

## Arzneimittelengpässen vorbeugen – Versorgung in Deutschland sichern

Im Rahmen des Pharmadialogs fand am 9.11.2015 ein Fachgespräch zu Lieferengpässen bei Arzneimitteln im BMG statt, an dem neben Vertretern des BMG auch die Präsidenten von BfArM und PEI teilnahmen. Einigkeit bestand darin, dass

- das Engpassmanagement in Deutschland zwischen Herstellern und Zulassungsbehörden gut funktioniert
- seitens der Zulassungsbehörden in absehbarer Zeit eine Liste versorgungskritischer Wirkstoffe vorgelegt wird.

Zudem wurde vom BMG in der Sitzung ein erstes Diskussionspapier vorgelegt, das mögliche Maßnahmen auf gesetzlicher und nichtgesetzlicher Ebene aufführt, die zu einer Verbesserung der Information über Engpässe bzw. zu einer Reduzierung von Lieferengpässen beitragen sollen.

Die Pharmaverbände haben in dem Fachgespräch auf die unter Experten anerkannten Gründe für Engpässe bei Arzneimitteln hingewiesen, wonach

- Engpässe generell verschiedenste Ursachen haben können (z. B. GMP-bedingte Produktionsunterbrechungen, Abriss der Lieferung durch vorgelagerte Lieferanten wie z. B. API-Hersteller)
- die Marktverengung (nur wenige Anbieter verbleiben im Markt) die Anfälligkeit für Lieferengpässe erhöht
- vor allem im Generikamarkt der Kostendruck so hoch ist, dass dieser die Marktverengung beschleunigt und zudem auch in versorgungskritischen Wirkstoffmärkten zu einer steigenden Marktkonzentration (nur wenige Anbieter eines Wirkstoffs verbleiben im Markt) beiträgt (z. B. generische Antibiotika)
- der Kostendruck auf die gesamten Vorfertigungsstufen durchschlägt bis hin zum API-Hersteller und daher die gesamte Wertschöpfungs- bzw. Lieferkette in den Blick genommen werden muss
- mögliche Lösungen an den verschiedenen Ursachen ansetzen müssen, wenn sie perspektivisch zu mehr Liefersicherheit führen sollen.

Hinzu kommt eine weltweit steigende Nachfrage aufgrund von Verbesserungen der wirtschaftlichen Lage und der demographischen Entwicklung in vielen Ländern.

Im Kern ist zwischen drei Zielen im Umgang mit Engpässen zu unterscheiden:

- 1: Verbesserung der Informationslage bei Engpässen
- 2: Pragmatisches Engpassmanagement, um konkrete Engpässe im Versorgungsalltag zu vermeiden
- 3: Identifikation von Maßnahmen zur Vermeidung künftiger Engpässe

Übereinstimmung besteht, dass das Management in konkreten Engpasssituationen in Deutschland gut funktioniert (z. B. konnten Versorgungsengpässe bei Ampicillin Sulbactam durch eine enge und pragmatische Zusammenarbeit zwischen Herstellern und den Behörden abgewendet werden). Die Lieferengpass-Liste auf der BfArM-Website basiert auf freiwilligen Meldungen der Zulassungsinhaber für solche Arzneimittel, bei denen ein besonderer Informationsbedarf der Fachöffentlichkeit voraus gesetzt wird.

Damit rückt die Frage in den Vordergrund, wie die Ziele 1 und 3 erreicht werden können.

Dabei hat sich bereits in der Vergangenheit gezeigt, dass die Definition versorgungskritischer Wirkstoffe mit großen Schwierigkeiten behaftet ist. Die Liste versorgungskritischer Wirkstoffe des BfArM, die uns im Einzelnen allerdings bislang nicht bekannt ist, zeigt hier aus unserer Sicht einen pragmatischen und gangbaren Weg auf.

Auf Basis dieser Liste und im Hinblick auf die Erreichung der Ziele „verbesserte Information über Engpässe“ und „Identifikation von Maßnahmen zur Vermeidung künftiger Engpässe“ nehmen BAH, BPI, Pro Generika und vfa zum Diskussionspapier wie folgt Stellung:

Generell sollten sämtliche arzneimittelrechtliche und erstattungsrelevante Regelungen, sowie Marktmechanismen, und zwar bestehende wie neue, daraufhin analysiert werden, ob sie die Marktverengung und damit die Anfälligkeit für Engpässe bei versorgungskritischen Wirkstoffen weiter beschleunigen.

Zum Maßnahmenkatalog:

## **A. Maßnahmen auf nicht gesetzlicher Ebene**

### **1. Selbstverpflichtung zur frühzeitigen Meldung bei versorgungskritischen Wirkstoffen**

Eine Selbstverpflichtung zur frühzeitigen Meldung bei Lieferengpässen versorgungskritischer Wirkstoffe kann eine Möglichkeit zur Verbesserung der Informationslage (Ziel 1) sein. Darüber hinaus bildet eine Mitteilung allein durch den Hersteller die Versorgungslage naturgemäß unvollständig ab, da der Hersteller keine Auskunft über die noch im Markt befindlichen Volumina geben kann. Letzteres ist jedoch für die Versorgungssicherheit entscheidend.

- Zu klären ist aus Sicht der Herstellerverbände die rechtliche Form einer Selbstverpflichtung. Darüber hinaus bedarf es einer Klarstellung, dass diese Selbstverpflichtung der Vermeidung von Versorgungsengpässen dienen soll, woraus folgt, dass es um Wirkstoffengpässe gehen muss, nicht aber um Lieferengpässe einzelner Packungsgrößen oder Wirkstärken. Des Weiteren müsste anhand der Liste der versorgungskritischen Wirkstoffe defi-

niert sein, welche Wirkstoffe zu melden sind. Hierzu sollten zunächst restriktive Kriterien festgelegt werden, anhand derer eine handhabbare Liste versorgungskritischer Wirkstoffe erstellt werden kann. Die Kriterien könnten dabei lauten:

- bereits lange im Markt (generisch);
- gravierender Preisverfall;
- regelhaft nur ein Anbieter;
- parenterale Anwendung bzw. komplexer Herstellungsprozess.

Auf dieser Basis können die Praktikabilität überprüft und in der Folge die Kriterien und damit die Liste weiterentwickelt werden (siehe auch Punkt 5 Experten-Kommission). Zu definieren wäre zudem, welcher Zeitraum und welche Intensität des Störereignisses als meldepflichtiger Engpass anzusehen ist.

- Hervorzuheben ist, dass im Bereich der Rabattvertragsarzneimittel eine entsprechende Meldung an die Bundesoberbehörden ein schwerwiegendes Indiz für die Geltendmachung von Schadensersatzansprüchen und Vertragsstrafen durch die Krankenkassen darstellen würde. Unternehmen, die hiervon betroffen sind, haben mit (teilweise enorm) hohen Forderungen zu rechnen, die zu einem Zielkonflikt zwischen der Selbstverpflichtung und dem Nachweis der Lieferfähigkeit führen würden, zumal es hier im Konfliktfall vor allem auf die tatsächliche Lage im Markt ankommt, also die Lieferfähigkeit durch die nachfolgende Lieferkette.

## 2. Selbstverpflichtung gegenüber Anwendern und Krankenkassen

Eine Selbstverpflichtung gegenüber Krankenkassen und Anwendern führt nicht zu einer Verbesserung der Informationslage bei Engpässen (Ziel 1). Alle Rabattverträge enthalten bereits umfangreiche Lieferverpflichtungs- und Bevorratungsklauseln. Zudem müssen Hersteller Kassen bzw. ihren Bevollmächtigten auf Ankündigung jederzeit Zugang zum Unternehmen bzw. Lager einräumen, damit sich die Kasse vom Vorhandensein der Ware überzeugen kann. Schließlich ist jede Lieferfähigkeit – unabhängig vom Grund der Lieferunfähigkeit - in höchstem Maße sanktionsbewehrt. Soll das Ziel erreicht werden, die Informationslage der Akteure im Gesundheitssystem zu verbessern (Ziel 1), muss dies fokussiert (auf die versorgungskritischen Wirkstoffe) und vor allem zentral (über das BfArM-Register) erfolgen.

- Gegenüber Anwendern müsste z. B. auch definiert werden, wer unter diesen Begriff fällt. Sicher ist, zumindest im generischen Bereich, eine Information gegenüber allen verschreibenden Ärzten im Sinne einer Einzelinformation an diese nicht praktikabel.
- Unternehmen haben zudem in den vergangenen Monaten und Jahren weitere Ressourcen aufgebaut, um ihre Kunden, und hier vor allem die Kliniken, über mögliche Liefereinschränkungen zu unterrichten.

Im Krankenhausbereich führen jedoch die bestehenden Marktmechanismen immer wieder zur Gefahr unwirtschaftlicher Preise, so dass wie in der Vergangenheit – siehe Diskussion um den versorgungskritischen Wirkstoff 5-FU – die Liefersicherheit abreißt.

Zudem bestehen keinerlei Abnahmeverpflichtungen für die Krankenhäuser. Weiß aber der Hersteller nicht, welche Mengen eines Arzneimittels für die Klinikversorgung benötigt werden, erschwert dieses Unwissen die bedarfsgerechte Produktion.

### 3. Selbstverpflichtung zur maximalen Versorgungssicherheit bei versorgungskritischen Wirkstoffen

Pharmazeutische Unternehmer haben ein starkes Interesse an einer maximalen Liefersicherheit. Sie tun dies einerseits aus der Verpflichtung heraus, Patienten mit den von ihnen benötigten Arzneimitteln versorgen zu können. Andererseits schlägt, ökonomisch betrachtet, jede Lieferunfähigkeit nicht nur mit Umsatz- und Absatzverlusten zu Buche, sondern es bestehen (s. o.) erhebliche Risiken von Strafzahlungen (Vertragsstrafen, Schadenersatz). Hinzu kommt die Gefahr eines Imageschadens und länger oder für immer Kunden zu verlieren.

Treten dennoch Engpässe auf, liegen die Gründe zumeist außerhalb der Einflussosphäre des pharmazeutischen Unternehmers (Ausfall eines anderen Rabattvertragsunternehmens, Ausfall des API-Herstellers, Produktionsprobleme auf Ebene der Vorstufen). Die Wirkung der dann greifenden Sanktionen übersteigt bei weitem jede Form der Selbstverpflichtung.

Im Krankenhausbereich könnte eine Vertragsgestaltung mit einer Art von Abnahmegarantie, zu der sich die Krankenhäuser bereit erklären müssten, die Liefersicherheit verbessern. Mit dieser Abnahmeverpflichtung könnte der pharmazeutische Unternehmer die bedarfsgerechte Produktion besser planen und vorhalten, und die Krankenhausapotheke könnte ihre Versorgung gewährleisten.

### 4. Produktionsstandorte

Nach wie vor besitzt Deutschland eine starke Produktion sowohl im generischen Bereich als auch bei patentgeschützten Arzneimitteln. Allerdings muss sich der Produktionsstandort Deutschland gerade auch im konzerninternen Wettbewerb bei jeder neuen Standortentscheidung immer wieder neu behaupten. Angesichts der zunehmenden Stärke und Standortvorteile anderer Produktionsländer fällt dies oft schwer.

Auch wenn Deutschland noch zwei der größten generischen Produktionsstätten europaweit besitzt, stellt sich angesichts des zunehmenden Kostendrucks die Frage, ob hier langfristig die Produktion von insbesondere hochvolumigen und versorgungsrelevanten Produkten aufrechterhalten werden kann. Gerade bei diesen Produkten wirken sich die Kostenvorteile in anderen Produktionsländern in besonderem Maße aus, zumal im Pharmadialog am 8.10.2015 Konsens darüber bestand, dass weitere, signifikante Effizienzsteigerungen in den Produktionsprozessen in Deutschland kaum noch möglich sind.

Daher sollte im Sinne von Ziel 3 als erster Schritt alles dafür getan werden, den Kostendruck auf die (v. a. generische) Produktion von Arzneimitteln in Deutschland nicht noch weiter zu verschärfen. Zudem sollte auch über den Pharmadialog hinaus mit Experten und der Industrie beraten werden, wie die Arzneimittelproduktion in Deutschland gesichert und möglichst gestärkt werden kann.

### 5. Einrichtung einer Expertenkommission

Wie das Gutachten von IMS „Best Practice Ansätze bei Arzneimittelengpässen im internationalen Vergleich“ von 2015 zeigt, verfolgen mehrere Länder einen Multi-Stakeholder-Ansatz, um die Fol-

gen von Arzneimittelengpässen so gering wie möglich zu halten. Dabei sind verschiedene Herangehensweisen denkbar.

Auf der einen Ebene geht es um die praxisnahe Abstimmung zwischen Behörden und Herstellern bestimmter Produkte, um konkrete Engpässe zu koordinieren und deren Auswirkungen so gering wie möglich zu halten (siehe Ziel 2). Diese Abstimmungsprozesse finden bei versorgungskritischen Wirkstoffen bereits heute statt.

Auf einer anderen Ebene sollte eine Expertenkommission über Maßnahmen zur Erreichung von Ziel 3 (Maßnahmen zur Vermeidung künftiger Engpässe) eingerichtet werden, um die ersten Ansätze, die im Pharmadialog diskutiert werden können, gezielt weiterzuentwickeln.

## 6. Beschleunigte MR-Verfahren

In Einzelfällen könnte eine Beschleunigung von MR-Verfahren einen positiven Effekt auf die Versorgungssituation haben.

## B. Auf gesetzlicher Ebene

### 1. Einführung einer gesetzlichen Meldeverpflichtung für versorgungskritische Wirkstoffe

Eine gesetzliche Meldeverpflichtung für Engpässe bei versorgungskritischen Wirkstoffen bietet gegenüber einer Selbstverpflichtung keine Vorteile. Sie hat allerdings unter dem Aspekt der Handhabbarkeit und der Praxisorientierung den gravierenden Nachteil, dass bei einer gesetzlichen Regelung die Liste der versorgungskritischen Wirkstoffe justiziabel ist, wie im Fachgespräch am 9.11.2015 deutlich gemacht wurde, und daher nicht ohne Weiteres an die praktischen Notwendigkeiten angepasst werden kann. Bei einer Selbstverpflichtung hingegen ist die Liste vertraglich eingebunden und kann somit leichter angepasst werden.

### 2. Einführung beziehungsweise Ausdehnung von Bevorratungspflichten bei bestimmten versorgungskritischen Arzneimitteln (Hersteller, Großhandel, Krankenhaus/-Apotheken)

Bereits jetzt bestehen verschiedene gesetzliche Bevorratungsaufgaben. Gemäß § 15 ApBetrO hat eine öffentliche Apotheke einen Vorrat an Arzneimitteln vorzuhalten, der mindestens dem durchschnittlichen Bedarf für eine Woche entspricht. Die Krankenhausapotheke hat gemäß § 30 ApBetrO und der Großhandel hat gemäß § 52b Abs. 2 AMG den durchschnittlichen Bedarf von zwei Wochen vorrätig zu halten. Der pharmazeutische Unternehmer muss gemäß § 52b Abs. 2 AMG eine bedarfsgerechte und kontinuierliche Belieferung vollversorgender Arzneimittelgroßhandlungen gewährleisten.

Die pharmazeutischen Unternehmer haben im Durchschnitt Arzneimittel am Lager, die bis zu einem halben Jahresumsatz entsprechen. Damit übersteigen sie die gesetzlich definierten Lagerfristen von Großhandel und Apotheken zusammengenommen deutlich. Dies ist Ausdruck der Tatsache, dass Arzneimittel nicht Just-in-Time produziert werden, sondern im Schnitt ein halbes Jahr Vorlaufzeit haben. Das Problem der Engpässe beim versorgungskritischen Wirkstoff 5-FU in Deutschland zeigt exemplarisch, dass dieses nicht durch geringe Lagerkapazitäten (der Hersteller) ausgelöst wurde, sondern durch unwirtschaftliche Preise, den Marktaustritt eines Anbieters, den

Produktionsausfall eines weiteren Unternehmens und kurzfristig fehlende Produktionskapazitäten, um diese Ausfälle ad hoc zu kompensieren.

Produkte wie 5-FU sind komplex in der Herstellung, daher anfällig in der Produktion. Das führt dazu, dass ohnehin nur wenige Wettbewerber und damit Produktionskapazitäten vorhanden sind. Scheidet einer von ihnen aus welchen Gründen auch immer aus dem Markt aus, können die verbleibenden seine Volumina nicht ohne weiteres auffangen. Das Problem der Versorgungssicherheit bei diesen Wirkstoffen ist nicht das Lager (zumindest des Herstellers), sondern es sind die Produktionskapazitäten.

Bei niedrigpreisigen Arzneimitteln, wie zum Beispiel den besonders versorgungskritischen parenteralen Krankenhausprodukten, kommt allerdings der Aspekt der Lagerkosten hinzu. Bei diesen, teilweise nur noch bedingt wirtschaftlichen Produkten würde ein weiterer Kostenanstieg, wie ihn eine Beauftragung zu erhöhter Lagerhaltung bedeutet, eher zu Marktaustritten von Marktteilnehmern führen – sofern eine noch größere Lagerhaltung nicht durch den Arzneimittleinkauf der Kliniken honoriert werden würde. Es ist hier sehr darauf zu achten, dass Maßnahmen gegen Lieferengpässe nicht dazu führen, diese tendenziell zu verschärfen.

Schließlich sei noch der Hinweis erlaubt, dass in den USA mit ihren bei weitem größeren Lieferengpass-Problemen eine Reihe von Maßnahmen insbesondere zum besseren Management getroffen wurde. Eine Bevorratungspflicht wurde aber nicht eingeführt.

### 3. Verankerung einer Vorsorge- und „Schadensminderungs“-Pflicht

Auch hier gilt, dass die gesamte Tätigkeit des pharmazeutischen Unternehmers darauf gerichtet ist, seine Produkte am Markt anzubieten. Es liegt daher in seinem ureigensten Interesse, jederzeit lieferfähig zu sein.

Aus der retrospektiven Betrachtung wird man dazu kommen, dass die wirklich versorgungsrelevanten Engpässe der Vergangenheit (ein Ersatzprodukt war am Markt nur noch schwer oder nicht erhältlich) auf Produktionsproblemen beruhten, die auch und unabhängig von weiteren Produktionsauflagen eingetreten wären. Daher lässt sich für die Zukunft wohl ableiten, dass, insbesondere bei den besonders versorgungskritischen Wirkstoffen, eine weitere Beauftragung des Produktionsprozesses nicht zu einer Verringerung von Arzneimittelengpässen in diesem versorgungsrelevanten Bereich führen würde. Hingegen könnte eine weitere auflagenbedingte Kostensteigerung in der Produktion zu weiteren Marktaustritten, damit zu einer weiteren Marktverengung und somit zu einer Erhöhung des Engpassrisikos führen.

Auf europäischer Ebene wird die Thematik i.Ü. auch diskutiert. So hat am 9.10.2015 bei der EMA ein Workshop mit dem Titel „product shortages due to manufacturing and quality problems: developing a proactive approach to prevention“ stattgefunden. Von deutscher Seite sollten diese oben genannten Mechanismen auch in den europäischen Diskussionsprozess eingebracht werden.

### 4. Monitoringbefugnis der Versorgungssicherheit durch die Bundesoberbehörden in Anlehnung an § 51 des Energiewirtschaftsgesetzes

Eine solche Befugnis mit ihren weitreichenden möglichen Konsequenzen bedarf einer gründlichen Prüfung, insbesondere auch deshalb, weil es erhebliche Unterschiede zwischen dem Strom- und Gasmarkt einerseits und dem sehr viel stärker diversifizierten Arzneimittelmarkt andererseits gibt.



So ist z. B. die Internationalisierung völlig unterschiedlich, wie sich an den hohen Import- und Exportquoten von Arzneimitteln aus bzw. in eine Vielzahl von Ländern ablesen lässt.

#### 5. Gesetzliche Wartefrist bzw. Zustimmungsvorbehalt der Bundesoberbehörden bei freiwilligem Marktrückzug

Eine Wartefrist-Regelung ist bereits im AMG in § 29 gegeben: **(1c)** *Der Inhaber der Zulassung hat der zuständigen Bundesoberbehörde nach Maßgabe des Satzes 2 anzuzeigen, wenn das Inverkehrbringen des Arzneimittels vorübergehend oder endgültig eingestellt wird. Die Anzeige hat spätestens zwei Monate vor der Einstellung des Inverkehrbringens zu erfolgen. Dies gilt nicht, wenn Umstände vorliegen, die der Inhaber der Zulassung nicht zu vertreten hat.*

Einen Zustimmungsvorbehalt der Bundesoberbehörden halten wir allein schon aus verfassungsrechtlichen Gründen für nicht ausführbar.

Eine Verlängerung der Wartefrist halten wir für nicht zielführend.

#### 6. Befugnis der Bundesoberbehörden, Parallelexporte bei Versorgungsengpässen zu untersagen oder einem Erlaubnisvorbehalt zu unterwerfen

Einige wenige Länder wie Griechenland haben dieses Instrument zeitweise bereits angewendet. Hierfür gelten allerdings hohe rechtliche Hürden.

#### 7. Prüfung der Ausgestaltung von Rabattverträgen

Bei versorgungskritischen Arzneimitteln ist auf politischer Ebene zwischen dem betriebswirtschaftlichen Interesse von Kliniken bzw. Krankenkassen an möglichst hohen Rabatten bzw. möglichst niedrigen Preisen einerseits und der Notwendigkeit der künftigen Sicherung der Versorgung durch für Kassen, Kliniken und Unternehmen nachhaltige Marktmechanismen andererseits abzuwägen. Denn ein Fall wie 5-FU, bei dem es wegen des hohen Kostendrucks zu der bekannten prekären Versorgungslage kam, kann sich bei den aktuell geltenden Marktmechanismen in Deutschland jederzeit wiederholen (siehe Ziel 3).

Soweit generische versorgungskritische Wirkstoffe betroffen sind, sind diese zusätzlich zum Preiswettbewerb auf Unternehmensebene bereits vielfach preis- und rabattreguliert. Der Generikamarkt ist beispielsweise flächendeckend festbetrags geregelt. Daher sollten zumindest Rabattverträge für versorgungskritische Wirkstoffe ausgesetzt werden, um den schon bestehenden Preisdruck nicht weiter zu erhöhen. Ggf. sind analog der Impfstoffregelung Mehrpartnerverträge vorzusehen. Dabei sind jedoch zwingend verbindliche Liefermengen vorzusehen.

Ein weiterer Punkt betrifft die Durchführung von Rabattverträgen. Häufig ist die Zeit zwischen Zuschlag des Rabattvertrages und Vertragsstart zu kurz. Unternehmen können nicht die gesamte in einer Ausschreibung angebotene Menge in der Hoffnung produzieren, den Zuschlag zu erhalten, weil sie diese Menge bei Nichtzuschlag und einem weitestgehend rabattvertragsgeregelten Markt nicht verkaufen können. Sind die Zeiten zwischen Zuschlag und Rabattvertragsstart dann zu kurz, kann es gerade am Anfang eines Rabattvertrages zu Engpässen kommen (und zwar, obwohl diese Vertragsstrafen- und Schadensersatzbewehrt sind). Diese Situationen wären leicht vermeidbar, wenn die Zeit zwischen Zuschlag und Vertragsstart verlängert werden würde. Dies bedeutet keine

Mehrausgaben für die Kassen, sondern lediglich ein anderes Management der Ausschreibungen durch die Krankenkassen.

#### 8. Umsetzung von Art. 63 und/oder Art. 126 RL in deutsches Recht

Ausnahmen von Art. 63 (Vorgaben zur Etikettierung und Packungsbeilage) könnten in Einzelfällen hilfreich sein und wurden u. W. bereits bei einzelnen Impfstoff-Engpässen genutzt.

Art. 126a wirft eine Vielzahl von Fragen auf (z. B. Wer übernimmt die Pharmakovigilanzverpflichtungen und die Haftung?). I. Ü. handelte es sich dabei um einen grundrechtsrelevanten Eingriff mit hohen Hürden. Daher sollten die anderen zur Verfügung stehenden Mittel (MR-Zulassung; Importregelungen nach § 73 AMG) genutzt werden.

30.11.2015