerte (Abbildung 13). Im Unterschied zur behördlichen Datenbank dominieren hier die Meldungen über temporäre Lieferengpässe (2015: 85 %).



Abbildung 13: Engpässe in den Niederlanden, 2012-2015



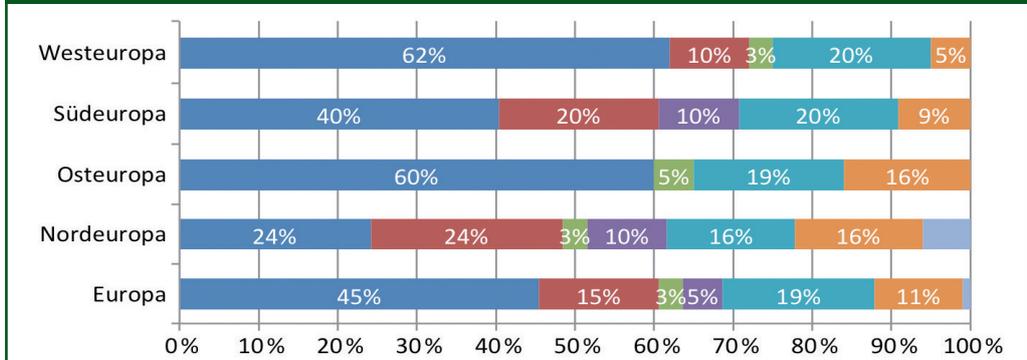
Quelle: IHS (2019) nach Postma et al. (2018); Anmerkung: Zahlen ungefähr

Der hohe Anteil der behördlichen Meldungen über permanente Engpässe (2015: 49 %) stammt von registrierten, jedoch nicht in den Verkehr gebrachten AM, die in der Apothekenpraxis und somit in der KNMP-Quelle keine Rolle spielen.

Die Schnittmenge der beiden Datenquellen ist denkbar gering. Nur 438 bzw. 8 % der 5.731 Fälle waren sowohl in den offiziellen als auch in den KNMP-Daten zu finden. Ein Vergleich der Veröffentlichungszeitpunkte dieser Schnittmengenmeldungen ergab, dass die Aufsichtsbehörde tendenziell später veröffentlicht. Bei den Meldungen über permanente Engpässe betrug die mediane Differenz 180 Tage. Postma et al. (2018) schließen: "No single source can give a complete picture. Moreover, the finding that authorities were informed later than pharmacy practice, raises concerns in terms of opportunities for authorities to assist practice to sort out solutions for drug shortages."

In einer **europaweiten** Umfrage unter Krankenhausapotheken fragten Pauwels et al. (2015) im Jahr 2013 u. a. nach Ursache der Lieferengpässe sowie der Kategorie des betroffenen AM. Im EU-Schnitt war knapp die Hälfte aller Engpässe in der Kategorie der lebenserhaltenden AM (bspw. Zytostatika, Notfall-AM) zu finden (Abbildung 14). Besonders betroffen waren West- (62 %) und Osteuropa (60 %). An nächster Stelle befinden sich AM zur Behandlung von Akuterkrankungen (bspw. Antibiotika) mit ca. 20 % im EU-Schnitt. Impfstoffe oder AM zur Verbesserung der Lebensqualität (wie bspw. Analgetika) spielen laut Umfrage bei der Lieferproblematik nur eine untergeordnete Rolle.

Abbildung 14: Lieferengpässe bei Arzneimitteln in Europa nach Kategorien laut Krankenhausapotheken (n = 128)



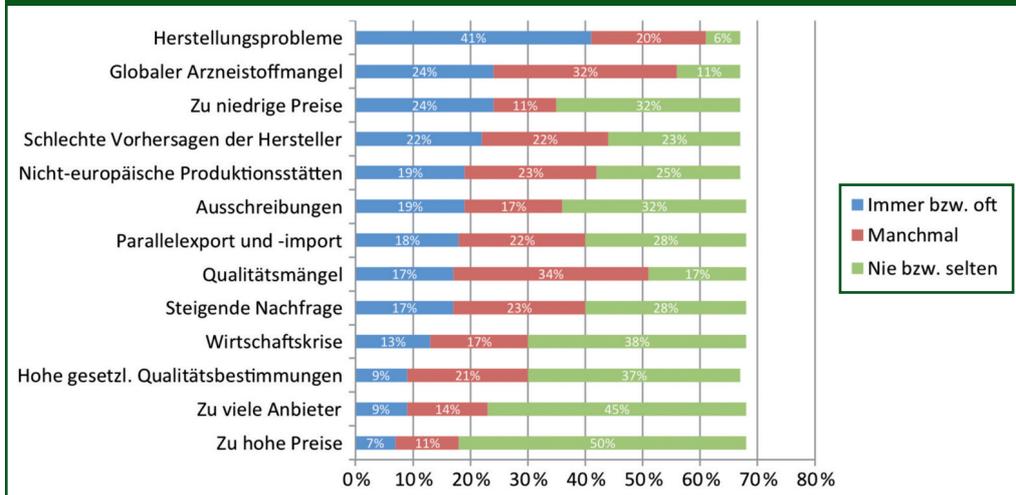
Quelle: IHS (2019) nach Pauwels et al. (2015)

Abbildung 15 gibt einen Überblick über die Ursachen für Lieferengpässe in europäischen Spitälern. Der Umfrage zufolge sind Herstellungsprobleme die mit relativ großem Abstand wichtigste Ursache. Dahinter folgen Qualitäts- und globale Rohstoffmängel. Mit etwas Abstand dahinter befinden sich gleich mehrere Ursachen





**Abbildung 15: Ursachen für Lieferengpässe in Europa laut Krankenhausapotheken (Rest auf 100 %: keine Antwort)**



Quelle: IHS (2019) nach Pauwels et al. (2015)

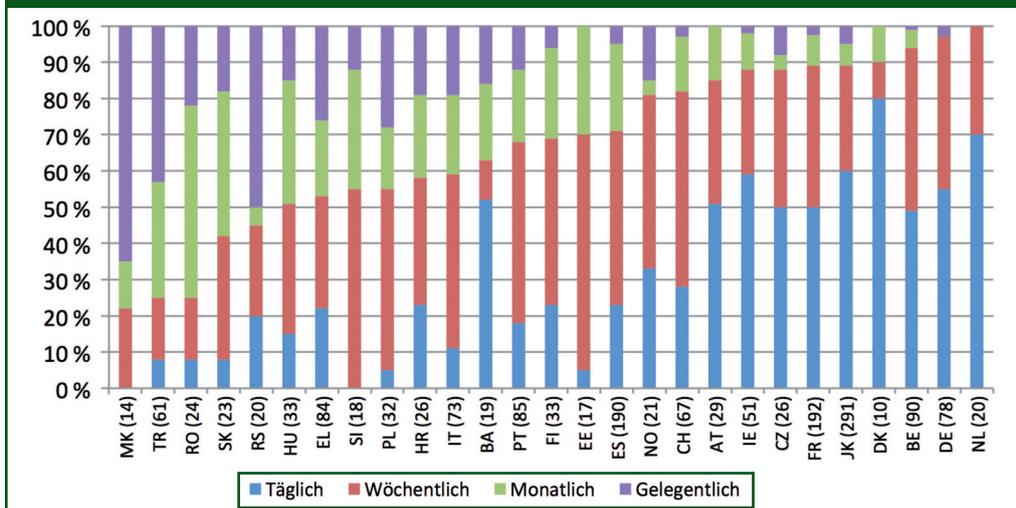
auf ungefähr gleichem Niveau: unzureichende Bedarfsvorhersagen der Hersteller, Parallelhandel, steigende Nachfrage und nichteuropäische Produktionsstätten.

Eine weitere europaweite Umfrage (EAHP 2018) mit insgesamt 1.666 Antworten aus 38 Ländern ist die von der European Association of Hospital Pharmacists durchgeführte Medicines Shortage Survey 2018. Befragt wurden Krankenhausapotheken nach der Engpass-Situation in ihren Ländern.

Demnach kommt es in Österreich laut 85 % der Befragten täglich oder wöchentlich zu Engpässen. Die restlichen 15 % der Spitalsapotheken geben an, dass Engpässe im monatlichen Rhythmus auftreten. Damit befindet sich Österreich europaweit betrachtet im oberen Mittelfeld (Abbildung 16). Schlechtere Werte haben etwa die Niederlande oder Schweden, bei denen es in allen befragten Apotheken täglich oder wöchentlich zu Engpässen kommt. Bessere Resultate erzielen tendenziell Länder aus Süd- und Osteuropa, wie z. B. die Türkei, Rumänien und Lettland. Bei diesen Ländern sind Engpässe „nur“ zu 25 % ein tägliches oder wöchentliches Problem.

Am häufigsten von Lieferengpässen betroffen sind antimikrobielle Substanzen. Hier hat sich die Häufigkeit der Engpässe 2018 im Vergleich mit 2014 von rund 55 % auf knapp unter 80 % gesteigert. Auch bei präventiven, anästhetischen, kardiovaskulären, hämatologischen, gastrointestinalen, lokaltherapeutischen und urologischen AM erhöhte sich die Häufigkeit der Lieferengpässe. Einen besonders starken Anstieg verzeichnen präventive AM, die sich von knapp unter 20 % auf knapp über 40 % mehr als verdoppelten. Zu

**Abbildung 16: Antworten der Teilnehmerinnen und Teilnehmer auf die Frage „Wie oft kommt es in Ihrer Spitalsapotheke zu Engpässen?“**

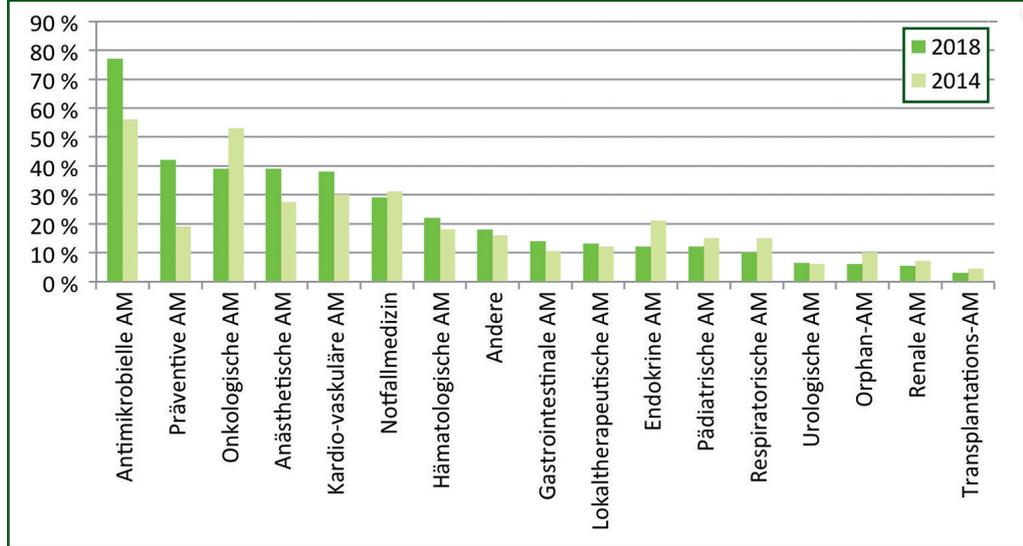


Quelle: IHS (2019) nach EAHP (2018)

Anmerkungen: Länder sind mit den offiziellen Ländercodes abgekürzt; die Zahl in Klammern gibt die Anzahl der Teilnehmerinnen/Teilnehmer aus dem jeweiligen Land an; Länder mit weniger als zehn Teilnehmerinnen/Teilnehmer wurden in der Abbildung nicht berücksichtigt.



**Abbildung 17: Antworten der Teilnehmerinnen und Teilnehmer auf die Frage „In welchen medizinischen Bereichen treten Engpässe am häufigsten auf?“ (Mehrfachantworten möglich)“, Vergleich 2014 zu 2018**

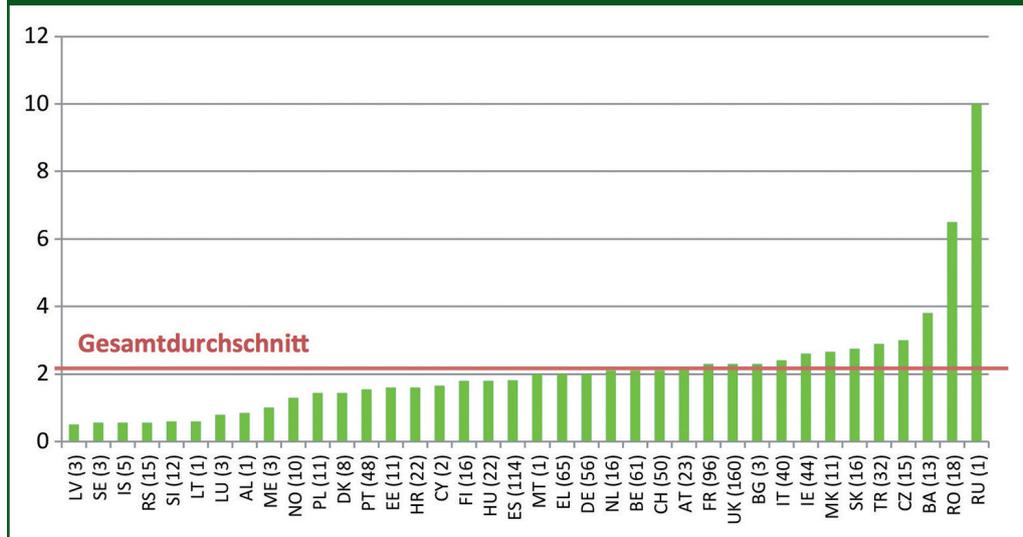


Quelle: IHS (2019) nach EAHP (2018)

größeren Verbesserungen kam es im Vergleich mit 2014 bei onkologischen (Reduktion von 53 % auf 39 %) und endokrinen AM (Reduktion von 21 % auf 12 %) (siehe Abbildung 17).

Die Spannweite der Engpassdauer liegt zwischen 0,5 Monaten (Lettland) und zehn Monaten (Russland). Allerdings ist hier zu beachten, dass in Lettland nur drei Apotheken und in Russland nur eine Apotheke an der Umfrage teilgenommen hat. Die durchschnittliche Dauer liegt bei knapp über zwei Monaten und spiegelt auch die durchschnittliche Dauer von Lieferengpässen in Österreich wider (Abbildung 18).

**Abbildung 18: Antworten der Teilnehmerinnen und Teilnehmer auf die Frage „Wie lange dauert ein typischer Engpass durchschnittlich an?“ (in Monaten)**



Quelle: IHS (2019) nach EAHP (2018)

Anmerkungen: Länder sind mit den offiziellen Ländercodes abgekürzt; die Zahl in Klammern gibt die Anzahl der Teilnehmerinnen/Teilnehmer aus dem jeweiligen Land an.

## Auswirkungen

Lieferengpässe bei AM ohne gleichwertige therapeutische Alternative haben direkte Folgen für die Patientinnen und Patienten. Diese reichen von einer verzögerten Therapieeinleitung bis hin zum Abbruch bzw. Wegfall der medikamentösen Therapie. Alternative AM können weniger effektiv wirken oder eine erhöhte Neben- bzw. Wechselwirkungsrate aufweisen. Außerdem erhöht sich das Risiko für Medikationsfehler. Zusätzlich entstehen im intra- und extramuralen Bereich oft Mehrkosten für alternative Medikationen. Einerseits ist die Er-



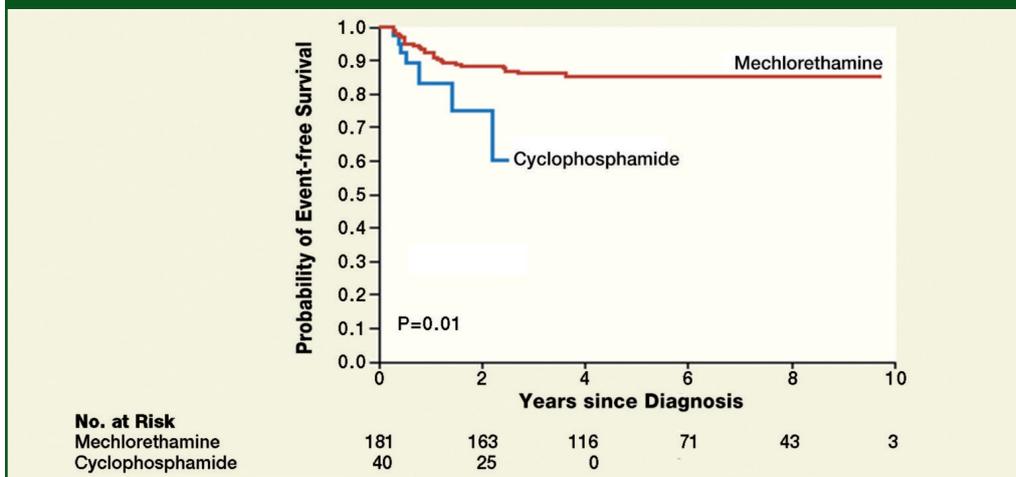


satzmedikation meistens höherpreisig, andererseits entsteht für Ärztinnen/Ärzte, Pharmazeutinnen/Pharmazeuten und medizinisch-technisches Personal ein Mehraufwand bei Logistik und beim Medikationsmanagement.

Die empirische Literatur zum Thema Auswirkungen besteht größtenteils aus Umfragen und geht in der Regel sowohl auf finanzielle als auch auf medizinische Konsequenzen von Lieferengpässen ein. Zusätzlich finden sich in der Literatur Fallstudien zu bestimmten Lieferengpässen, zu Auswirkungen in spezifischen medizinischen Bereichen oder einzelnen Krankenhäusern und allgemein assoziierte Effekte von Engpässen. Dennoch ist die Studienlage und Evidenz zu den Folgen von Engpässen noch unterentwickelt (De Weerd et al. 2015). Bauters et al. (2016) untersuchen die Situation bezüglich Zytostatika im Bereich der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie in einem belgischen Krankenhaus im Zeitraum von 2001 bis 2014. Von den 54 Lieferengpässen, die sich insgesamt über 4.127 Tage erstreckten, waren Methotrexat, Carmustin und Doxorubicin am längsten betroffen. Die Hälfte der Engpässe konnte durch generische Substitution, Import oder Wechsel der Applikationsform gelöst werden. Bei rund 6 % half ein anderes Spital aus, bei rund 17 % musste die Therapie umgestellt werden und bei 13 % wurde triagiert.

Metzger et al. (2012) analysierten die Auswirkungen einer Zweitlinientherapie bei Kindern mit Hodgkin-Lymphom aufgrund eines Lieferengpasses bei der Erstlinienmedikation. Sie vergleichen die Wahrscheinlichkeit des komplikationslosen Überlebens bei 181 Patientinnen/Patienten in fünf verschiedenen Gesundheitseinrichtungen (Pediatric Hodgkin Lymphoma Consortium), die mit Mechlorethamin (Erstlinienregime) behandelt wurden, mit jener von 40 Patientinnen/Patienten, bei denen mit einem Cyclophosphamid-Regime substituiert wurde. Nach zwei Jahren lag diese Wahrscheinlichkeit in der ersten Gruppe bei 88 % und in der zweiten Gruppe bei 77 % (siehe Abbildung 19). Die mit Cyclophosphamid behandelte Kohorte wies signifikant eine um 2,5 % höhere Komplikationsrate auf.

**Abbildung 19: Wahrscheinlichkeit des komplikationslosen Überlebens von Kindern mit Hodgkin-Lymphom**



Quelle: Metzger et al. (2012)

Becker et al. (2013) messen ebenfalls die Auswirkungen von durch Lieferengpässe veranlassten alternativen Therapien im onkologischen Bereich in einem Universitätskrankenhaus in New York City. Von den 235 behandelten Patientinnen/Patienten im Zeitraum August bis September 2011 war in 23 Fällen eine alternative Therapie aufgrund von Engpässen notwendig. Frauen waren davon besonders stark betroffen (20 Fälle). Im Großteil der Fälle (17 Fälle) wurde Paclitaxel durch das rund 18-mal so teure Docetaxel ersetzt. In einer Umfrage gaben die behandelnden Ärztinnen/Ärzte an, dass die Wirksamkeit der Ersatzmedikation in ca. 70 % der Fälle äquivalent und in ca. 30 % der Fälle schlechter ausfiel.

In einer an US-Apothekerinnen/Apotheker gerichteten Umfrage von McBride et al. (2013) geben 226 der 243 Befragten an, dass aus Lieferengpässen im Zeitraum von 2011 bis 2012 entweder Verzögerungen oder Veränderungen in der onkologischen Therapie resultierten. 15 Apothekerinnen/Apotheker berichten von Medikationsfehlern, 39 von Beinahe-Medikationsfehlern und 40 von negativen Auswirkungen auf die Patientinnen/Patienten. 34 % der Umfrageteilnehmerinnen und -teilnehmer schätzen den Managementaufwand für onkologische Lieferengpässe auf ca. 20 Stunden pro Woche. 28 % mussten die entsprechenden AM am Graumarkt zukaufen und rund die Hälfte davon zahlten einen Aufschlag von zumindest 100 %.

Kaakeh et al. (2011) befragen Leiterinnen/Leiter von Apotheken zu Auswirkungen von Lieferengpässen im Kalenderjahr 2010. Von den 353 Teilnehmerinnen und Teilnehmern stimmen zumindest 50 % folgenden Sachverhalten bezüglich der Effekte von Lieferengpässen zu: höhere Arbeitslast (97 %), höhere Kosten (93 %), emotionale Reibungsverluste durch erhöhte Frustration der Patientinnen/Patienten (82 %), veränderte Therapien (80 %), Gefährdung der Versorgungssicherheit (55 %). Nur 1 % gab an, von den jüngsten 30 Lieferengpässen nicht betroffen gewesen zu sein. Vorgeschlagene Strategien zum Management von Lieferengpässen



inkludieren ein fokussiertes Tracking des Inventars, das Verändern von Verteilungspraktiken, die Rationierung noch verfügbarer Vorräte und die Identifikation und Implementierung alternativer Therapien. Ausgehend von den in der Umfrage detailliert angeführten Personalkosten schätzen Kaakeh et al. den jährlichen Aufwand für das Engpass-Management auf 216 Mio. Dollar für die gesamte USA. Passt man diese Zahl nach dem Employment Cost Index an die Inflation an, ergeben sich für das Jahr 2018 Kosten von knapp 260 Mio. Dollar. Claus et al. (2015) schätzen die von Lieferengpässen verursachten Kosten in den Spitalsapotheken des Gender Universitätskrankenhauses im Jahr 2013 auf rund 117.000 Euro.

Pauwels et al. (2015) untersuchten neben den Ursachen auch die Auswirkungen von Lieferengpässen. 45 % der 161 Befragten gaben an, dass Lieferengpässe nie oder fast nie Mehrkosten für Patientinnen/Patienten generierten. Allerdings stellen zwischen 50 % und 60 % fest, dass Lieferengpässe manchmal oder öfter zu einem Kostenanstieg bei den Personalkosten in den Spitälern und bei der Beschaffung von Therapiealternativen führten. Der Zeitaufwand für das Engpass-Management der Krankenhausapotheken wird auf knapp 13 Stunden pro Woche geschätzt. 59 % der Befragten empfinden das Engpass-Management als moderaten bzw. starken Stressfaktor. Hinsichtlich der medizinischen Folgen für Patientinnen/Patienten ergab die Befragung von Pauwels et al. folgendes Bild: Rationierung des Medikaments (23 % immer bis oft, 22 % manchmal), Medikationsfehler (2 % immer bis oft, 36 % manchmal), suboptimale Alternativmedikation (7 % immer bis oft, 43 % manchmal), äquivalente Alternativmedikation (46 % immer bis oft, 15 % manchmal), Therapieverzögerung (9 % immer bis oft, 25 % manchmal).

In einer weiteren Umfrage unter Direktorinnen/Direktoren von US-Apotheken dokumentieren McLaughlin et al. (2013) die Häufigkeit medizinischer Komplikationen, die im Zusammenhang mit Lieferengpässen stehen. Von 174 Teilnehmerinnen und Teilnehmern identifizieren ca. 40 % ein bis fünf, ca. 10 % sechs bis zehn und ca. 7 % über zehn solcher Vorfälle wie Fehldosierung und Fehlmedikation. In zwei Fällen kam es durch einen Medikationsfehler zu Todesfällen und in drei weiteren Fällen zu dauerhafter physischer Beeinträchtigung. Weitere Folgen von Engpässen, die von den 171 Antworten mit einer Rate von mindestens 10 % erwähnt wurden, sind: Verwendung von alternativen AM (85 %), Therapieverzögerung (71 %), erhöhte Überwachung (49 %), suboptimale Behandlung (49 %), längere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (33 %), erfolglose Behandlung (16 %), Transfer von Patientinnen/Patienten in eine andere Einrichtung (12 %).

O'Donnell und Vogenberg (2013) heben das erhöhte Risiko von Medikationsfehlern im Zusammenhang mit Lieferengpässen hervor und berichten von einer extremen Überdosierung mit Todesfolge. Hintergrund dafür war der Lieferstopp des Narkotikums Propofol und die Verabreichung der Alternative Methohexital in höherer als üblicher Konzentration.

In der aktuellen europaweiten Umfrage EAHF (2018) wurden Krankenhausapothekerinnen/-apotheker zusätzlich zur Evidenz (siehe vorheriges Kapitel) auch nach den negativen Auswirkungen von Engpässen auf Patientinnen/Patienten befragt. In fast allen Ländern sah mehr als die Hälfte der Befragten negative Auswirkungen: In Österreich waren es 70 %, in Deutschland knapp 80 % und in Belgien, Dänemark, Frankreich, UK, der Slowakei und anderen Ländern sogar über 80 %. Als relevante negative Folgen für die Patientinnen/Patienten wurden angeführt: Therapieverzögerung (59 %), Therapieabbruch (31 %), Medikationsfehler (25 %), suboptimale Behandlung (25 %), längere Aufenthaltsdauer (20 %), erfolglose Behandlung (10 %). Hinsichtlich des Zeitaufwands gaben 42 % der Befragten (in Österreich 50 %) an, mehr als fünf Stunden pro Woche für das Engpass-Management aufwenden zu müssen. Dies stellt gegenüber der Befragung aus 2013 eine signifikante Zunahme dar (42 % vs. 33 %). Was die budgetären Auswirkungen von Engpässen betrifft, wurde vor allem auf die Mehrkosten für Spitäler durch die Alternativmedikation hingewiesen. Immerhin konnten 69 % der Krankenhausapotheken in den meisten Fällen ein Ersatz-AM beschaffen.

## Ursachen

### Ursachen

Die Ursachen für das globale Phänomen der Nichtlieferfähigkeit von AM sind multidimensional und vielschichtig. Oft ist nicht nur ein singulärer Grund Auslöser eines AM-Engpasses, sondern mehrere Ursachen beeinflussen synergistisch die Marktverfügbarkeit eines bestimmten AM.<sup>17</sup>

Im Folgenden gehen wir auf die einzelnen Ursachen ein, die sich in **Angebots-** und **Nachfragefaktoren** unterscheiden, die einen Lieferengpass verursachen oder zumindest begünstigen.

#### A) Angebotsseitig:

##### Produktionsprobleme:

Die Hauptgründe für Lieferengpässe sind Probleme im Umfeld des Herstellungsprozesses: Qualitätsmängel von Wirk- und Hilfsstoffen, GMP-Probleme, Kapazitätsengpässe, Anlagendefekte durch bspw. Naturkatastrophen, Rohstoffverknappung und Belieferungsverzögerungen. Einer Schätzung zufolge waren 36 % aller gemeldeten Lieferengpässe in den USA im Jahr 2012 auf direkte **Herstellungsprobleme** zurückzuführen und nur 4 % auf eine Rohstoffverknappung (FIP 2013).

Die Herstellung von Impfstoffen ist besonders aufwendig. 77 % der Lieferengpässe von Parenteralia wurden durch Qualitätsmängel, GMP-Probleme, Produktionsverzögerungen und Kapazitätsengpässe verursacht (FIP

<sup>17</sup> Exemplarisch dafür steht die öffentliche Mitteilung von Mylan Österreich GmbH Ende Juni 2019 an alle österreichischen Apotheken, in der das weltweit tätige Pharmaunternehmen den EU-weiten Auslieferungsstopp von Kreon® 40.000 aufgrund einer globalen Nachfragesteigerung und einer Rohstoffverknappung ankündigt: „[...] darüber informieren, dass dieser anhaltende Mangel [...] veranlasst hat, die Produktion von Kreon 40.000 europaweit einzustellen.“





2013). Aufgrund der speziellen Technologie konzentriert sich die weltweite Produktion auf wenige Hersteller. Die Herstellung eines Kombinationsimpfstoffs dauert etwa zwölf bis 24 Monate. Treten Probleme bei der Vermehrung der erforderlichen Erreger auf, so führt dies zu Lieferverzögerungen, die durch andere Produzenten nicht kompensiert werden können.

Speziell bei den saisonalen Influenzaimpfstoffen ist eine Vorratshaltung oder Nachproduktion ökonomisch nicht sinnvoll. Nach Veröffentlichung der Prognose hinsichtlich der Antigen-Zusammensetzung der diesjährigen humanen Influenzaviren durch die WHO müssen die Produzenten innerhalb weniger Monate den Impfstoff herstellen, prüfen, registrieren und spätestens im Herbst desselben Jahres ausliefern. Das Produktionsverfahren ist zeitaufwendig und deshalb wenig flexibel bei veränderten saisonalen Virenstämmen. Zusätzlich können Probleme bei der Vermehrung mancher Virenstämmen auftreten,<sup>18</sup> sodass die Hersteller die geplanten Mengen nicht termingerecht liefern können. Des Weiteren sehen sich die Produzenten mit einer schlecht prognostizierbaren, weil variablen Nachfrage konfrontiert, die von der saisonalen Virenaktivität, der Prognosegüte der Antigen-Zusammensetzung, der medialen Berichterstattung sowie vom Preis- und Mengengerüst der Mitbewerber abhängt.

### **Komplexe Anforderungen an Herstellung, Logistik und Vertrieb**

Dem Inverkehrbringen eines AM gehen folgende Prozesse voraus: Herstellung, Qualitätssicherung, Zusammenführung von Haupt- und Hilfsstoffen sowie Verpackungsmaterial; Herstellung der jeweiligen AM-Form (Tabletten, Kapseln etc.); Verblisterung, Abfüllung und Verpackung; Registrierung; Lagerhaltung; Marketing und Vertrieb; Pharmakovigilanz.

Die Globalisierung und Spezialisierung von Herstellungsprozessen erhöhen die Anforderungen an die geplante und gesteuerte Zusammenführung der Teilprodukte. Zusätzlich bewirkt die Zunahme an behördlichen Auflagen im Bereich AM-Zulassung und Qualitätskontrolle in den entwickelten Ländern den Komplexitätsgrad des Herstellungs-, Zulassungs- und Distributionsprozesses eines AM und damit die Vulnerabilität für Lieferausfälle.

Diese Zunahme an regulatorischen Maßnahmen erscheint jedoch notwendig, um AM mit minderer Qualität vom Markt auszuschließen. Diese Maßnahmen sind jedoch nicht immer effizient. Jüngstes Beispiel dazu ist die sogenannte Fälschungsrichtlinie<sup>19</sup>, deren EU-weite Umsetzung per 8. Februar 2019 laut Befragungen von Stakeholdern vereinzelt zu Lieferengpässen führte. Auch wenn dies nur Anfangsschwierigkeiten sind, so generiert die packungsbezogene Erfassung von AM einen dauerhaften finanziellen und personellen Mehraufwand entlang der etablierten Distributionskette in Österreich, die von AM-Fälschungen bis dato nicht betroffen war.

### **Marktkonzentration**

Steigender Kostendruck und steigende Qualitätsanforderungen an Produktion und Administration führen einerseits zu einer Auslagerung der Produktion in Länder mit günstigeren Kostenstrukturen und geringeren Umweltschutzaufgaben wie China und Indien und andererseits aufgrund von Massenproduktionsvorteilen („steigende Skalenerträge“) zu einer Konzentration der Produktionsstätten auf wenige Unternehmen. Dadurch wirken sich Produktionsausfälle in nur einer Produktionsstätte massiv auf das globale Angebot des betroffenen AM aus, die durch andere Produzenten aufgrund der langen Vorlaufzeiten in der AM-Produktion nicht kompensiert werden können.

Diese Abhängigkeit von nur wenigen Produktionsstätten stellt ein Risiko für die globale Lieferkette dar und erhöht die Vulnerabilität der AM-Versorgung. Die Vielzahl an Generika-Herstellern, die großteils keine eigenen Produktionsstätten besitzen und die Wirk- und Hilfsstoffe zukaufen müssen, verschleiert den Blick auf die vorherrschende Marktkonzentration einer bestimmten generischen Substanz auf Produktionsebene und täuscht Versorgungsredundanz vor. Der Valsartan-Skandal (siehe Seite 16) ist das jüngste Beispiel für die globale Marktkonzentration auf Herstellerseite.

### **Rabatt- und Selektivverträge, Referenzpreissysteme**

Aber auch auf der Generika-Ebene sind durch nachfrageseitige Maßnahmen Marktkonzentrationen auf der Angebotsseite zu beobachten. So drücken Rabatt- bzw. Selektivverträge („tendering“) ebenso wie das in den EU-Ländern etablierte gegenseitige Referenzieren auf die Erstattungspreise von Schlüsselländern zwar die AM-Ausgaben. In Ländern wie Deutschland reduzierte sich jedoch die Anzahl der Anbieter bei einzelnen generischen Substanzen erheblich. Die Anfälligkeit bei Nachfragefehlprognosen oder Produktionsausfällen wird dadurch erhöht. Pönalen seitens der Versicherungsträger bei Nichtlieferfähigkeit führen nur bedingt zu mehr Produktionsredundanz, da Generika-Hersteller in der Regel keinen Einfluss auf die Wirkstoffhersteller besitzen, Produktionsausfälle unerwartet eintreten und zu hoch angesetzte Pönalen Anbieter abschrecken.

### **Markttaktisches Verhalten**

Eine absehbare Nichtlieferfähigkeit von bestimmten AM wird nur zögerlich behördlich gemeldet, um einen vorzeitigen Wechsel zu den Konkurrenzprodukten, bspw. durch eine Änderung des ärztlichen Verordnungsverhaltens, zu verhindern. Dadurch verbleibt weniger Reaktionszeit für die Stakeholder zur Beschaffung von Alternativen bis zur endgültigen Nichtlieferfähigkeit eines bestimmten Produkts. In den meisten westlichen Ländern existieren jedoch behördliche Vorgaben zur Meldepflicht von AM-Engpässen.

<sup>18</sup> Bspw. informierte die AstraZeneca Österreich GmbH Mitte Juli 2019 in einem Rundschreiben an die Apotheken, dass Fluenz<sup>®</sup>, eine nasale Influenzaimpfung, ab der Grippezeit 2019/20 in Österreich nicht mehr verfügbar sein wird. Als Begründung wurde angeführt, dass die saisonalen Stämme eine geringe Ausbeute zeigten, wodurch sich die verfügbare Menge weltweit verknappe, und dass die Nachfrage nach Fluenz<sup>®</sup> in Österreich zu gering sei.

<sup>19</sup> Richtlinie 2011/62/EU vom 8. Juni 2011 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Verhinderung des Eindringens von gefälschten Arzneimitteln in die legale Lieferkette.



## **Reduzierte Lagerhaltungskapazität**

Aufgrund des Kostendrucks wird eine Redundanz in der Lagerhaltung vermieden. Durch einen abgestimmten und kontrollierten Produktions- und Materialfluss innerhalb des Produktionsprozesses und entlang der Lieferkette (Prinzip der Just-in-time-Produktion) reduzieren sich Durchlaufzeiten, Kapitalbindung und Lagerhaltungskosten. Im Gegenzug verliert der Herstellungsprozess an Reserven. Die Nebenwirkung dieser Form des Produktionsprozesses ist die erhöhte Vulnerabilität bei Ausfall eines Prozessteilnehmers.

## **Verteilungsasymmetrien innerhalb der Lieferkette**

Auch wenn in Summe ausreichend Ware für ein bestimmtes Land vorhanden ist, können dennoch punktuelle Lieferschwierigkeiten aufgrund von Verteilungsasymmetrien in der Lieferkette auftreten, die aufgrund ihres temporären Charakters derzeit statistisch nicht erfasst werden. Apotheken beklagen, dass dieses Phänomen vor allem bei kontingentierter Ware (siehe Seite 17) in zunehmendem Ausmaß auftritt.

### **Der Valsartan-Skandal**

Im Juli 2018 erfolgte ein europaweiter Rückruf von Valsartan<sup>20</sup>-haltigen AM aufgrund einer Verunreinigung mit der potenziell kanzerogenen Substanz N-Nitrosodimethylamin (NDMA), die aus der Produktion des chinesischen Herstellers Zhejiang Huahai Pharmaceutical stammte.<sup>21</sup> Im November 2018 folgte dann der Rückruf von Valsartan-Chargen, die mit N-Nitrosodiethylamin (NDEA) eines indischen Herstellers kontaminiert waren.<sup>22</sup> In der Folge mussten nahezu alle Chargen von neun (von insgesamt elf) in Österreich gelisteten Valsartan-Anbietern ersatzlos vom Markt genommen werden. Die zwei verbliebenen Anbieter, nämlich jener des Originators (Diovan®, Firma Novartis) und der slowenische Generika-Hersteller Krka, konnten die Nachfrage in Österreich erst nach mehreren Monaten befriedigen.

Valsartan ist Vertreter einer wichtigen AM-Gruppe gegen Bluthochdruck, der Sartane. Trotz der Lieferengpässe bei Valsartan-haltigen AM kam es zu keinen Engpässen in der Patientenversorgung, da die Alternativsubstanz Candesartan von der Verunreinigung (noch) nicht betroffen ist<sup>23</sup> und die erhöhte Nachfrage nach Candesartan-haltigen AM gedeckt werden konnte.

Die Verunreinigung durch Nitrosoamine entstand nach heutigem Wissensstand schon vor mehreren Jahren durch eine Produktionsprozessumstellung in einem chinesischen und indischen Werk. Die Größenordnung der Kontaminierung mit Nitrosoaminen lag im Millionstelbereich, sodass die chemischen Routine-Qualitätsprüfungen die Kontaminierung nicht detektieren konnten.<sup>24</sup>

## **B) Nachfrageseitig**

### **Global steigende Nachfrage**

Aufgrund alternder Bevölkerungen, der Zunahme der Weltbevölkerung und wieder auflebender Infektionskrankungen wächst der Bedarf an AM stetig an. Bspw. existiert seit Jahren ein globaler Mangel an Depot-Penicillin G, u. a. aufgrund vermehrter Syphilisfälle.<sup>25</sup>

### **Fluktuierende Nachfrage**

Herstellungs- und Lieferprozesse sind auf Prognosen der zukünftigen Nachfragemenge angewiesen, die grundsätzlich mit statistischer Unsicherheit behaftet sind. Je nach Produkt sind die Varianzunterschiede dieser Prognosen erheblich. Dies ist ein systemimmanentes Problem, das auch durch verbesserte Informationsflüsse innerhalb der Stakeholder kaum gemildert werden kann.

### **Unattraktivität des nationalen Marktes**

Ist der zu erzielende Preis für ein AM für den Hersteller nicht bzw. nicht mehr akzeptabel, unterlässt dieser die Registrierung in dem betroffenen Land bzw. zieht die Zulassung aus wirtschaftlichen Gründen zurück.

### **Parallelhandel**

Als Parallelexport bezeichnet man den vom Hersteller nicht autorisierten Verkauf eines im Ursprungsland zugelassenen und in Verkehr gebrachten Produkts durch einen Wiederverkäufer in einem anderen Land (Exportland). Die Produkte werden im Vertriebsnetz des Ursprungslandes regulär gekauft und in die Verpackung des Exportlandes umgepackt. Nicht in der EU zugelassene AM können nicht in die EU parallel importiert werden.

Der Parallelexport macht nur dann betriebswirtschaftlich Sinn, wenn aufgrund der Preispolitik des AM-Herstellers für das betreffende Produkt zwischen zwei Ländern ein ausreichendes Preisgefälle existiert. Der Parallelhändler generiert somit einen Arbitragegewinn, indem er die Preisunterschiede zweier Märkte nützt.

20 Valsartan (ATC-Code: C09CA03) gehört zur Gruppe der Angiotensin-II-Antagonisten und wird gegen Bluthochdruck eingesetzt.

21 <https://www.basg.gv.at/news-center/news/news-detail/article/rueckruf-von-arzneimitteln-mit-wirkstoff-valsartan-vom-chinesischen-hersteller-zhejiang-huahai-pharma/>.

22 <https://www.basg.gv.at/de/news-center/news/news-detail/article/produktionsbedingte-verunreinigung-mit-n-nitrosodiethylamin-ndea-im-wirkstoff-valsartan-des-herste/>.

23 Tatsächlich stellten Kontrollen auch bei anderen Sartanen diese Verunreinigungen fest. Die Grenzwerte wurden jedoch bei den am Markt verfügbaren Candesartan-Produkten nicht überschritten (Stand Mai 2019).

24 Für weiterführende Information siehe: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/s-z/valsartan.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/s-z/valsartan.html).

25 Ein weiteres Beispiel ist das Analgetikum Metamizol (Novalgin®). Durch die medizinische Neubewertung der schweren Nebenwirkung Agranulozytose erfuhr dieses AM in den letzten Jahren einen regelrechten Nachfrageboom. Trotz generischer Alternativen kam es in den letzten Monaten in Österreich und Deutschland immer wieder zu Engpässen, sowohl beim Originator als auch beim Generika-Produkt. Der Originator-Hersteller (Firma Sanofi) deckt die europaweite Nachfrage mit einer einzigen Produktionsanlage in Frankfurt, die an ihre Kapazitätsgrenze stößt. Die Errichtung einer neuen Anlage ist unrentabel, da der aktuelle Tablettenpreis im Cent-Bereich liegt und die langfristige Nachfrage zu volatil ist.





Der Parallelhandel ist sowohl nach nationalem Markenrecht als auch nach europäischem Gemeinschaftsrecht rechtskonform<sup>26</sup> und wird unter Wettbewerbsökonomen als probates Mittel zur Belebung des Wettbewerbs und einer daraus resultierenden Preissenkung bewertet. In Deutschland existiert bspw. eine gesetzlich verankerte Importquote von 5 % für importfähige AM. Auf europäischer Ebene scheinen sich die erwarteten Preissenkungen jedoch nicht realisiert zu haben. Bei den Originator-AM waren nur minimale und bei den parallel gehandelten AM nur moderate Preiseffekte zu beobachten (Kanavos und Costa-Font 2005, Kanavos und Vandoros 2010). Den Autoren zufolge orientieren sich die Parallelimporteure am Inlandspreis des Originators. Solange dieser seinen Preis nur unwesentlich senkt, existiert kein Anreiz zur wesentlichen Preissenkung beim Parallelimport-AM.

Der öffentliche Gesundheitssektor steht im Spannungsfeld zwischen Ressourcen sparendem Umgang öffentlicher Mittel einerseits und der Versorgung der Bevölkerung mit Gesundheitsleistungen andererseits. Je nach Volumen des Parallelhandels können Lieferengpässe bei den betroffenen AM im Inland eintreten, wenn der Hersteller die erhöhte Nachfrage nicht oder nicht sofort bedienen kann oder will. Als Folge kommt es zur Gefährdung des gesetzlichen Versorgungszieles der Bevölkerung mit diesen AM.

So generiert ein ungehinderter Parallelhandel, der zu einem Einheitspreis innerhalb eines Marktes (bspw. EU) führt, aus gesundheitsökonomischer Sicht sogar Wohlfahrtsverluste (Malueg und Schwartz 1994). Denn der Originator-Preis würde nicht auf das Preisniveau des günstigsten Landes sinken, sondern der Originator-Hersteller würde im Sinne einer monopolistischen Preisfixierung schlichtweg nur mehr die Länder mit relativ hoher Zahlungsbereitschaft beliefern.

Aus Sicht des Herstellers des betroffenen AM existieren folgende Strategien, den Parallelhandel seiner Produkte einzudämmen und seine Politik der Preisdiskriminierung 3. Grades aufrechtzuerhalten:

- Europaweiter Einheitspreis in Kombination mit nationalen Refaktiemodellen
- Preisdiskriminierung auf nationaler Ebene („dual pricing“)
- Vertriebskontrolle (bspw. durch DTP-Vertrieb)
- Kontingentierung

Länderspezifische Preiserhöhungen bzw. ein globaler **Einheitspreis** be- bzw. verhindern den Parallelhandel. Um eine erhebliche Nachfragereduktion im Ursprungsland bei Wegfall der Erstattungsfähigkeit durch die gesetzlichen Krankenversicherungsträger zu verhindern, müsste der Hersteller mit den jeweiligen nationalen Trägern eine Rückvergütung im Rahmen diverser Refaktiemodelle individuell vereinbaren. Bei einer erzwungenen Offenlegung der Bonifikation funktioniert diese indirekte Preisdiskriminierung 3. Grades jedoch nicht mehr, da Länder mit geringerer Rückerstattung eine Rabattanpassung fordern würden.

Alternativ dazu kann der Originator-Hersteller sein AM auf nationaler Ebene den Großhändlern zu zwei unterschiedlichen Preisen verkaufen („dual pricing“), wobei die für den Export bestimmte Ware einen höheren Preis hat. Diese preisdiskriminierenden Praktiken zur Behinderung von Parallelimport stehen aber im Spannungsfeld des Unionsrechts.

Die dritte Strategie besteht in der Umgehung des Großhandels und der Direktbelieferung der Endpunkte der Lieferkette durch exklusiv beauftragte Logistiker. Diese Form des Vertriebs bezeichnet man als **DTP** („direct-to-pharmacy“). DTP ermöglicht dem Hersteller die Kontrolle der ausgelieferten Mengen. Fallweise verlangt der Hersteller bei Bestellungen einer Apotheke als Nachweis die entsprechende ärztliche Verordnung. Einerseits ist dies eine Pharmakovigilanz-Maßnahme und bei manchen AM mit erhöhtem Nebenwirkungspotenzial behördlich vorgeschrieben. Andererseits dient sie der Einschränkung des Abflusses von für den nationalen Markt bestimmter Ware in Richtung Hochpreisländer.

Diese Form der Belieferung ist mittlerweile in Österreich gängige Praxis für sogenannte „Hochpreiser“, die sich aufgrund des hohen Preises und des niedrigen Absatzes tendenziell nicht für eine Lagerhaltung vor Ort eignen. Die DTP-Distribution verursacht folgende Externalitäten: zusätzliche Administrationskosten für Apotheken und Wartezeiten für Patientinnen/Patienten, die sich vor allem bei ungünstiger Konstellation von Fenstertagen über mehrere Tage erstrecken.

DTP ist für AM im niedrigen und mittleren Preisniveau oder AM mit hoher Belieferungsfrequenz ökonomisch nicht mehr sinnvoll. In diesen Fällen kontingentiert der Originator-Hersteller die Ware im Ursprungsland als vierte Strategie zur Eindämmung des Parallelexports. Diese künstliche Verknappung bezeichnet man als **Kontingentierung**. Dabei beliefert der Hersteller zwar die Großhändler regulär, jedoch ist die Liefermenge anhand der prognostizierten Inlandsnachfrage gedeckelt. Dadurch entstehen temporäre und punktuelle Lieferengpässe je nach Ausmaß des Parallelhandels. Zusätzlich beobachten Apotheken vereinzelt Belieferungsasymmetrien, weil die Großhändler bei Warenverknappung ihre Top-Kunden bevorzugt beliefern. Die Folge sind Friktionskosten innerhalb der Lieferkette.

Zur Vermeidung von Versorgungsempässen existieren in den meisten Ländern gesetzliche Bereitstellungsverpflichtungen („public service obligations“, PSO) für Hersteller und Großhändler. In Österreich regelt dies das Arzneimittelgesetz. § 57a enthält eine Verordnungsermächtigung des Bundesministeriums für etwaige Maßnahmen wie bspw. Exportverbote.

<sup>26</sup> Siehe § 10b Abs.1 des Markenschutzgesetzes, Art. 7 der Ersten Richtlinie 89/104/EWG des Rates vom 21. Dezember 1988 („Erschöpfung des Rechts aus der Marke“) sowie mehrere EuGH-Urteile (bspw. Wellcome Foundation gegen Paranova in der Rechtssache C-276/05, ECLI:EU:C:2008:756).



## Maßnahmen

### Maßnahmen

Die globale Entwicklung der Lieferengpässe verdeutlicht die problematische Annahme, der AM-Markt sei ein vollkommener Markt mit effizienter Ressourcenallokation. Um das Phänomen der Lieferengpässe in den Griff zu bekommen, muss bei allen Beteiligten an erster Stelle die Einsicht stehen, dass ein AM keine gewöhnliche Ware darstellt und ein ungesteuerter AM-Markt dazu neigt zu versagen (FIP 2013). Diese Annahme rechtfertigt einen strikteren und umfassenderen rechtlichen Markteingriff als bei anderen Handelswaren.

Die folgende Auflistung fasst die wichtigsten Vorschläge von nationalen und supranationalen Institutionen (AESGP et al. 2017, EMA 2012, FDA 2017, FIP 2013, WHO 2015, WHO 2016) zusammen und ist als Maßnahmenbündel zu verstehen:

- **Identifizierung betroffener AM:** supranational akkordierte Liste von für die Bevölkerung unverzichtbaren Arzneimitteln („essential medicines“)
- **Standardisierung:** supranationale Einigung auf eine einheitliche Definition von Lieferengpässen und auf einheitliche Standards für Datenerhebung und Reporting
- **Transparenz:** Einrichtung von nationalen und supranationalen anerkannten und öffentlich zugänglichen Informationsquellen mit zeitnahen Meldungen zu Lieferengpässen entlang der Lieferkette und Vereinheitlichung der bestehenden Datenbanken
- **Einbindung der Hersteller:** frühzeitiges und proaktives Management von Lieferengpässen zur Gewährleistung einer kontinuierlichen AM-Versorgung
- **Regulatorischer Rahmen:** weitgehende Vereinheitlichung von nationalen gesetzlichen Regulatorien und Prozessen bei Qualitätsmängeln in der Produktion („best practice for regulatory authorities“)
- **Nachhaltige Erstattungspreise:** Überdenken von bestimmten Ausschreibungspraktiken, die Lieferengpässe provozieren; Preisgestaltung anhand von transparenten Herstellungskosten und Planungssicherheit.
- **Monitoring:** Einrichtung einer nationalen Managementbehörde für Marktbeobachtung, Prognosenerstellung, Frühwarnsysteme, Maßnahmenentwicklung etc.
- **Engpass-Management:** Entwicklung und Umsetzung von Strategien zur Risikominimierung von Engpässen wie bspw. Aufbau von Lagerredundanzen, beschleunigter Zulassung bzw. Ausnahmegenehmigung für therapeutische Alternativen, Exportverboten, Handlungsempfehlungen für die Stakeholder

Die Umsetzung dieser Maßnahmen ist eine Herausforderung. Allein schon die Vereinheitlichung der Engpassdefinition ist aufgrund ihrer Multidimensionalität keine leichte Aufgabe (siehe Kapitel „Definition“). Ist die Definition zu unspezifisch, existieren Interpretationsspielräume und konkrete Kennzahlen können daraus nicht abgeleitet werden. Des Weiteren ist entscheidend, ob Daten zu Engpässen aus Hersteller- oder Patientensicht erhoben werden. Wie Postma et al. (2018) für die Niederlande zeigten, ist erstens die Schnittmenge der als nicht lieferfähig identifizierten AM zwischen der nationalen Aufsichtsbehörde und den Apotheken gering (siehe Kapitel „Evidenz“). Zweitens meldeten die Apotheken, nicht überraschend, deutlich früher Lieferengpässe, da sie direkt an der Patientenschnittstelle agieren. Somit bilden Datenerhebungen auf Apotheken- und Großhändlerebene die Patientenbedürfnisse besser ab.

Transparenz und Monitoring von Lieferengpässen sind die ersten notwendigen Schritte. Die meisten europäischen Länder arbeiten derzeit an der Umsetzung. Im nächsten Schritt sollten gesetzliche Notfallmaßnahmen wie bspw. Exportverbote von knappen AM implementiert werden. Dazu ist ein permanentes Monitoring von unverzichtbaren AM sinnvoll und nicht erst im Anlassfall. Eine supranationale Koordination erhöht die Effektivität. Mehr Engagement seitens der europäischen Institutionen wie der EMA und der Europäischen Kommission (EK) wäre hier von Vorteil. Weitere Maßnahmen zur Prophylaxe von Engpässen sind nachhaltige Erstattungspreise und Investitionsanreize für eine AM-Produktion innerhalb der EU. Diese Maßnahmen wirken langfristig, belasten aber nationale Budgets.

Auf **europäischer Ebene** wurde bereits im Jahr 2001 durch die Richtlinie 2001/83/EG<sup>27</sup> ein erster Schritt zur Umsetzung regulatorischer Maßnahmen gesetzt. Art. 81 dieser Richtlinie verlangt von den Zulassungsinhabern („marketing authorisation holders“, MAH) und Distributoren eine kontinuierliche AM-Belieferung im jeweiligen nationalen Markt.<sup>28</sup> Art. 23a verpflichtet die MAH zur behördlichen Meldung von absehbaren Lieferengpässen spätestens 2 Monate vor deren Eintritt.<sup>29</sup> Den Mitgliedstaaten steht es frei, geeignete rechtliche Rahmenbedingungen zur Einhaltung der Richtlinie zu schaffen.

Aufgrund der zunehmenden Brisanz von Lieferengpässen forderten der EU-Rat und das EU-Parlament im Jahr 2016 die EK auf, einen Diskussionsprozess zur Bewältigung der AM-Knappheit mittels einer rechtlichen Verpflichtung der MAH und Großhändler zur kontinuierlichen Versorgung anzustoßen. Die EK befragte daraufhin im Jahr 2017 die Mitgliedstaaten, ob und in welcher Form die Richtlinie 2001/83/EG umgesetzt wurde. Die Umfrage offenbarte wenig überraschend ein sehr heterogenes Bild.<sup>30</sup> Nur wenige Mitgliedstaaten implementierten auf gesetzlicher Ebene eine Engpassdefinition (drei Länder) oder eine Liste von unverzichtba-

27 EU-Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28. November 2001, 67).

28 Art. 81: „Der Inhaber [...] eines Arzneimittels und die Großhändler [...] stellen im Rahmen ihrer Verantwortlichkeit eine angemessene und kontinuierliche Bereitstellung des Arzneimittels [...] sicher, damit der Bedarf der Patienten in dem betreffenden Mitgliedstaat gedeckt ist. Die Regelungen [...] sollten [...] im Einklang [...] mit den Bestimmungen über den freien Warenverkehr und den freien Wettbewerb [...] sein und in einem angemessenen Verhältnis zu diesem Ziel stehen.“

29 Art. 23a: „Wenn das Inverkehrbringen des Arzneimittels in einem Mitgliedstaat vorübergehend oder endgültig eingestellt wird, meldet der Inhaber [...] dies der zuständigen Behörde [...] spätestens zwei Monate vor der Einstellung [...]. Der Inhaber [...] informiert die zuständige Behörde über die Gründe für solche Maßnahmen [...].“

30 Siehe [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/ev\\_20180525\\_rd03\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/ev_20180525_rd03_en.pdf).





ren AM (fünf Länder). Konkrete Maßnahmen für ein Engpass-Management wie bspw. ein temporäres Exportverbot existieren in elf Ländern, wurden jedoch bis dato selten ergriffen.

Der noch laufende Diskussionsprozess der EK soll klären, inwieweit die Verantwortlichkeiten für die MAH und Großhändler zur Sicherung der AM-Versorgung im Sinne der PSO verbindlich festzulegen sind und ihre Handelsaktivitäten notfalls durch gesetzliche Maßnahmen eingeschränkt werden dürfen. Solche Maßnahmen stehen zwar im Spannungsfeld der Grundprinzipien des freien Warenverkehrs und Wettbewerbs, dienen jedoch der Sicherung der nationalen AM-Versorgung. Ein im Jahr 2018 veröffentlichtes Diskussionspapier der EK (EK 2018) folgt hier gezwungenermaßen mehreren EuGH-Urteilen, in denen der Gerichtshof klarstellte, dass Mitgliedstaaten regulatorische Maßnahmen zur Engpassvermeidung ergreifen dürfen, auch wenn diese den freien Warenverkehr innerhalb der EU beschränken. Darunter fallen Exportverbote, Ausfuhrbeschränkungen, Meldungen, Genehmigungsanträge etc. Die EK möchte diese Maßnahmen nur für AM, bei denen bereits ein Engpass oder das Risiko einer Knappheit besteht (EK 2018). Bei Exportverboten ist diese Forderung der EK nachvollziehbar, nicht jedoch bei Ausfuhrmeldungen, da ein effektives Monitoring zur Prophylaxe von durch Parallelexport verursachten Engpässen erst dann effektiv ist, wenn Ausfuhrdaten lange vor den ersten Engpass-Signalen analysiert werden können.<sup>31</sup>

Die Abgrenzung der Verantwortlichkeiten für MAH und Großhändler wird in EK (2018) nur skizziert: Zusätzlich zu den in Art. 81 und 23a definierten PSO soll der Zulassungsinhaber „besondere Aufmerksamkeit [...] bei Produkten walten lassen, bei denen der Herstellungsprozess [...] von einer einzigen Einrichtung abhängig ist [...] oder für die keine [...] Alternativen zur Verfügung stehen und bei denen eine Einstellung der Versorgung zu einem potenziellen Risiko für die öffentliche Gesundheit führen kann.“ Großhändler sollen andere Großhändler beliefern dürfen, wenn sie ihrer gemeinwirtschaftlichen Verpflichtung zur ausreichenden Belieferung nachkommen können. MAH sollen keine Verantwortung tragen, wenn Großhändler durch deren Ausfuhrlieferungen einen Engpass auslösen. Geht es nach der EK, sollen diese Großhändler ebenfalls von den PSO entbunden sein, wenn sie den Engpass „unbewusst“ verursachen.

Die derzeitige Position der EK zur Umsetzung der EU-Richtlinie 2001/83/EG folgt trotz der EU-weiten Zunahme der Lieferproblematik dem Subsidiaritätsprinzip, stellt also den Mitgliedstaaten die konkrete Umsetzung frei. Im Folgenden beschreiben wir **Frankreich** als Fallbeispiel für eine innerhalb der EU fortgeschrittene Umsetzung eines regulatorischen Maßnahmenbündels zur Eindämmung von Lieferengpässen auf nationaler Ebene.

In der ersten Implementierungsphase im Jahr 2012 wurde ein Engpass gesetzlich definiert als Lieferfähigkeit eines AM von der (Krankenhaus-)Apotheke zu den Patientinnen/Patienten innerhalb von 72 Stunden. Betrifft dieser Engpass ein unverzichtbares AM ohne therapeutische Alternative, so löst dies ein Notfallprotokoll aus. Demzufolge hat die französische Gesundheitsbehörde ANSM alle Angehörigen der involvierten Gesundheitsberufe über den akuten Engpass und dessen Management zu informieren. Die Zulassungsinhaber werden zur Sicherstellung der Belieferung an die Großhändler verpflichtet (Notfallvorräte). Weiters müssen Zulassungsinhaber Notrufzentralen für Apotheken und Großhändler anbieten sowie vierteljährlich die regionalen Gesundheitsbehörden (ARS) über den Bestand der Notfallvorräte in Kenntnis setzen. Die Großhändler müssen innerhalb von acht Stunden an die Apotheken liefern und ausreichende Vorräte halten. Die ANSM kann notfalls das Belieferungsgebiet eines Großhändlers einschränken.

Die Gesetze erfüllten jedoch ihren Zweck nicht. Die behördlich gemeldeten Engpässe stiegen im Jahr 2013 auf 50, 2014 auf 150 und 2015 auf 170 Meldungen. Der Grund dafür ist das Fehlen von behördlichen Sanktionen (Bocquet et al. 2017).

In diesem Kontext wurde 2016 ein neuer Versuch gestartet, die Anzahl der Lieferengpässe durch Regulierungen einzudämmen (Abbildung 20). Erstens wurde die Engpassdefinition präzisiert, sodass die 72 Stunden nun ab einer Anfrage der Apotheke an zwei AM-Distributoren gelten. Zusätzlich erstellte die ANSM 71 AM-Gruppen von großem therapeutischen Interesse („major therapeutic interest“, MTI). Zweitens wurden die MAH von solchen MTI-AM verpflichtet, Engpass-Management-Pläne (z. B. Import von äquivalenten Produkten oder Implementierung neuer Produktionskanäle) selbst zu implementieren. Das bedeutet, dass die Suche nach Alternativen nun Aufgabe der MAH und nicht mehr Aufgabe der ANSM ist. Drittens kann die ANSM eine außerordentliche Einfuhrgenehmigung von MTI-AM erlassen und andererseits ein Exportverbot verhängen. Viertens wurden finanzielle und administrative Sanktionen im Gesetz verankert.

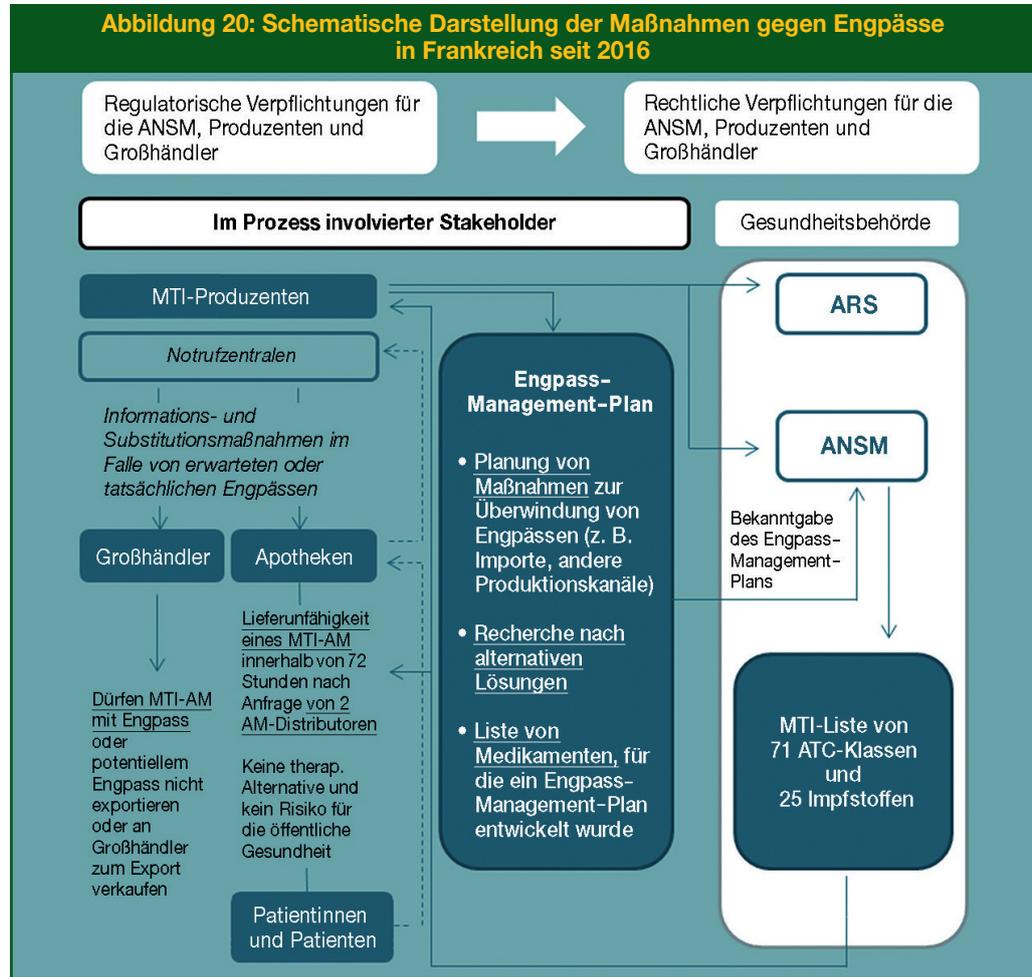
Wenn dieses Maßnahmenbündel Wirkung bei zukünftigen Engpässen zeigen sollte, könnte das Beispiel Frankreich als Vorbild dienen (Bocquet et al. 2017). Für eine finale Beurteilung der französischen Maßnahmen ist der Beobachtungszeitraum jedoch zu kurz. Diese scheinen noch nicht zu greifen, denn laut ANSM (2018) stieg die Anzahl der Engpassmeldungen im Jahr 2017 auf 538. Der Trend setzte sich 2018 und 2019 fort.<sup>32</sup> Laut einer Umfrage Ende 2018 war fast jede vierte Französin bzw. jeder vierte Franzose von einem Engpass betroffen.<sup>33</sup>

Das französische Gesundheitsministerium kündigte aktuell die Umsetzung einer Roadmap zur Bekämpfung von Lieferengpässen bis 2022 an (Ministère des Solidarités et de la Santé 2019). Darin werden die existierenden Maßnahmen nachgeschärft und um weitere ergänzt. Bspw. soll bis Ende 2019 ein eigener Lenkungsausschuss für das Monitoring und Management von Engpässen geschaffen werden. Für die Apotheken soll es eine Lockerung der geltenden Substitutionsregeln bei nicht lieferfähigen AM geben. Zur Ver-

31 In Analogie zur Argumentation in AESGP et al. (2017).

32 <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/07/23/gesundheitsministerin-buzyn-praesentiert-neue-roadmap/chapter:all>.

33 [https://www.france-assos-sante.org/communique\\_presse/penurie-de-vaccins-et-medicaments-inquietudes-de-france-assos/](https://www.france-assos-sante.org/communique_presse/penurie-de-vaccins-et-medicaments-inquietudes-de-france-assos/).



Quelle: IHS (2019) nach Bocquet et al. (2017)

**MTI:** major therapeutic interest (großes therapeutisches Interesse); **ARS:** Agences régionales de santé (regionale Gesundheitsbehörden); **ANSM:** Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Nationale Agentur für Sicherheit bei Medizin- und Gesundheitsprodukten); **ATC:** Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; Änderungen durch das Gesetz vom Jänner 2016 sind unterstrichen

besserung des Informationsflusses und der Informationsqualität werden alle Beteiligten der Lieferkette an eine Web-basierte Plattform („dossier pharmaceutique ruptures“) angeschlossen, in der alle Engpassmeldungen von Behörde, MAH, Großhändler und Apotheken verfügbar sind.

Abschließend werfen wir einen Blick auf **Österreich**. Zur Umsetzung der EU-Richtlinie 2001/83/EG wurde bereits im Jahr 2005 der § 57a im Arzneimittelgesetz (AMG) geschaffen. Abs. 1 lautet: „Der Zulassungsinhaber [...] und die Arzneimittel-Großhändler [...] haben im Rahmen ihrer jeweiligen Verantwortung eine angemessene und kontinuierliche Bereitstellung der Arzneispezialität für die Abgabe durch Apotheken [...] sicherzustellen, damit der Bedarf der Patienten im Inland gedeckt ist.“ Das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen BASG ist für das Engpass-Meldewesen und -Management zuständig.

Auf Basis des Kenntnisstandes des BASG kann das BMASGK eine Krisensituation gemäß § 94d Abs. 2 AMG feststellen. Diese Feststellung ist Voraussetzung dafür, dass im Einzelfall gesetzliche Maßnahmen ergriffen werden können, um den Engpass abzumildern (BASG 2018). § 94d Abs. 2 AMG lautet: „Im Falle einer Katastrophe, Epidemie [...] oder sonstigen Krisensituation kann der Bundesminister für Gesundheit [...], wenn die notwendige Versorgung der Bevölkerung sonst ernstlich und erheblich gefährdet wäre, durch Verordnung Regelungen über [...] Bereitstellungsverpflichtungen für Zulassungsinhaber, [...] Arzneimittel-Großhändler und öffentliche Apotheken erlassen, wenn und solange dies auf Grund der besonderen Situation erforderlich ist.“ Rigorose Maßnahmen wie etwa Exportstopps wurden bis dato in Österreich nicht verhängt.

Im Falle eines Engpasses kann das BASG laut eigenen Angaben folgende Maßnahmen ergreifen: Ermittlung und Kommunikation von Sachverhalten, die zu der Vertriebsbeschränkung geführt haben; Ermittlung und Kommunikation des Engpassausmaßes; Kontaktaufnahme mit dem MAH, den nationalen Zulassungsbehörden und der EMA; bevorzugte Bearbeitung von Zulassungs- und Änderungsanträgen von Ersatz-AM (BASG 2018).

Das BASG betont, dass es im Zusammenhang mit Vertriebsbeschränkungen Folgendes nicht leisten kann (BASG 2018): Es übernimmt keinesfalls die Rolle eines AM-Vermittlers zwischen verschiedenen Zulassungsinhabern; es kann Unternehmen weder zur Produktion noch zum Inverkehrbringen von AM verpflichten





ten; es kann keine medizinische Beratung oder Empfehlung zu Alternativtherapien geben; es hat keine gesicherten Informationen über die noch am Markt befindliche AM-Menge.

Demnach versteht sich das BASG vor allem als Stelle für ein Engpass-Meldewesen. Die französische Behörde ANSM hat hier deutlich mehr Kompetenzen (siehe Abbildung 20).

Laut AMG sind die MAH im Sinne der EU-Richtlinie 2001/83/EG zur Meldung an das BASG verpflichtet. § 21 Abs. 2 AMG lautet: „Der Zulassungsinhaber [...] hat dem Bundesamt [...] jede vorübergehende oder endgültige Einstellung des Inverkehrbringens der Arzneispezialität im Inland zu melden. Diese Meldung hat, sofern nicht besondere Umstände vorliegen, spätestens zwei Monate vor der Einstellung des Inverkehrbringens zu erfolgen. Dabei sind auch die Gründe für diese Maßnahme anzugeben [...].“

Seit 1. Februar 2018 veröffentlicht das BASG auf seiner Homepage die Lieferengpassmeldungen der Hersteller im Vertriebsbeschränkungen-Register<sup>34</sup>, jedoch nur die freiwilligen Herstellermeldungen und die Pflichtmeldungen bei Qualitätsmängeln. Nicht enthalten sind Meldungen gemäß § 21 Abs. 2 AMG, sofern diese nicht freiwillig vom Hersteller ins Register eingepflegt werden.<sup>35</sup> Dadurch ist diese Datenbank lückenhaft und bildet nicht alle bestehenden Engpässe ab.<sup>36</sup> Zur Verbesserung dieser Situation wird derzeit über eine Meldepflicht bei Einschränkung der Lieferfähigkeit diskutiert.

Das Register enthält u. a. Zulassungsnummer, AM-Name, Meldedatum, Lieferstatus und voraussichtliches Wiederbelieferungsdatum. Die Veröffentlichung dieser Informationen war ein wichtiger Schritt zur Verbesserung der Transparenz und des Informationsflusses. Verbesserungswürdig erscheinen die fehlenden Angaben zur Pharmazentralnummer, die eine Arzneispezialität samt Stärke und Packungsgröße eindeutig identifiziert. Ein weiterer Nachteil ist die zeitliche Verzögerung zwischen dem tatsächlich eintretenden Engpass und der Herstellermeldung an das BASG.

Das Register für Vertriebsbeschränkungen des BASG ist ein Schritt in die richtige Richtung. Es kann jedoch unter den derzeitigen rechtlichen Rahmenbedingungen Lieferengpässe weder aktuell noch vollständig abbilden. Direkt aus der Schnittstelle Apotheke/Patientinnen und Patienten stammende Daten würden erheblich zur Verbesserung der Informationsqualität beitragen (Postma et al. 2018).

Aufgrund der engen Kooperation zwischen Großhändlern und Apotheken sind Echtzeitabfragen der Großhändler-Lagerstände durch die öffentlichen Apotheken im Rahmen der Bestellprozesse seit Jahren implementiert. Dadurch erhalten die Apotheken und damit deren Patientinnen/Patienten sofort und zuverlässig Informationen über die Verfügbarkeit von AM. Damit eine zentrale Monitoring-Stelle davon profitieren kann, müssten diese Informationen flächendeckend und automatisiert an die Behörde übermittelt werden.

## LITERATUR

- AESGP, EAEP, EAHP, EFPIA, EIPG, GIRP, Medicines for Europe, PGEU (2017): Joint supply chain actors' statement on information and medicinal products shortages; <https://www.medicinesforeurope.com/news/joint-statement-on-shortages>.
- ANSM (2018): Summary activity report 2017. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; [https://www.anism.sante.fr/var/anism\\_site/storage/original/application/f5c61007e0b47de16a3c07354eb6f6d6.pdf](https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/f5c61007e0b47de16a3c07354eb6f6d6.pdf) (abgerufen am 15.7.2019).
- ANSM (2019a): Ruptures de stock des médicaments; <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments> (abgerufen am 10.7.2019).
- ANSM (2019b): Médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM); [https://www.anism.sante.fr/Glossaire/filter/M#term\\_86581](https://www.anism.sante.fr/Glossaire/filter/M#term_86581) (abgerufen am 3.7.2019).
- ASHP (2019): Drug Shortages Statistics. American Society of Health-System Pharmacists; <https://www.ashp.org/Drug-Shortages/Shortage-Resources/Drug-Shortages-Statistics> (abgerufen am 3.7.2019).
- BASG (2018): Aufgaben und Nichtaufgaben des BASG. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, 21.11.2018; <https://www.basg.gv.at/arzneimittel/vertriebsbeschaerungen-lieferengpaesse/aufgaben-und-nichtaufgaben-des-basg/> (abgerufen am 17.7.2019).
- BASG (2019): Präsentationsunterlagen Round Table vom 12.2.2019.
- Bauters, T., Claus, B. O., Norga, K., Huys, I., Simoens, S., Laureys, G. (2016): Chemotherapy drug shortages in paediatric oncology: A 14-year single-centre experience in Belgium. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 22 (6): 766–770 (doi: 10.1177/1078155215610915).
- Becker, D. J., Talwar, S., Levy, B. P., Thorn, M., Roitman, J., Blum, R. H., Harrison, L. B., Grossbard, M. L. (2013): Impact of oncology drug shortages on patient therapy: Unplanned treatment changes. *Journal of Oncology Practice*, 9 (4): e122–128 (doi: 10.1200/JOP.2012.000799).
- BfArM (2019): Gemeldete Lieferengpässe für Humanarzneimittel. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; <https://lieferengpass.bfarm.de/ords/f?p=30274:2:609130577714::NO::> (abgerufen am 10.7.2019).
- Bochenek, T., Abilova, V., Alkan, A., Asanin, B., et al. (2018): Systemic Measures and Legislative and Organizational Frameworks Aimed at Preventing or Mitigating Drug Shortages in 28 European and Western Asian Countries. *Frontiers in Pharmacology*, 8: 942 (doi: 10.3389/fphar.2017.00942).
- Bocquet, F., Degrossat-Théas, A., Peigné, J., Paubel, P. (2017): The new regulatory tools of the 2016 Health Law to fight drug shortages in France. *Health Policy*, 121: 471–476; <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthpol.2017.03.007>.
- Chen, S. I., Fox, E. R., Hall, M. K., Ross, J. S., Bucholz, E. M., Krumholz, H. M., Venkatesh, A. K. (2016): Despite Federal Legislation, Shortages of Drugs Used in Acute Care Settings Remain Persistent and Prolonged. *Health Affairs*, 35 (5): 798–804 (doi:10.1377/hlthaff.2015.1157).

34 Liste der Meldungen zu Vertriebsbeschränkungen von Arzneispezialitäten (<https://www.basg.gv.at/news-center/news/news-detail/article/uebersichtsliste-vertriebsbeschaerungen-986/>).

35 Siehe BASG-Leitfaden für die Meldung in das Vertriebsbeschränkungen-Register (<https://www.basg.gv.at/eservices/leitfaeden/>).

36 Die Lieferunfähigkeit von Imurek 50 mg® (Azathioprin) schlug Anfang Juli 2019 mediale Wellen. Am Markt befinden sich vier Azathioprin-50-mg-Arzneispezialitäten, die laut einer Apothekenabfrage nicht lieferbar sind (19. Juli 2019). Das Vertriebsbeschränkungen-Register listet jedoch nur drei davon. Azathioprin Hexal 50 mg® ist nicht enthalten. Ein weiteres Beispiel ist das AM Diproderm®. Creme und Salbe sind laut Apothekenauskunft seit Wochen nicht lieferbar. Das BASG-Register listet jedoch nur die Salbenform.



## LITERATUR

- Claus, B., Pauwels, K., Baert, M., Depoorter, J., De Weerd, E., et al. (2015): (Drug shortages in the hospital: management, causes and budget impact). *Journal de Pharmacie de Belgique*, 1: 24–34.
- De Weerd, E., Simoens, S., Casteels, M., Huys, I. (2015): Toward a European definition for a drug shortage: a qualitative study. *Frontiers in Pharmacology*, 6: 253 (doi: 10.3389/fphar.2015.00253).
- EAHP (2018): Medicines shortages in European hospitals. European Association of Hospital Pharmacists; [http://www.eahp.eu/sites/default/files/report\\_medicines\\_shortages2018.pdf](http://www.eahp.eu/sites/default/files/report_medicines_shortages2018.pdf).
- EK (2018): Die Bewältigung des Problems der Arzneimittelknappheit mittels Verpflichtung zur kontinuierlichen Versorgung – Diskussionspapier. Vereinbart auf der Ad-hoc-Fachsitzung des pharmazeutischen Ausschusses zum Thema Arzneimittelknappheit am 25. Mai 2018. Europäische Kommission, Generaldirektion Gesundheit und Lebensmittelsicherheit; [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/ev\\_20180525\\_rd01\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/ev_20180525_rd01_de.pdf).
- EMA (2012): Reflection paper on medicinal product supply shortages caused by manufacturing/Good Manufacturing Practice Compliance problems. European Medicines Agency, November 2012; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/reflection-paper-medicinal-product-supply-shortages-caused-manufacturing-good-manufacturing-practice-compliance-problems\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/reflection-paper-medicinal-product-supply-shortages-caused-manufacturing-good-manufacturing-practice-compliance-problems_en.pdf).
- EMA (2013): Decision tree on escalation from national to European level – Shortages due to GMP non-compliance/quality defects. September 2013; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/decision-tree-escalation-national-european-level\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/decision-tree-escalation-national-european-level_en.pdf).
- EMA (2018): Improving reporting and monitoring: EU-wide shortage definition and metrics. Multi-stakeholder meeting with the HMA/EMA Task Force on availability of authorised medicines, 9 November 2018; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-improving-reporting-monitoring-eu-wide-shortage-definition-metrics-b-cuddy-hansen\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-improving-reporting-monitoring-eu-wide-shortage-definition-metrics-b-cuddy-hansen_en.pdf).
- FAMHP (2019a): Unavailable medicines. Federal Agency for Medicines and Health Products; [https://www.famhp.be/en/items-HOME/unavailability\\_of\\_medicinal\\_products](https://www.famhp.be/en/items-HOME/unavailability_of_medicinal_products) (abgerufen am 3.7.2019).
- FAMHP (2019b): Medicinal product database; <https://banquededonneesmedicaments.fagg-afmps.be/#/query/human/> (abgerufen am 10.7.2019).
- FDA (2017): Report on Drug Shortages for Calendar Year 2017. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services; <https://www.fda.gov/media/113991/download>.
- FDA (2018): Identifying the Root Causes of Drug Shortages and Finding Enduring Solutions; [https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/atoms/files/duke-fda\\_drug\\_shortages\\_presentation\\_slides\\_0.pdf](https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/atoms/files/duke-fda_drug_shortages_presentation_slides_0.pdf)
- FDA (2019): Drug Shortages Info; <https://www.fda.gov/drugs/drug-shortages/text-version-drug-shortages-infographic> (abgerufen am 3.7.2019).
- FIP (2013): Report of the International Summit on Medicines Shortage. International Pharmaceutical Federation, Toronto, Canada; [https://www.fip.org/files/fip/publications/FIP\\_Summit\\_on\\_Medicines\\_Shortage.pdf](https://www.fip.org/files/fip/publications/FIP_Summit_on_Medicines_Shortage.pdf)
- Fox, E. R., Sweet, B. V., Jensen, V. (2014): Drug Shortages: A Complex Health Care Crisis. *Mayo Clinic Proceedings*, 89 (3): 361–373.
- Gabrielli, A., Layon, N., Bones, H., Layon, J. (2016): The Tragedy of the Commons – Drug Shortages and Our Patients' Health. *The American Journal of Medicine*, 129 (12): 1237–1238.
- GAO (2016): Drug Shortages: Certain Factors Are Strongly Associated with This Persistent Public Health Challenge. United States Government Accountability Office Report; <https://www.gao.gov/products/GAO-16-595> (abgerufen am 4.7.2019).
- Kaakeh, R., Sweet, B. V., Reilly, C., Bush, C., DeLoach, S., et al. (2011): Impact of drug shortages on U.S. health systems. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 68 (19): 1811–1819 (doi: 10.2146/ajhp110210).
- Kanavos, P., Costa-Font, J. (2005): Pharmaceutical Parallel Trade in Europe: Stakeholder and Competition Effects. *Economic Policy*, 20 (44): 751–798.
- Kanavos, P., Vadoros, S. (2010): Competition in Prescription Drug Markets: Is Parallel Trade the Answer? *Managerial and Decision Economics*, 31: 325–338.
- Malueg, D., Schwartz, M. (1994): Parallel imports, demand dispersion, and international price discrimination. *Journal of International Economics*, 37: 187–196.
- McBride, A., Holle, L. M., Westendorf, C., Sidebottom, M., Griffith, N., Muller, R. J., Hoffman, J. M. (2013): National survey on the effect of oncology drug shortages on cancer care. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 70 (7): 609–617 (doi: 10.2146/ajhp120563).
- McLaughlin, M., Kotis, D., Thomson, K., Harrison, M., Fennessy, G., et al. (2013): Effects on patient care caused by drug shortages: a survey. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 19 (9): 783–788 (doi: 10.18553/jmcp.2013.19.9.783).
- Metzger, M. L., Billett, A., Link, M. P. (2012): The impact of drug shortages on children with cancer – the example of mechlorethamine. *New England Journal of Medicine*, 367 (26): 2461–2463 (doi: 10.1056/NEJMp1212468).
- Ministère des Solidarités et de la Santé (2019): Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France; <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/communiqué-de-presse-madame-agnes-buzyn-lutte-contre-les-penuries-et-ameliorer> (abgerufen am 23.7.2019).
- O'Donnell, J. T., Vogenberg, F. R., (2013): Drug Shortages Pose Problems for P&T Committees in Accountable Care Organizations. *Pharmacy & Therapeutics*, 38 (7): 404–406.
- Paul-Ehrlich-Institut (2019): Lieferengpässe von Human-Impfstoffen gegen Infektionskrankheiten; [https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoff-impfstoffe-fuer-den-menschen/lieferengpaesse/informationen-lieferengpaesse-impfstoffe-node.html;jsessionid=28B3F9F8BF8E44CEEE22D9B035F6D4F2\\_cid329](https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoff-impfstoffe-fuer-den-menschen/lieferengpaesse/informationen-lieferengpaesse-impfstoffe-node.html;jsessionid=28B3F9F8BF8E44CEEE22D9B035F6D4F2_cid329) (abgerufen am 10.7.2019).
- Pauwels, K., Simoens, S., Casteels, M., Huys, I. (2015): Insights into European drug shortages: a survey of hospital pharmacists. *PLoS One*, 10 (3): e0119322 (doi: 10.1371/journal.pone.0119322).
- Postma, D., De Smet, P., Gispens-de Wied, C., Leufkens, H., Mantel-Teeuwisse, A. (2018): Drug Shortages From the Perspectives of Authorities and Pharmacy Practice in the Netherlands: An Observational Study. *Frontiers in Pharmacology*, 9: 1243; <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01243>.
- Reed, B. N., Fox, E. R., König, M., Jackevicius, C. A., Masoudi, F. A., et al. (2016): The impact of drug shortages on patients with cardiovascular disease: causes, consequences, and a call to action. *American Heart Journal*, 175: 130–141 (doi: 10.1016/j.ahj.2016.02.004).
- Traynor, K. (2019): Stakeholders describe drug shortage challenges. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 76 (5): 259–260.
- WHO (2015): Technical consultation on preventing and managing global stock outs of medicines. World Health Organisation, Geneva; <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22365en/s22365en.pdf>.
- WHO (2016): Medicines shortages. Global approaches to addressing shortages of essential medicines in health systems. WHO Drug Information, Vol. 30, No. 2; [https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/WHO\\_DI\\_30-2\\_Medicines.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/WHO_DI_30-2_Medicines.pdf?ua=1).
- WHO (2017a): Meeting Report: Technical Definitions of Shortages and Stockouts of Medicines and Vaccines; [https://www.who.int/medicines/areas/access/WHO\\_EMP\\_IAU\\_2017-03/en/](https://www.who.int/medicines/areas/access/WHO_EMP_IAU_2017-03/en/).
- WHO (2017b): Model List of Essential Medicines. March 2017, 20. Auflage; <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.