| **Gesundheit** | Mobilität | Bildung |

Versorgungsrelevanz generischer Antibiotika – Marktentwicklung, Regulierung und Versorgungssicherheit

Martin Albrecht, Fabian Berkemeier, Ariane Höer, Christoph de Millas, Meilin Möllenkamp

IGES Institut im Auftrag von Pro Generika
Januar 2017

IGES Institut. Ein Unternehmen der IGES Gruppe.

Inhaltsverzeichnis

Inhalt	Folien-nummer
Executive Summary	4-18
1. Marktanalyse und Auswirkungen von Regulierungsinstrumenten	19-63
1.1 Marktanalyse • Ambulanter Antibiotikamarkt • Stationärer Antibiotikamarkt • Gegenüberstellung ambulanter und stationärer Sektor	20-46
1.2 Regulierungsinstrumente • Übersicht: Bedeutung von Rabattverträgen und Festbeträgen für den ambulanten Antibiotikamarkt • Rabattverträge • Festbeträge • Einfluss des Festbetragsniveaus auf die Anbieterkonzentration am Beispiel Amoxicillin	47-67
1.3 Fazit	68-70

Inhaltsverzeichnis

Inhalt	Folien-nummer
2. Lieferengpässe, Auswirkungen und Lösungsansätze	71-96
2.1 Lieferengpässe und Auswirkungen auf die Versorgung • Lieferengpässe bei Antibiotika in Deutschland • Fallbeispiel 1: Ampicillin + Sulbactam • Fallbeispiel 2: Benzylpenicillin-Benzathin • Zwischenfazit	72-90
2.2 Instrumente zur Vermeidung von Lieferengpässen bei Arzneimitteln	91-93
2.3 Fazit	94-96

Executive Summary

Hintergrund und Zielstellung der Studie

- Die Studie untersucht die Versorgungsrelevanz von Generika und den Einfluss aktueller Marktentwicklungen sowie von Regulierungsinstrumenten auf das Risiko von Lieferengpässen bei Antibiotika.
- Berichte von Lieferengpässen bei Antibiotika geben Anlass zur Sorge, dass die Versorgungssicherheit kurz- und langfristig gefährdet sein könnte.

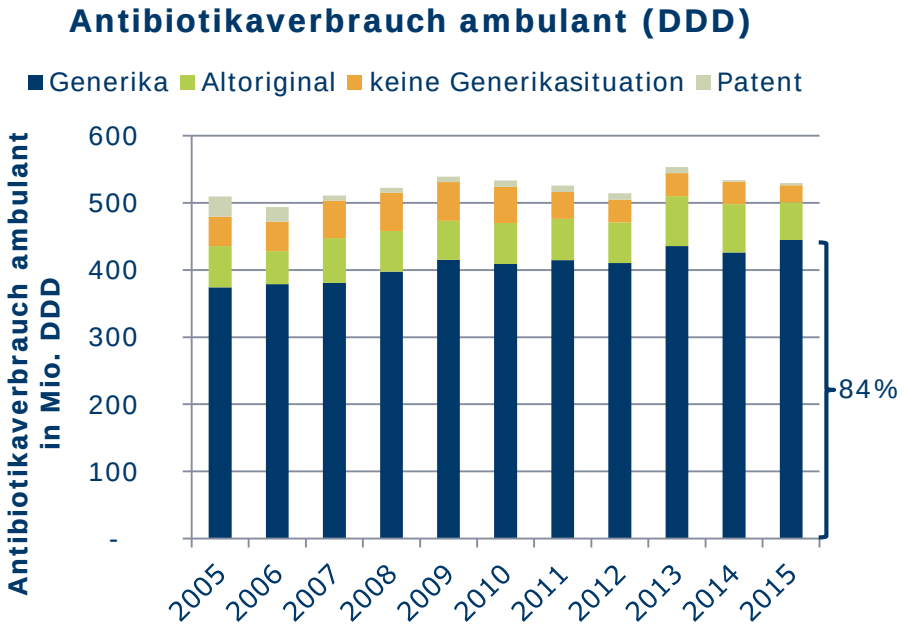
Gegenstand der Studie

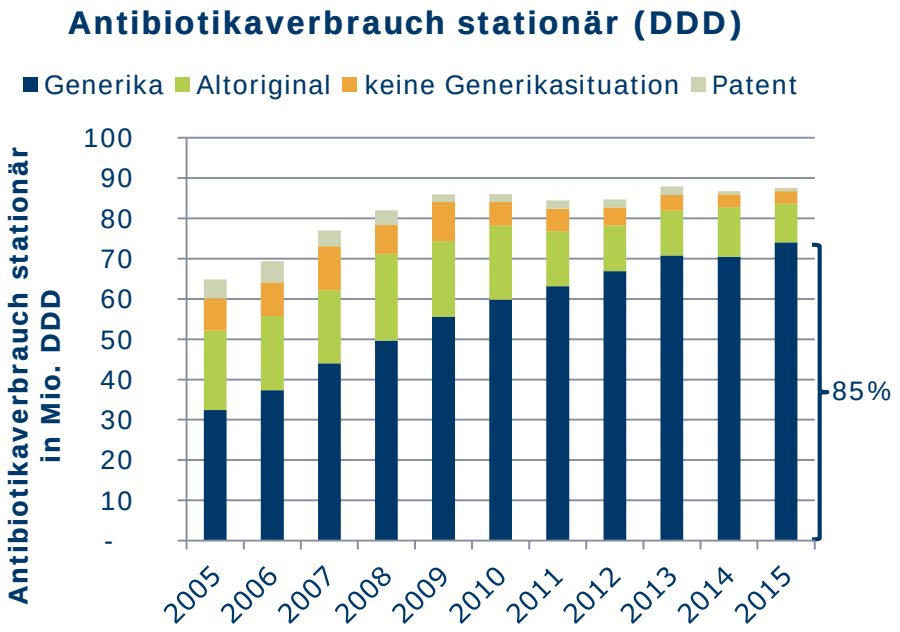
- Entwicklung des Antibiotikamarktes (Umsatz, Verbrauch, Marktkonzentration) im ambulanten und stationären Sektor in Deutschland im Zeitraum 2005 bis 2015, insbesondere Generika.
- Bedeutung von Rabattvereinbarungen und Festbetragsregulierung für den Antibiotikamarkt.

Datenbasis

- Verordnungsdaten ambulanter Sektor: INSIGHT Health NVI (alle Antibiotika in verschiedenen therapeutischen Untergruppen)
- Verbrauchsdaten stationärer Sektor: IMS Health DKM® (ausschließlich systemische Antibiotika)
- Festbetragsstufen und Erstattungsniveaus: IGES nach Lauer-Taxe®

Versorgung mit Antibiotika überwiegend durch Generika





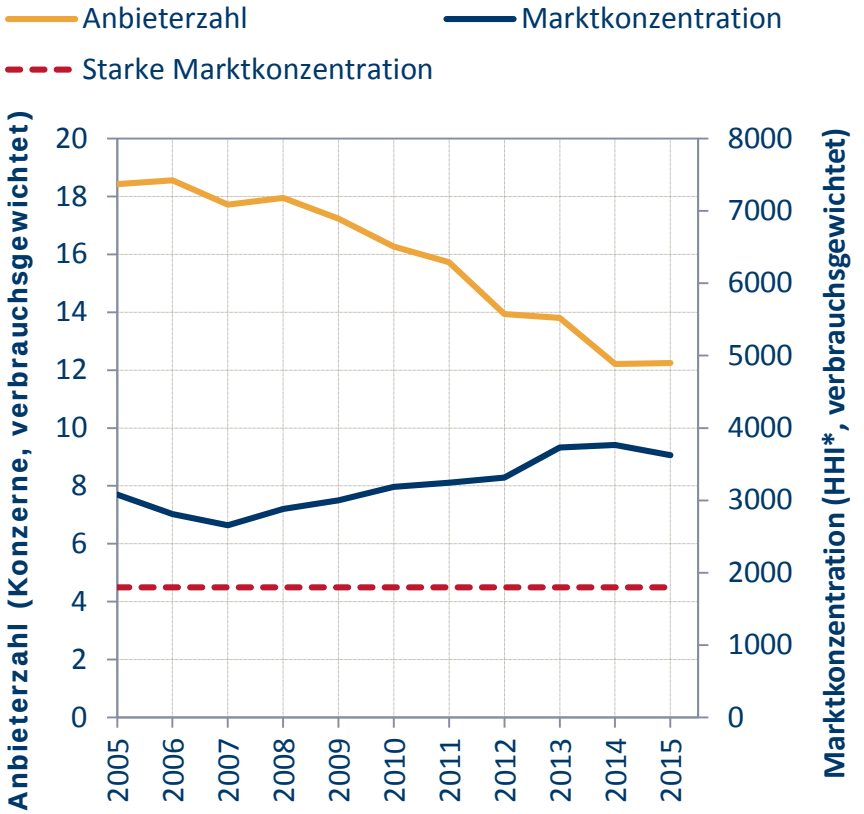
Quelle: IGES Berechnungen nach NVI.

- Auf **Generika** entfallen gegenwärtig mit 84% im ambulanten und 85% im stationären Sektor der überwiegende Teil der Versorgung mit Antibiotika. Damit haben Generika im Vergleich zum Gesamtmarkt bei Antibiotika einen überdurchschnittlich hohen Anteil am Antibiotikaverbrauch.
- Der Antibiotikaverbrauch ist seit 2005 im ambulanten Sektor weitgehend konstant, im stationären dagegen deutlich gestiegen.

Ambulanter Sektor: Rückläufige Anbieterzahl und steigende Marktkonzentration bei konstantem Verbrauch

- Der **Antibiotikaverbrauch** bewegt sich seit 2005 auf einem weitgehend konstanten Niveau von etwa 500 Mio. DDD im Jahr. Aufgrund des gestiegenen Generikaanteils sank der **Antibiotika-umsatz** (ApU) seit 2005 um 30% auf 286 Mio. €.
- Die **Marktkonzentration** (HHI) ist auf aggregierter Ebene moderat und für die große Gruppe der systemischen Antibiotika zeitweise erhöht, aber ohne Aufwärtstrend.
- Auf Einzelwirkstoffebene hat die **Anbieterkonzentration** deutlich zugenommen, die Anbieterzahlen sind rückläufig. Auch für die fünf verbrauchs-stärksten Antibiotika zeigt sich eine hohe Anbieterkonzentration.

Durchschnittliche Anbieterzahl und Marktkonzentration eines Wirkstoffs

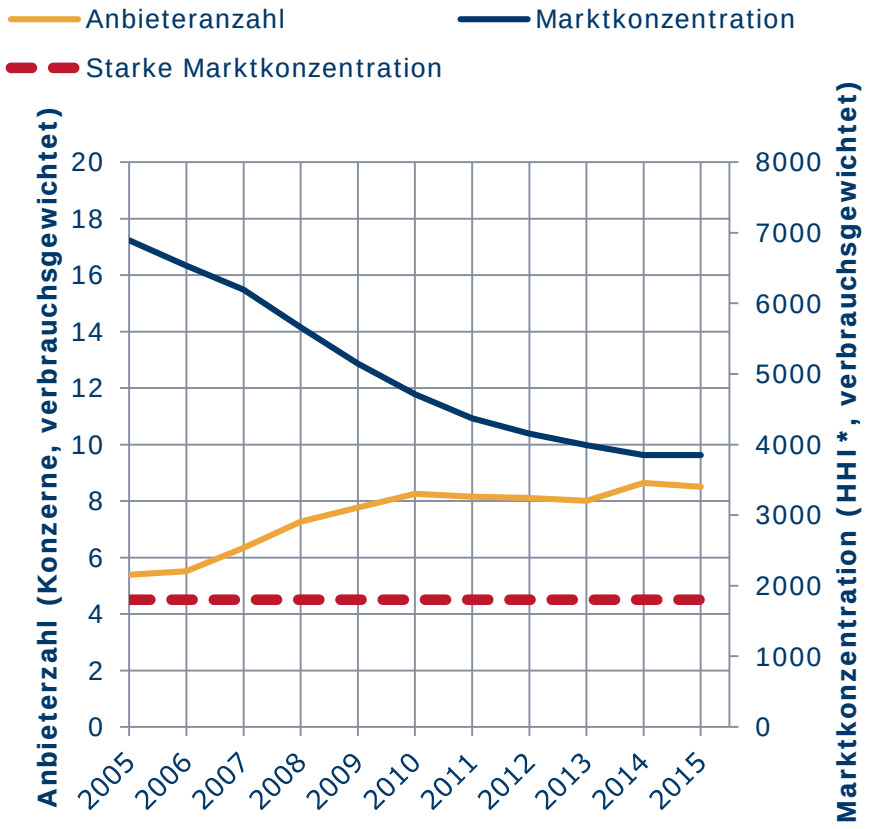


Quelle: IGES Berechnungen nach IMS und NVI.
*HHI = Herfindahl-Hirschman-Index

Stationärer Sektor: Steigende Wettbewerbsintensität bei steigendem Verbrauch, stark sinkendes Preisniveau

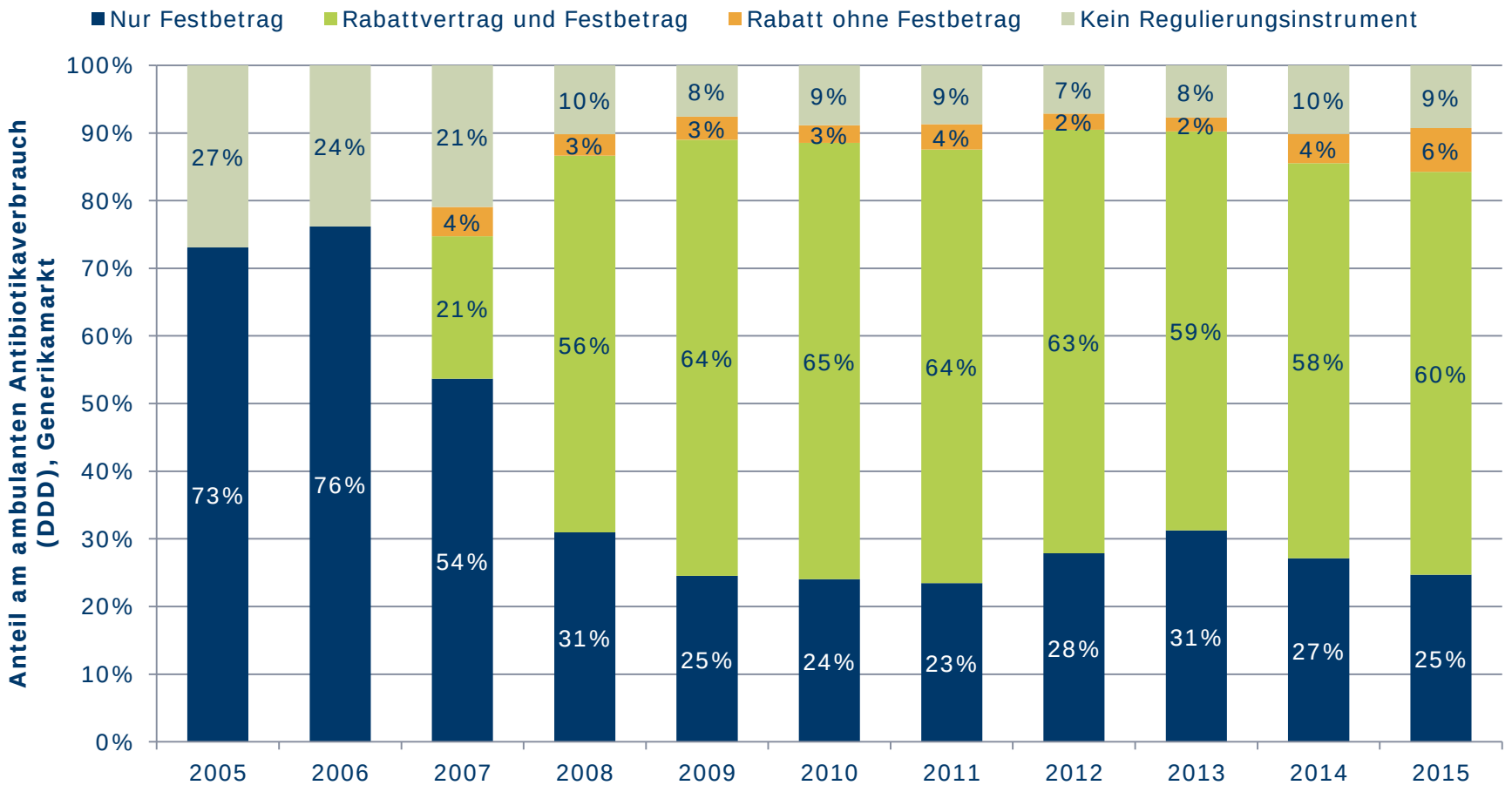
- Der **Verbrauch** systemischer Antibiotika (J01) hat seit 2005 von ca. 65 Mio. auf ca. 88 Mio. DDD (+35%) zugenommen.
- Seit 2011 sinken die **Ausgaben** trotz weiterhin steigenden Verbrauchs, gleichzeitig erhöht sich die Generikaquote. Insbesondere das **Preisniveau** der verbrauchsstärksten Antibiotika ist seit 2005 stark gesunken.
- Gleichzeitig hat sich der Wettbewerb im Betrachtungszeitraum deutlich intensiviert: Die Gesamtzahl der Anbieter stieg um 58%, die **Marktkonzentration** (HHI) sank auf aggregierter Ebene um ca. 20%. Sie liegt damit unter dem Schwellenwert für eine hohe Konzentration. Auf Einzelwirkstoffebene ist die Anbieterkonzentration hingegen weiterhin erhöht.

Durchschnittliche Anbieterzahl und Marktkonzentration eines Wirkstoffs



Quelle: IGES Berechnungen nach IMS und NVI.
*HHI = Herfindahl-Hirschman-Index

Über 90 % der Generikaverordnungen werden durch Rabattverträge und/oder Festbeträge **reguliert**

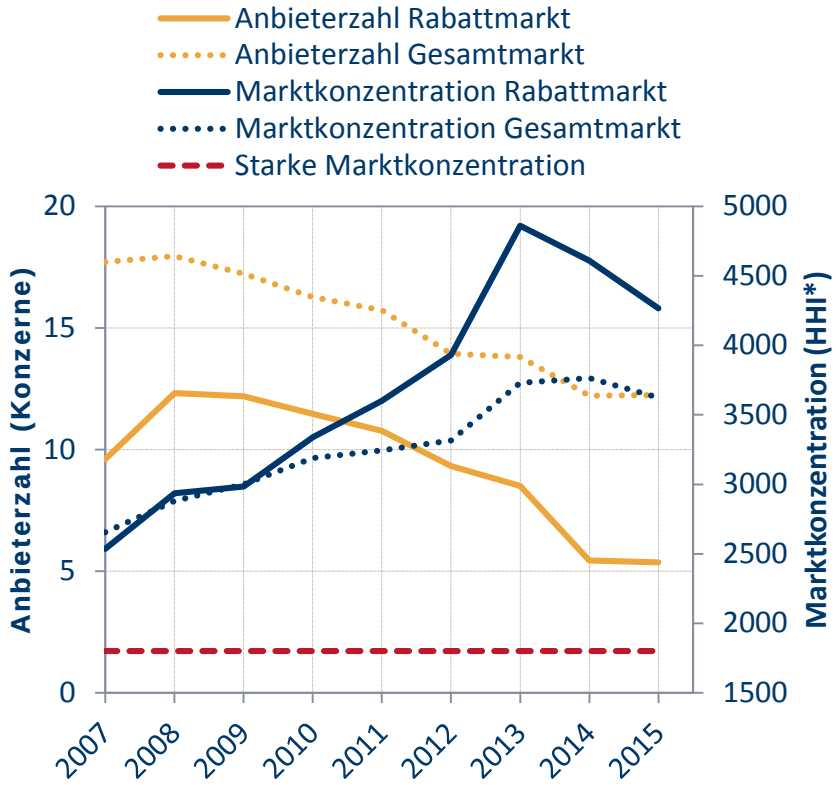


Quelle: IGES Berechnungen nach NVI (Insight Health).

Fokussierung auf wenige Anbieter im **Rabattmarkt** lässt Marktkonzentration im Gesamtmarkt steigen

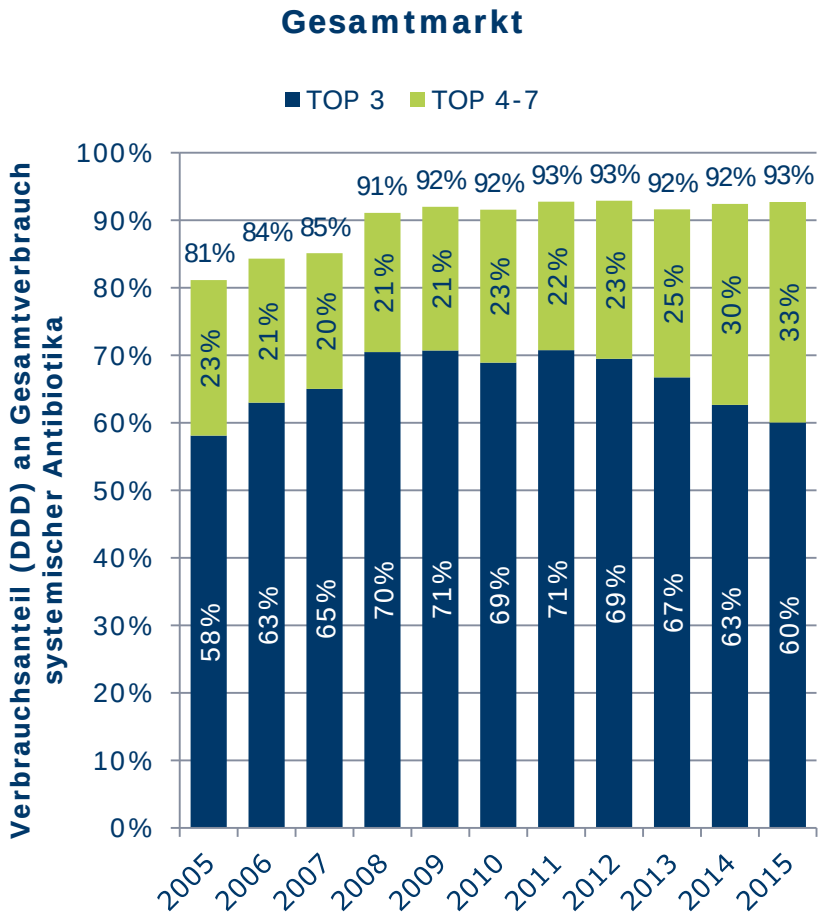
- Der **Verbrauch von Antibiotika unter Rabattvereinbarungen** hat im Betrachtungszeitraum deutlich zugenommen. Es zeigt sich eine **zunehmende Marktsegmentierung** der Anbieter nach Wirkstoffen.
- Bei immer mehr Wirkstoffen konzentrieren sich Rabattvereinbarungen auf **wenige Anbieter** des Wirkstoffs.
- Je verbrauchsstärker ein Wirkstoff, desto höher ist die Bedeutung von Rabattvereinbarungen.
- Insgesamt trägt diese Entwicklung zur **Erhöhung der Marktkonzentration** bei.
- Seit 2008 halbierte sich die durchschnittliche verbrauchsgewichtete Anzahl von Anbieterkonzernen eines Wirkstoffes **im Rabattmarkt** von 12 auf 5.

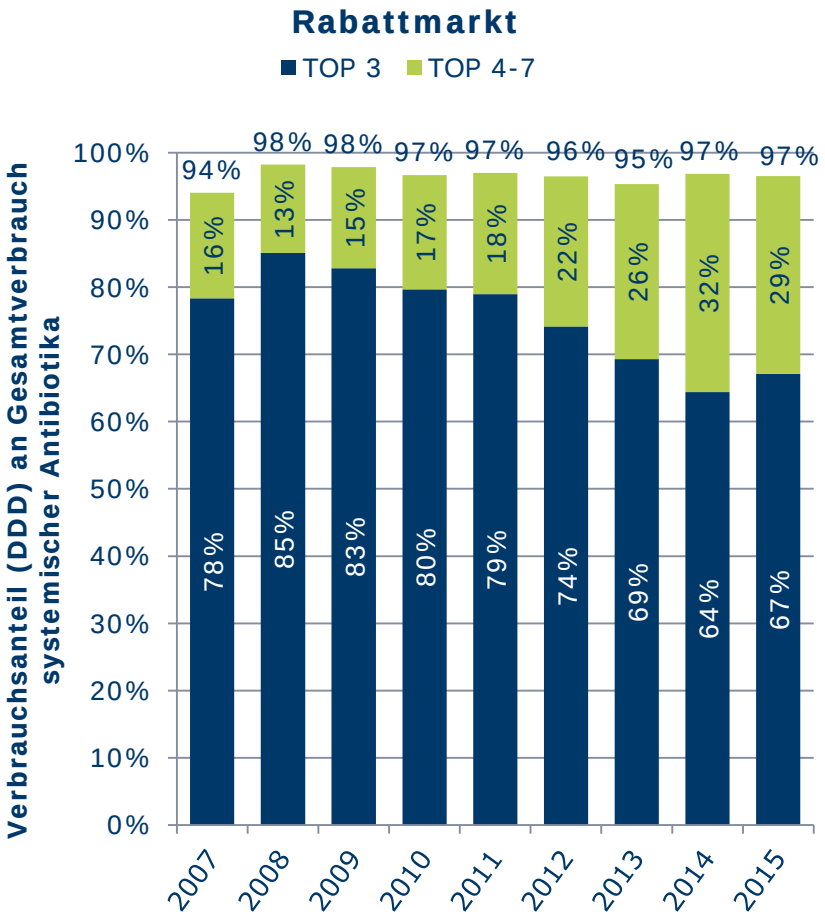
Durchschnittliche Anbieterzahl und Marktkonzentration eines Wirkstoffs



Quelle: IGES Berechnungen nach IMS und NVI. Verbrauchsgewichtete Durchschnitte eines Einzelwirkstoffs
*HHI = Herfindahl-Hirschman-Index

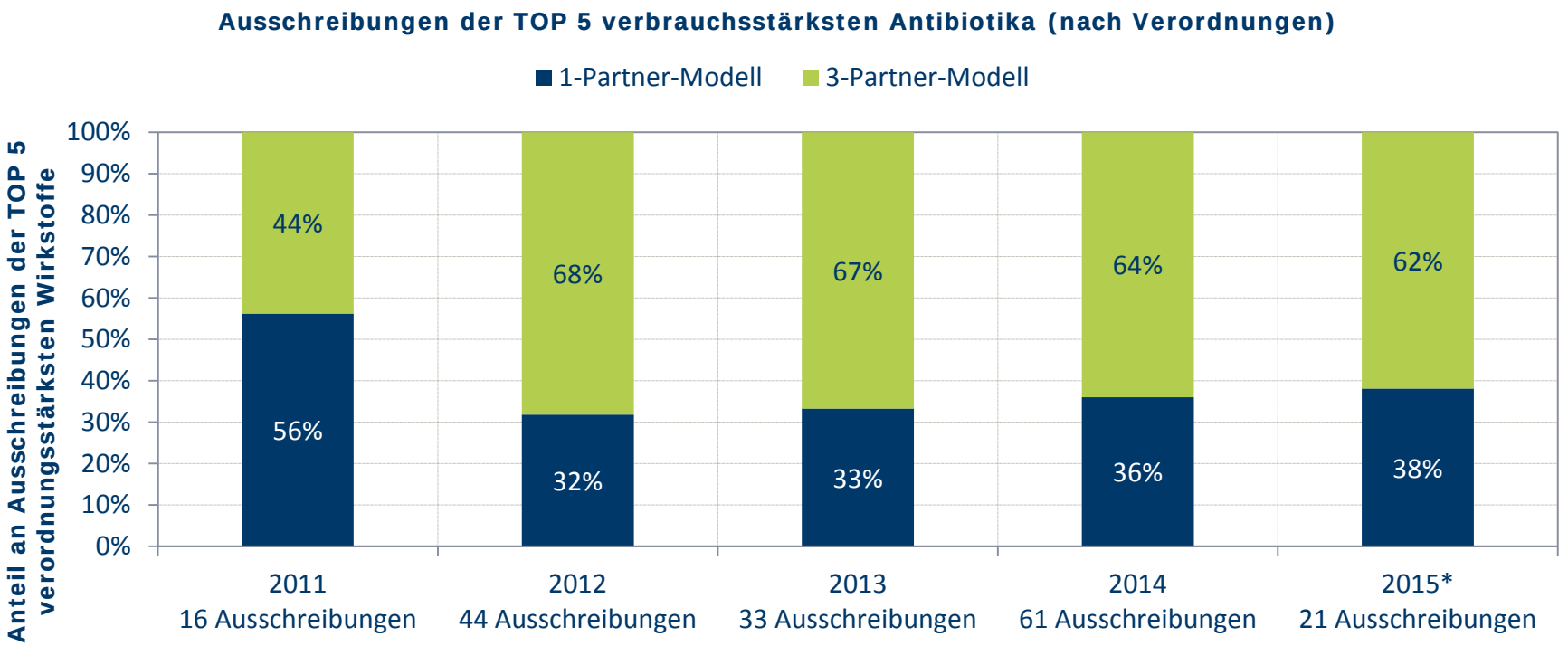
Nur 3 % des rabattierten Antibiotikaverbrauchs im ambulanten Sektor entfällt **nicht auf die TOP 10-Konzerne**





Quelle: IGES Berechnungen nach NVI.

Rabattausschreibungen im 1-Partner-Modell nehmen wieder zu: weitere Marktverengung wahrscheinlich



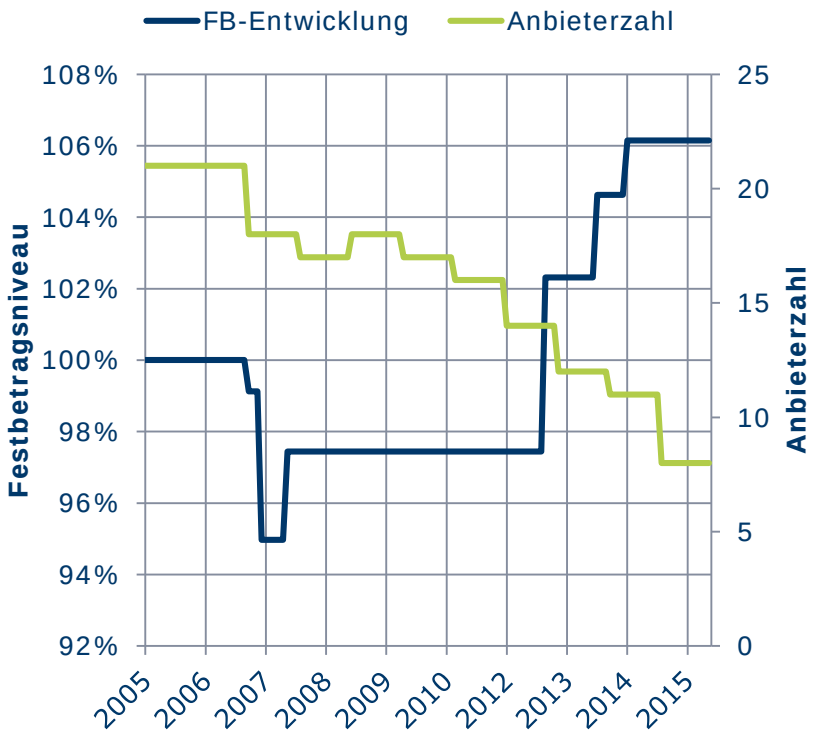
- Seit 2013 steigt der Anteil von Rabattausschreibungen im 1-Partner-Modell.
- Im Jahr 2014 wurde über ein Drittel der Rabattausschreibungen für Antibiotika im 1-Partner-Modell durchgeführt.
- Dieser Trend unterstützt die zunehmende Marktverengung auf wenige Anbieter und begünstigt potenziell die Entstehung von Lieferengpässen.

Quelle: IGES nach Insight Health. Bestimmung der TOP 5 Wirkstoffe durch Insight Health anhand verordneter Packungseinheiten

Effekte von **Festbetragsanpassungen** überlagert von Rabattvereinbarungen

- Ein systematischer Einfluss der **Festbetragsregulierung** auf die Veränderung von Anbieterzahlen und Marktkonzentration ließ sich nicht feststellen.
- Grund dafür könnte sein, dass für die Mehrheit der festbetragsregulierten Antibiotika Rabattverträge gelten und sich somit Einflüsse überlagern.
- Eine Erhöhung von Festbeträgen allein dürfte daher vermutlich kaum zu einer Senkung der Marktkonzentration beitragen.
- Aufgrund des sehr **hohen Rabattvertragsanteils** am Verbrauch (86% bzw. 63% für feste bzw. flüssige orale Darreichungsformen) ist davon auszugehen, dass **Festbetragserhöhungen nur bedingt** dazu beitragen können, die **Marktkonzentration** zu **senken**.

Beispiel Amoxicillin: Sinkende Anbieterzahlen trotz steigendem Festbetragsniveau für **flüssige** orale Darreichungsformen

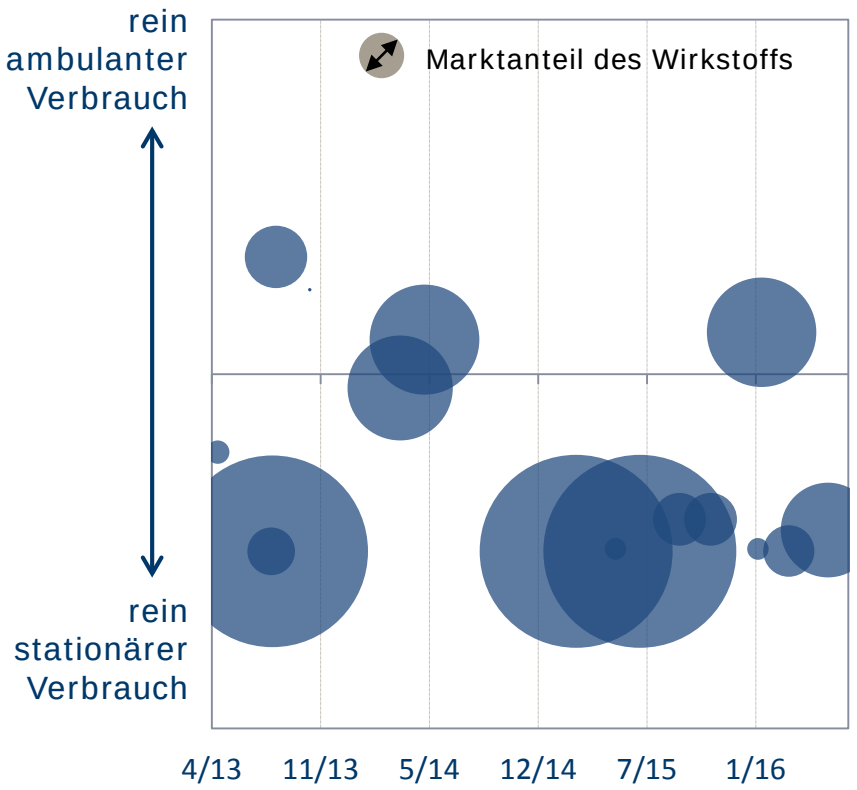


Quelle: IGES Berechnungen nach LauerTaxe® und NVI.

Wirkstoffe mit **gemeldeten Lieferengpässen** vor allem im stationären Sektor von Bedeutung

- Die Marktentwicklungen haben insgesamt zu einer tendenziell **erhöhten Wahrscheinlichkeit** von Lieferengpässen geführt.
- Die Lieferengpässe betreffen vor allem Antibiotika, die hauptsächlich im **stationären Sektor** eingesetzt werden.
- Von Lieferengpässen betroffen sind häufig **Injektionen** (Parenteralia) mit hohen Anforderungen an die Produktion.
- Im Bereich der Antiinfektiva sind besonders Standardantibiotika aus der Klasse der ß-Lactame betroffen.

Lieferengpässe von Antibiotika und Marktanteile im jeweiligen Sektor seit 2013

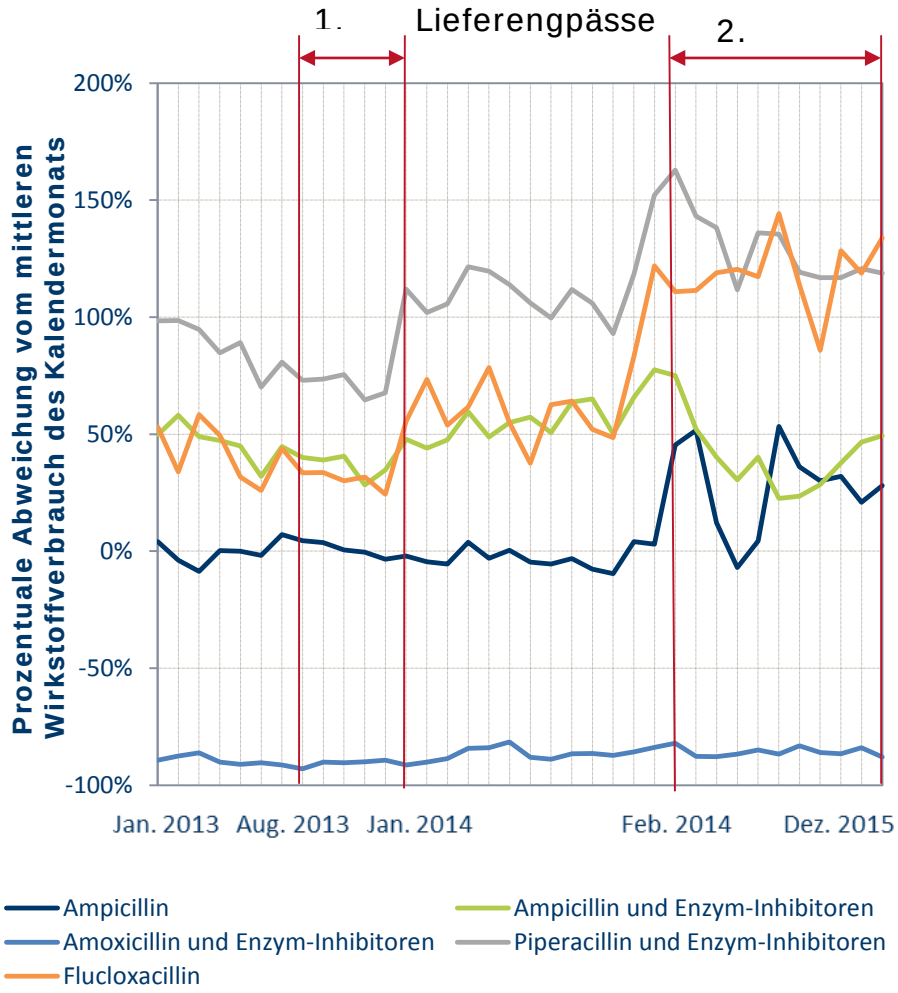


Anmerkung: Für Wirkstoffe der ATC-Gruppe J04 (Tuberkulosemittel) liegen für den stationären Markt keine Daten vor. Obwohl diese ebenfalls von Liefereng-pässen betroffen waren, sind sie daher nicht in der Grafik aufgeführt.

Quelle: Lieferengpässen: BfArM (2016): Lieferengpässe bei Humanarzneimitteln. Stand 06.06.2016; Marktanteile: IGES Berechnungen nach NVI und IMS

Lieferengpässe konterkarieren rationalen Antibiotikaeinsatz: Beispiel **Ampicillin+Sulbactam**

- Die untersuchten Fallbeispiele zeigen, dass im Falle von Lieferengpässen nicht immer gleichwertige **Ausweichpräparate** anderer Hersteller verfügbar waren.
- Bei den meisten Lieferengpässen konnte auf andere Packungsgrößen, Darreichungsformen oder Ausweich-präparate zurückgegriffen werden.
- Ausweichreaktionen auf Alternativ-wirkstoffe (z. B. Verordnung von Breitbandantibiotika anstelle spezifischer Wirkstoffe) beeinträchtigen jedoch teilweise einen rationalen Antibiotikaeinsatz.
- Ärzte verharren teilweise bei der Verordnung des Ausweich-Wirkstoffes trotz Wiederverfügbarkeit des ursprünglichen Wirkstoffs.



Quelle: IGES Berechnungen nach IMS Health.

Maßnahmen zur Vermeidung von Lieferengpässen zielen bisher vor allem auf **Engpass-Management** ab

Ein Großteil der in Deutschland implementierten Instrumente sowie aktuelle Reformansätze zielen auf eine **Verbesserung der Informationslage** und damit auf eine **Optimierung des Engpass-Managements** im Falle von Lieferengpässen ab:

1. **Möglichkeit** für Krankenhausapotheken oder krankenhausversorgende Apotheken nicht nach § 21 AMG in Deutschland zum Verkehr zugelassene Arzneimittel **im Bedarfsfall** (z. B. bei Lieferengpässen) **zu importieren** (Entwurf AMVSG)
2. **Freiwilliges Melderegister** des BfArM für Lieferengpässe bei Humanarzneimitteln
   - **Selbstverpflichtung** der Hersteller **zur Meldung** eingetretener/absehbarer Liefer-engpässe bei versorgungsrelevanten Arzneimitteln in BFArM-Register (Pharmadialog)
3. **Verpflichtende Mindestlagerbestände**
   - Auflage der Lagervorhaltung für **Großhändler** (2 Wochen) (§ 52b (2) AMG) und für **Apotheker** (1 Woche) (15 Abs. Apothekenbetriebsordnung)

Quellen: Bundesministerium für Gesundheit (2016): Bericht zu den Ergebnissen des Pharmadialogs. S.23-24.
Deutsche Bundesregierung (2016): Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (BT-Drs. 18/10208).

Weitere Maßnahmen, die an den **Ursachen** von Lieferengpässen ansetzen, sind erforderlich

Darüber hinaus werden Maßnahmen zur **Vermeidung von Lieferengpässen** diskutiert und gefordert. Erste Maßnahmen sind bereits initiiert:

1. **Umsetzungsfrist (6 Monate)** bei Rabattverträgen (Entwurf AMVSG)
2. **Mehrfachvergaben**: Krankenkassen schließen Rabattverträge nicht nur mit einzelnen Herstellern, sondern mit mehreren Herstellern[1]
   - **Vermehrter Einsatz** von Mehrfachvergaben bei Ausschreibungen (Pharmadialog)
3. **Selbstverpflichtung** der Hersteller zu **Prozessoptimierung** und **Qualitätsmanagement** in der Versorgung (Pharmadialog)
4. **erweiterte Möglichkeiten** der Bundesoberbehörde, **relevante Daten** zur Verhinderung von Lieferengpässen und zur Schaffung von mehr Transparenz zu erlangen (Entwurf AMVSG)
5. **Liste** versorgungsrelevanter, engpassgefährdeter Arzneimittel (Pharmadialog)

Letztlich erfordert die Vermeidung von Lieferengpässen jedoch eine **erhöhte Zahlungsbereitschaft** des Gesundheitssystems für Antibiotika.

Quellen: Bundesministerium für Gesundheit (2016): Bericht zu den Ergebnissen des Pharmadialogs. S.23-24.AA
Deutsche Bundesregierung (2016): Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (BT-Drs. 18/10208).
Anmerkungen: 1) Bisher ist umstritten, ob die Krankenkassen von dieser Option ausreichend Gebrauch machen.

Fazit: Marktentwicklung in beiden Sektoren erhöht die Gefahr von Lieferengpässen

Hohe Versorgungsrelevanz generischer Antibiotika (84% / 85% des Verbrauchs)

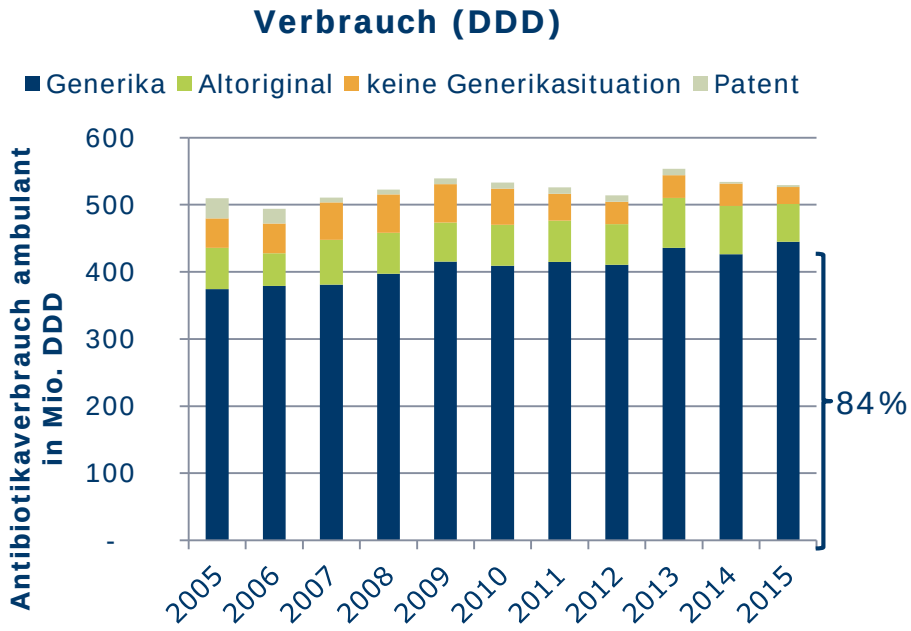
- Ambulanter Sektor:
  - Steigendes Risikopotenzial für Lieferengpässe im ambulanten Sektor durch stark sinkendes Preisniveau und **sinkende Anbieterzahlen** bzw. höherer Marktkonzentration (steigender HHI) aufgrund von **Rabattverträgen** (davon rd. 1/3 der Ausschreibungen im 1-Partner-Modell)
  - Aber: **Lieferengpässe** im ambulanten Sektor **weniger manifest**. Mögliche Gründe: weiterhin höhere Anbieterzahl im ambulanten Sektor, unterschiedliche Definitionen von Lieferfähigkeit, ggü. stationär eingesetzten Antibiotika geringere Produktionskomplexität
- Stationärer Sektor:
  - Für sich genommen senkt **steigende Anbieterzahl** bzw. geringere Marktkonzentration (sinkender HHI) das Risiko von Lieferengpässen
  - Aber: **stark sinkendes Preisniveau** trotz **höherer Anforderungen an die Produktion** (hoher Anteil von parenteralen Lösungen) birgt Risikopotenzial
- Lieferengpässe:
  - Praktisch **stationärer** Sektor von Lieferengpässen stärker betroffen
  - Insbes. bei parenteralen Darreichungsformen Produktionsprobleme
  - ➔ These: Kein Produktionspuffer mehr vorhanden, um höherem Risiko von Produktionsproblemen zu begegnen

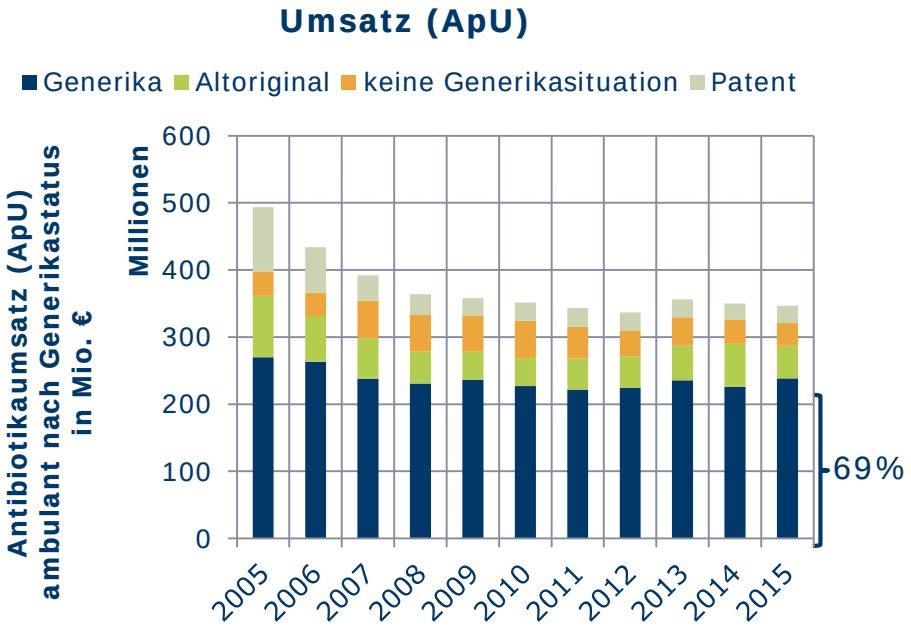
1. Marktanalyse und Auswirkungen von Regulierungsinstrumenten

1.1 Marktanalyse

Ambulanter Antibiotikamarkt

Umsatzrückgang um 30% bei seit Jahren **konstantem Verbrauch**, **Generikaanteil überdurchschnittlich** hoch



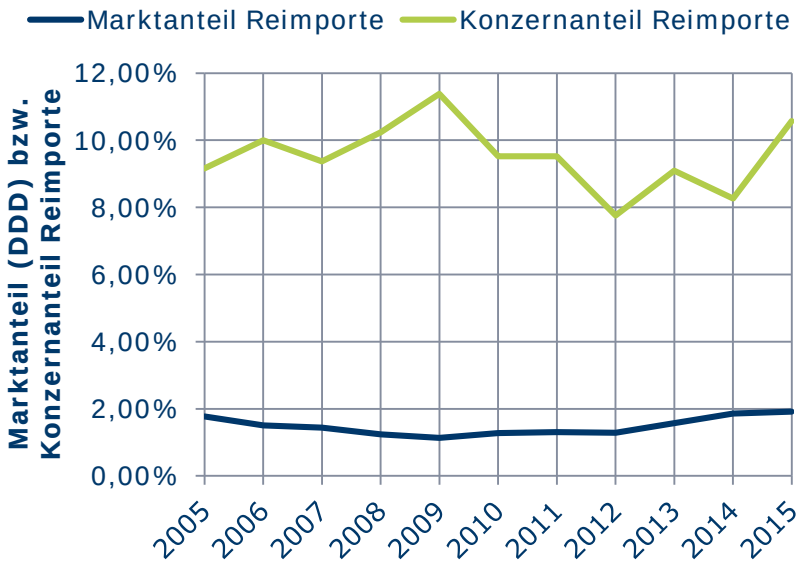


Quelle: IGES Berechnungen nach NVI. Umsatz anhand von Listenpreisen ohne Berücksichtigung von Individualrabatten.

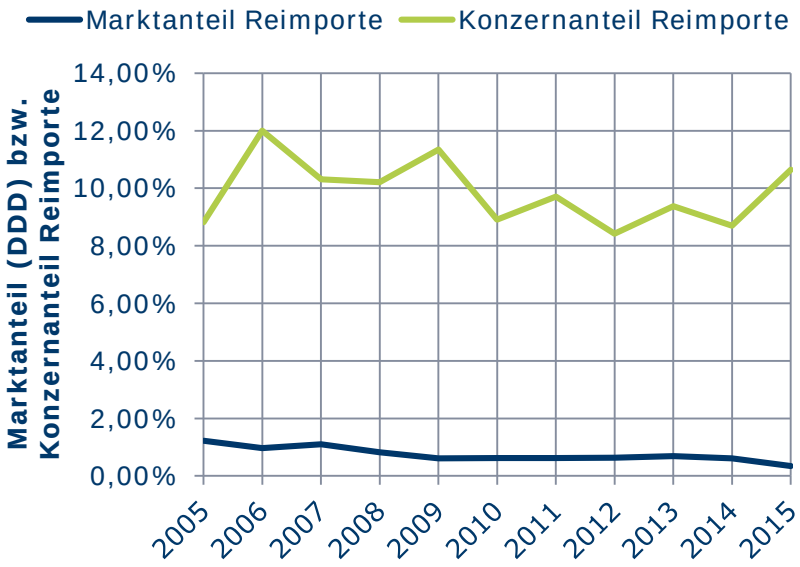
- Ambulanter Antibiotikaverbrauch ist seit 2005 weitgehend konstant.
- In dieser Zeit hat sich der Anteil von Generika an Antibiotika stark erhöht (von 69% auf 84%, bei systemischen Antibiotika sogar auf 94% im Jahr 2015). Damit war der Generikaanteil bei Antibiotika deutlich höher als im Gesamtmarkt (77%).
- Infolge des Anstiegs des Generikaanteils sank der Antibiotikaumsatz um 30%.
- 2015 wurden im amb. Sektor 522 Mio. DDD verbraucht. Der Umsatz nach Listenpreisen betrug 238,6 Mio. €.

Reimporte spielen auf ambulantem Antibiotikamarkt wegen des hohen Generikaanteils keine bedeutende Rolle

Ambulanter Antibiotikamarkt



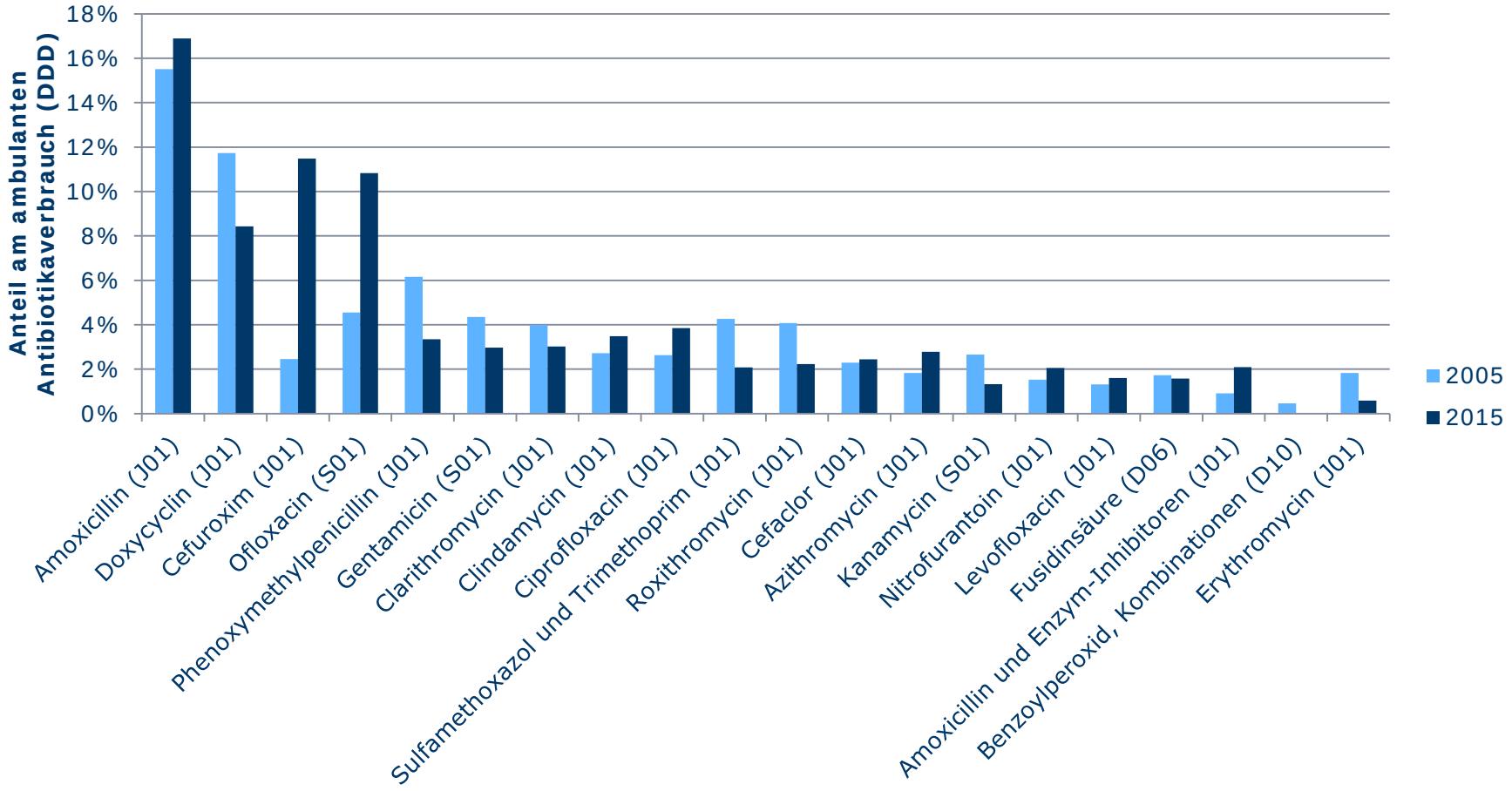
J01 - systemische Antibiotika



Quelle: IGES Berechnungen nach NVI.

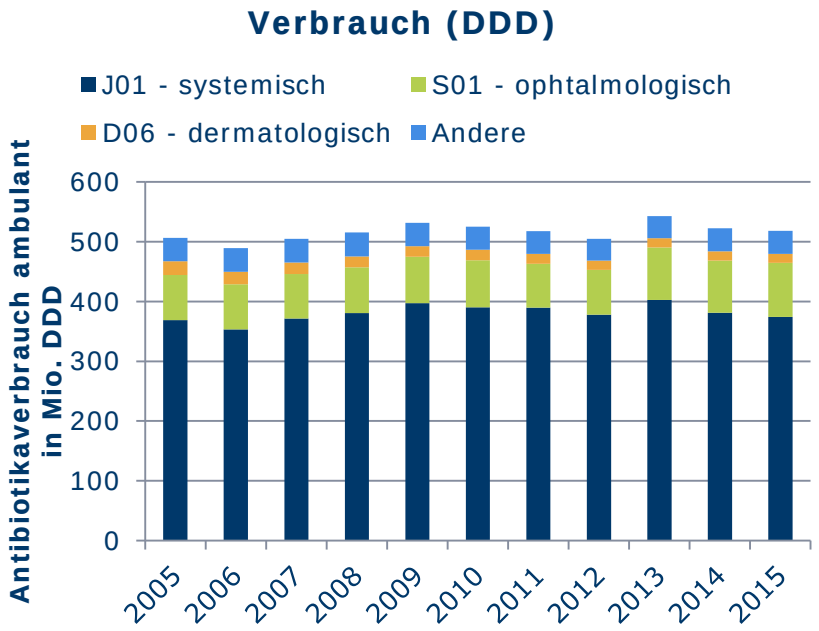
- Etwa 8-10% der Anbieter (Konzerne) sind Reimporteure.
- Reimporte machen nur ca. 1-2% des Gesamtverbrauchs von Antibiotika im ambulanten Sektor aus, für systemische Antibiotika waren es 2015 lediglich 0,3%.
- Grund für die niedrigen Marktanteile von Reimporten ist das überwiegend generische Marktumfeld.
- In Analysen von Anbieterzahlen und Marktkonzentrationen werden Reimporteure daher im Rahmen dieser Analyse nicht einbezogen.

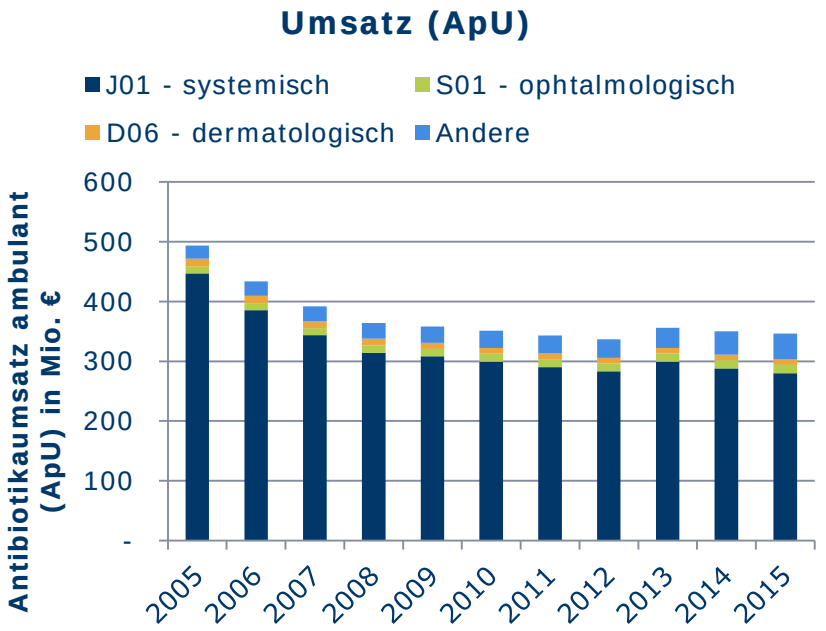
Auf die 20 **verbrauchsstärksten** (DDD) Antibiotika entfielen 2015 ca. 83% des gesamten ambulanten Antibiotikaverbrauchs



Quelle: IGES Berechnungen nach NVI.

Systemische Antibiotika im ambulanten Sektor mit höchster Versorgungsrelevanz



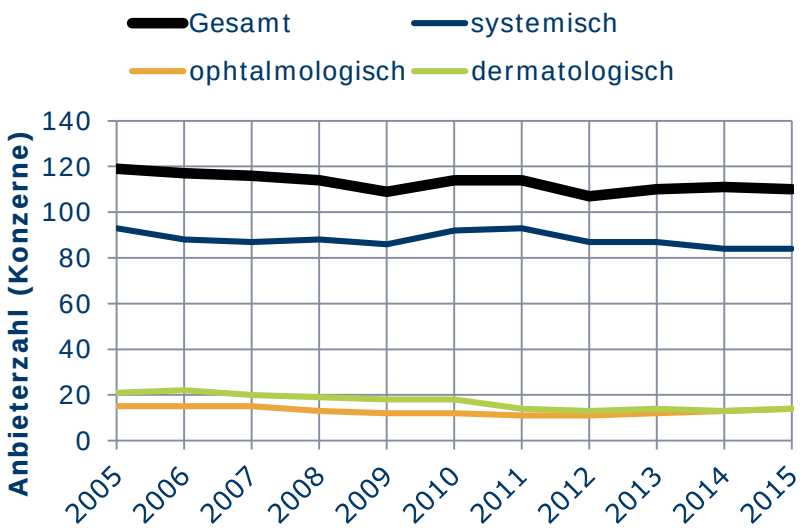


- Systemische Antibiotika (J01) machen etwa 75% des Verbrauchs aus.
- Rückgang des Umsatzanteils systemischer Antibiotika seit 2005 von 90% auf 80%.
- Die größten Verbrauchsanteile nach systemischen Antibiotika haben ophtalmologische (15%) und dermatologische (3-5%) Antibiotika.

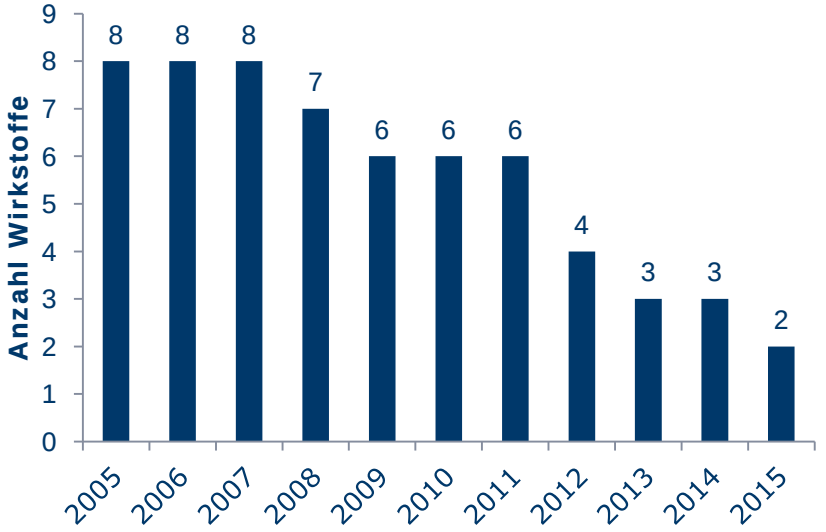
Quelle: IGES Berechnungen nach NVI. Keine Berücksichtigung von Rabatten aus Rabattverträgen.

Die **Anbieterzahl** (Original- und Generikakonzerne) ist im ambulanten Antibiotikamarkt rückläufig

Anzahl Konzerne nach therapeutischer Untergruppe



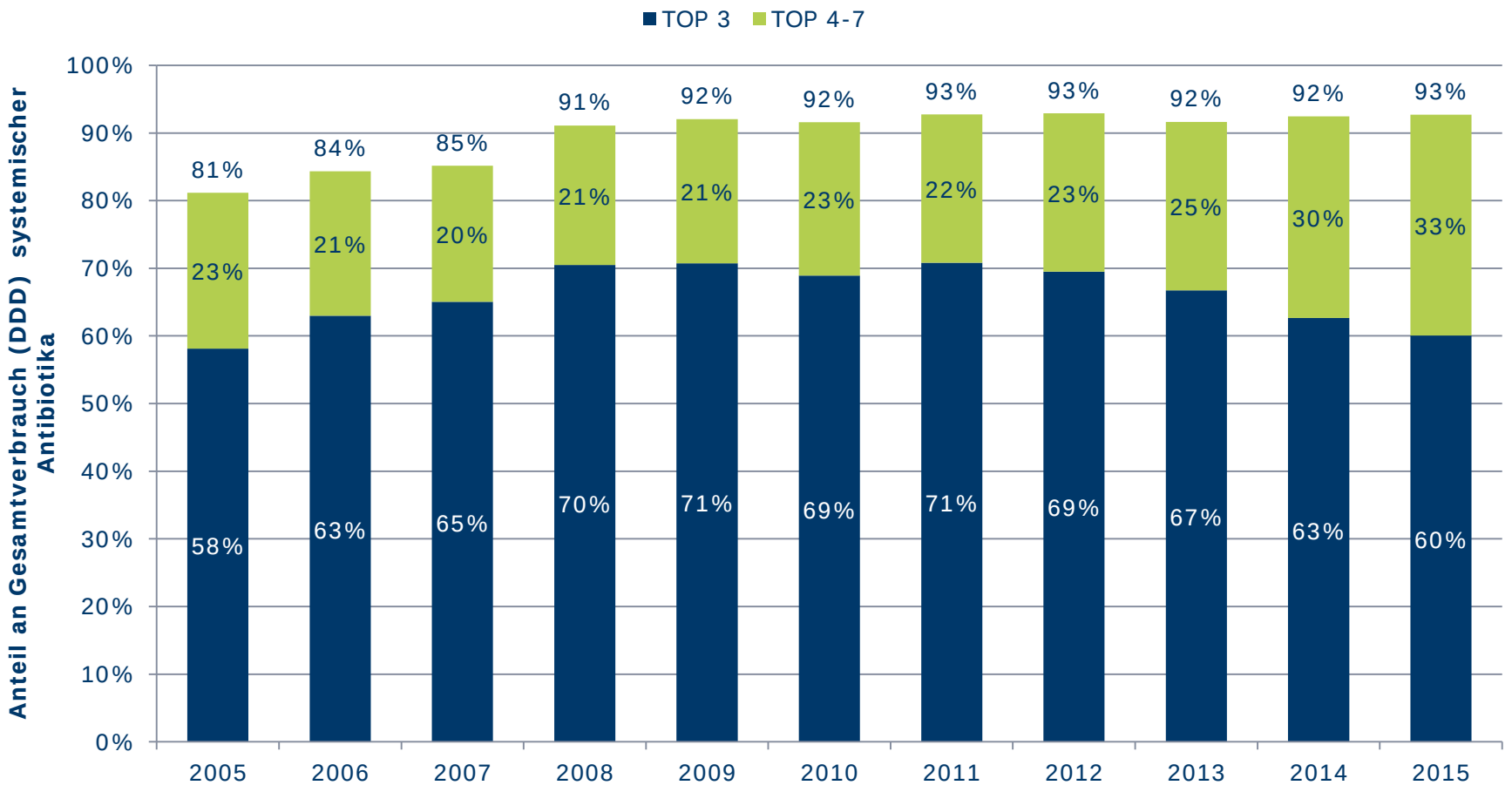
Anzahl Wirkstoffe mit mindestens 15 Anbietern



Quelle: IGES Berechnungen nach NVI.

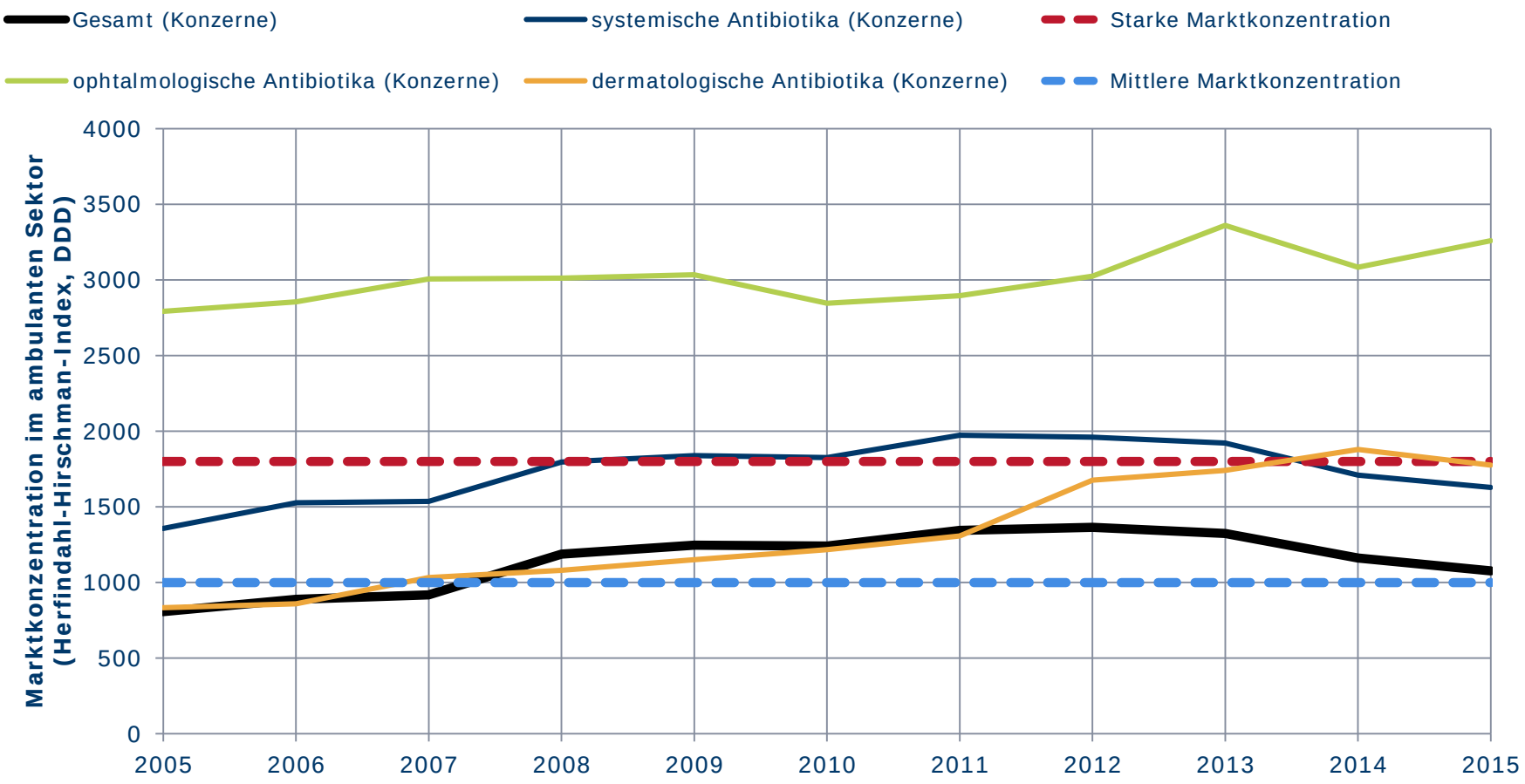
- Betrachtung auf Konzernebene, da Mehrmarkenkonzerne im Hinblick auf Produktionsstandorte i.d.R. keine Reserve-Infrastruktur aufweisen.
- Die Anzahl der Konzerne sank im Betrachtungszeitraum von 119 auf 110 (-8%).
- Bei systemischen Antibiotika sank die Anbieterzahl von 93 auf 84 (-10%).
- Die Anzahl der Wirkstoffe mit mindestens 15 Anbietern sank von 8 auf 2 (-75%).
- Im Jahr 2015 wurden 23 Wirkstoffe nur von einem Konzern angeboten.

Die TOP 10 verbrauchsstärksten Konzerne decken seit 2008 über 90% des Gesamtverbrauchs systemischer Antibiotika ab



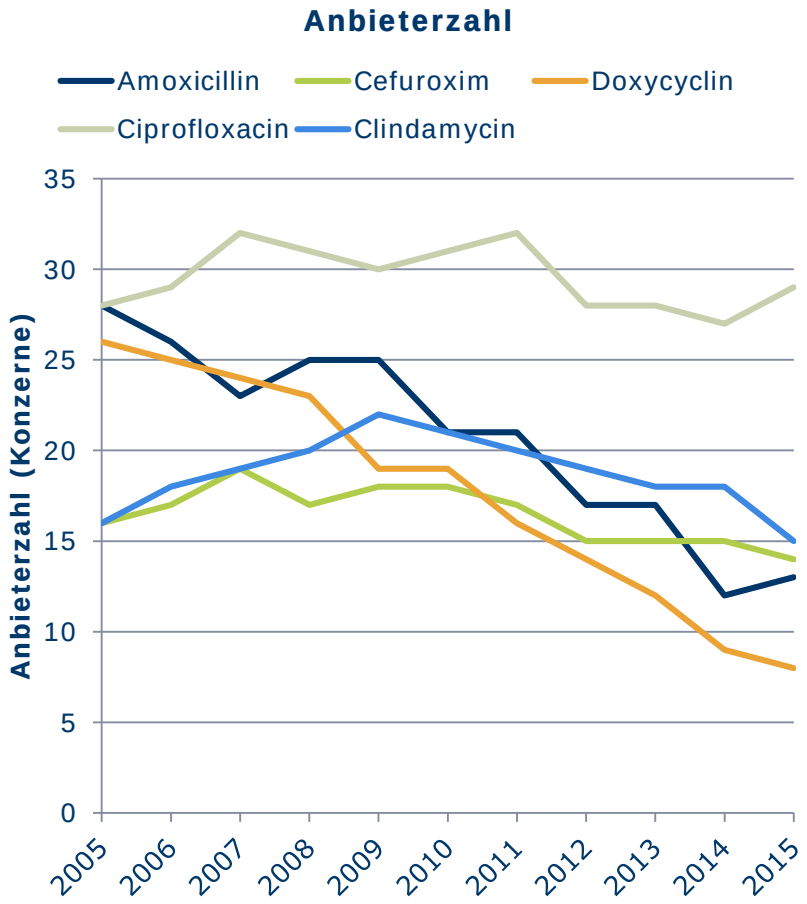
Quelle: IGES Berechnungen nach NVI.

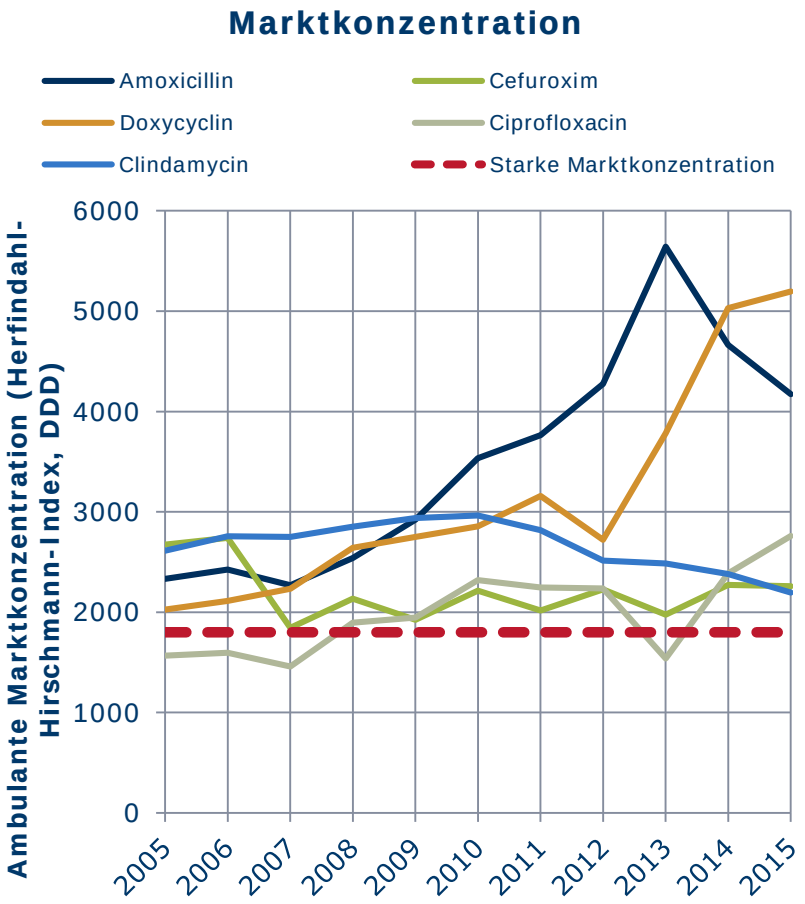
Anstieg der **Marktkonzentration** im Betrachtungszeitraum; seit 2012 jedoch sinkender Trend für systemische Antibiotika



Quelle: IGES Berechnung nach NVI. Marktkonzentrationsschwellen nach US Department of Justice (bis 2010). Seit 2010 gelten aufgrund industriepolitischer Erwägungen höhere Schwellenwerte.

Aber: Anstieg der **Anbieterkonzentration** bei den fünf verbrauchsstärksten **systemischen** Wirkstoffen





Quelle: IGES Berechnungen nach NVI. Marktkonzentrationsschwellen nach US Department of Justice (bis 2010). Seit 2010 gelten aufgrund industriepolitischer Erwägungen höhere Schwellenwerte.

Fazit: Ambulanter Antibiotikamarkt

- Der **Verbrauch** von Antibiotika bewegt sich seit dem Jahr 2005 auf einem weitgehend konstanten Niveau von etwa 500 Mio. DDD im Jahr (84% Generika).
- Die **verbrauchsstärksten therapeutischen Untergruppen** bilden systemische Antibiotika (J01: 75%), ophtalmologische Antibiotika (S01: 15%) und dermatologische Antibiotika (D06: 3-5%).
- Aufgrund eines steigenden Generikaanteils sank der **Antibiotikaumsatz** (ApU) im Zeitraum 2005 bis 2015 um 30%.
- Auf Wirkstoffebene hat die **Anbieterkonzentration** zugenommen:
  - Sowohl im Gesamtmarkt als auch für systemische Antibiotika sank die aggregierte **Anbieterzahl** nur leicht, die Anzahl der Wirkstoffe mit besonders intensivem Wettbewerb (15+ Anbieter) sank jedoch von 8 auf 2 Wirkstoffe.
  - Die **Marktkonzentration** auf **aggregierter** Ebene (J01 und Gesamtmarkt) nahm zwischenzeitlich leicht zu, lag aber jüngst wieder unterhalb der Schwelle für eine starke Marktkonzentration. Auf **Einzelwirkstoffebene** zeigt sich dagegen ein Trend deutlich steigender Marktkonzentrationen. Der HHI des verbrauchsstärksten Wirkstoffs Amoxicillin (ca. 20% des Gesamtverbrauchs) stieg z.B. von ca. 2.300 auf 4.200 Punkte (+80%) und damit deutlich über den Schwellenwert (1.800 Punkte).
- Zwar werden zunehmend weniger systematische Antibiotika von **nur einem Anbieter** angeboten, jedoch waren es 2015 noch 23 Wirkstoffe (33% aller Wirkstoffe), die damit tendenziell besonders anfällig für Lieferengpässe waren.

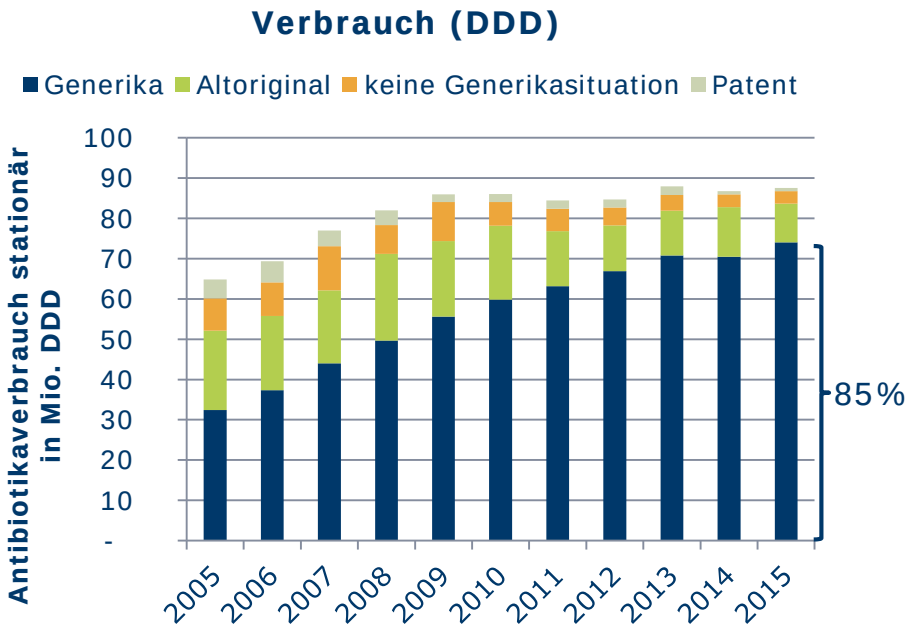
1.1 Marktanalyse

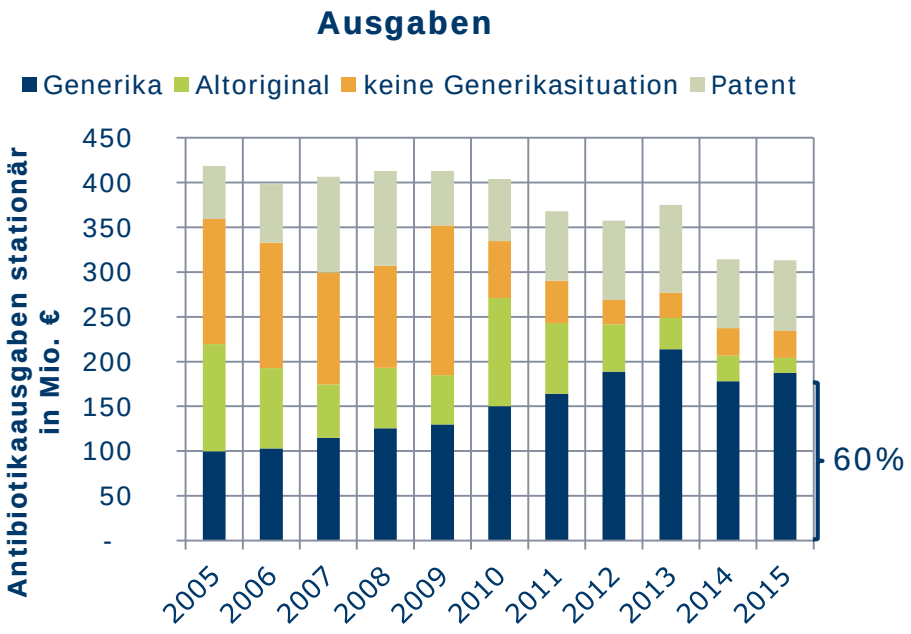
Stationärer Antibiotikamarkt

Charakteristika des stationären Arzneimittelmarktes und methodische Hinweise

- Im stationären Arzneimittelmarkt existiert anders als im ambulanten Sektor **keine Preisbindung** für Arzneimittel.
  - Der Arzneimitteleinkauf durch Krankenhäuser ist stark von **Einkaufsgemeinschaften** und Krankenhaus-Ausschreibungen geprägt, womit teilweise erheblicher Preisdruck auf pharmazeutische Unternehmer ausgeübt werden kann.
  - Ausgaben und Preise dieser Analyse basieren daher auf Durchschnittswerten der tatsächlich gezahlten Preise der Krankenhäuser bzw. deren Einkaufsgemeinschaften.
- Aufgrund der **Umsatzsteuerbefreiung** und entfallenden Distributionsmargen (Direktvertrieb) im stationären Sektor sind die verwendeten Preisdaten vergleichbar zu Abgabepreisen des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) im ambulanten Sektor.
- Der **stationäre Antibiotikamarkt** unterscheidet sich strukturell vom ambulanten, da Antibiotika vor allem als parenterale Zubereitungen eingesetzt werden, welche aufgrund ihrer intravenösen Anwendung deutlich höhere Anforderungen an den Produktionsprozess stellen (z.B. Sterilität).
- **Datengrundlage** bilden Daten des Krankenhauspanels von IMS Health. Die Daten zum stationären Antibiotikamarkt umfassen **ausschließlich systemische Antibiotika** (J01).

Verbrauch im stationären Sektor **steigend**, **Ausgaben** bei wachsendem Generikaanteil **seit 2011 rückläufig**

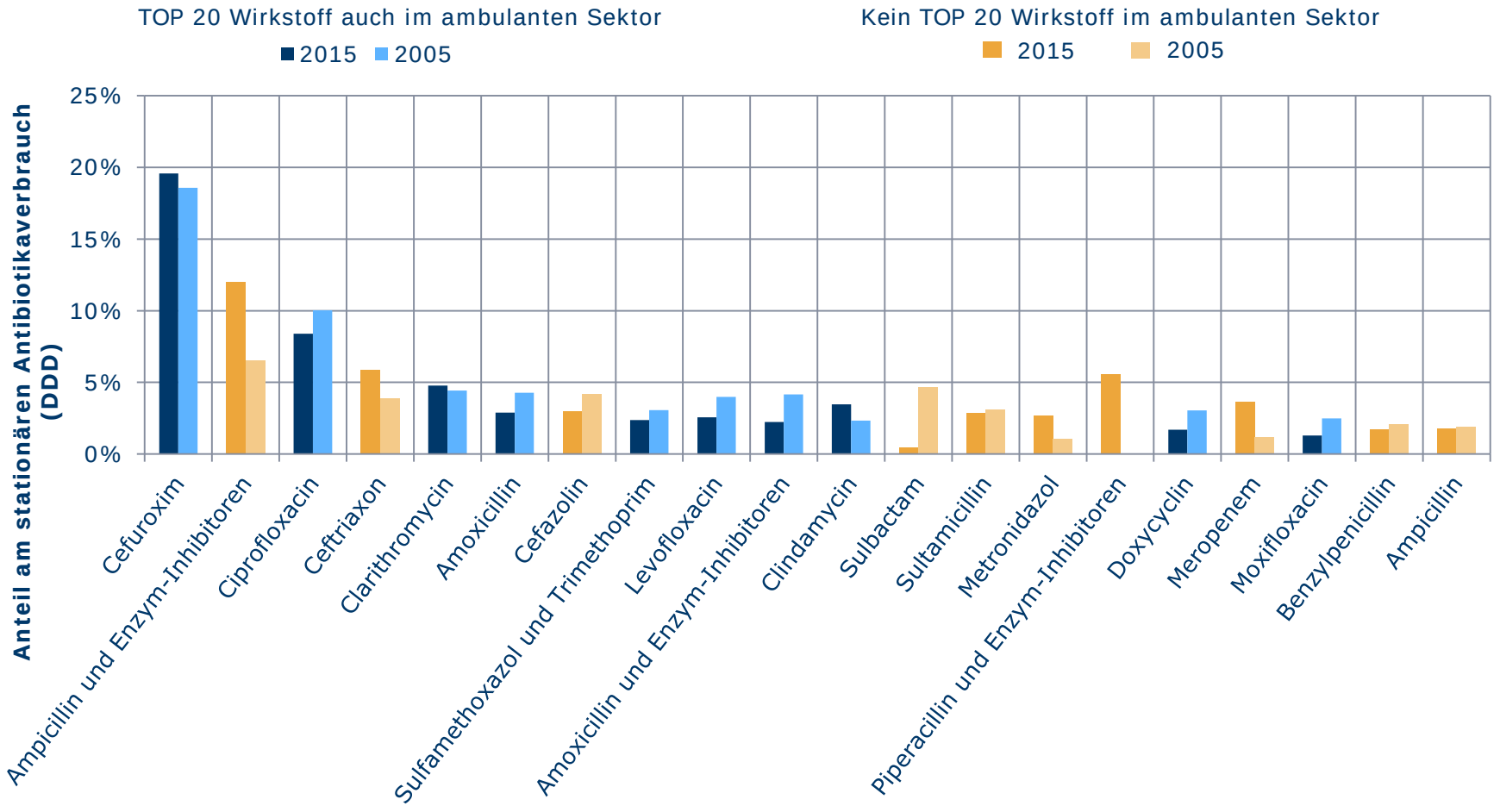




Quelle: IGES Berechnungen nach IMS.

- Stationärer Antibiotikaverbrauch stieg im Betrachtungszeitraum um 35%.
- Ausgaben sanken im Betrachtungszeitraum um 25%.
- Gesamtumsatz generischer Antibiotika im stationären Sektor 2015: 313,3 Mio. €
- Generika deckten 2015 im stationären Sektor 85% des Antibiotikaverbrauchs bei einem Ausgabenanteil von 60%.

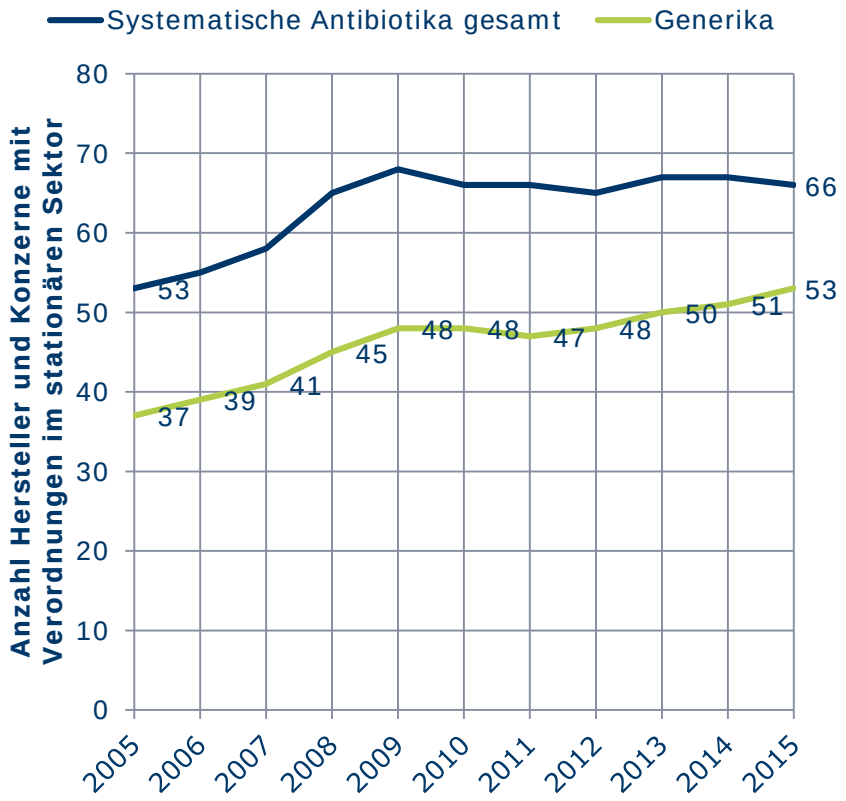
Auf die 20 **verbrauchsstärksten** Antibiotika entfielen im Jahr 2015 ca. 90% des gesamten stationären Antibiotikaverbrauchs



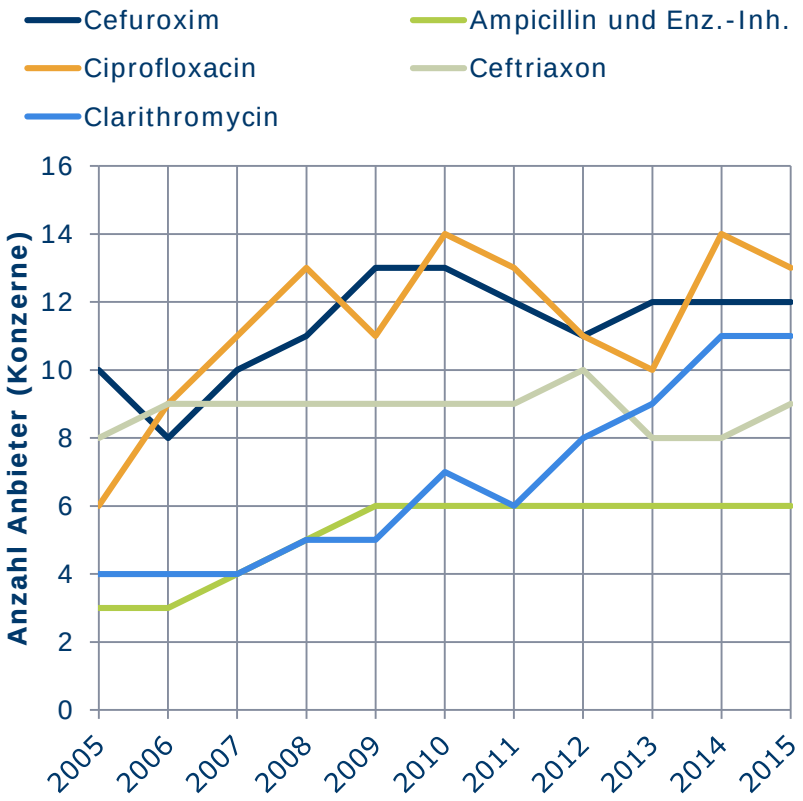
Quelle: IGES Berechnungen nach IMS.

Steigende Zahl von Generikaherstellern erhöht **Anbieterzahl** im stationären Sektor (Konzernebene)

Anbieteranzahl (Konzerne) im Gesamt- und Gesamtmarkt

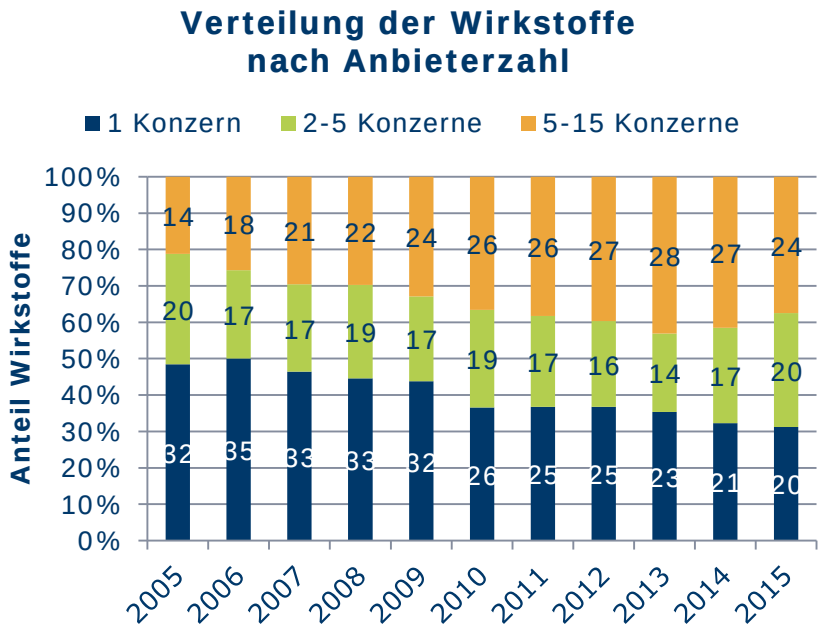


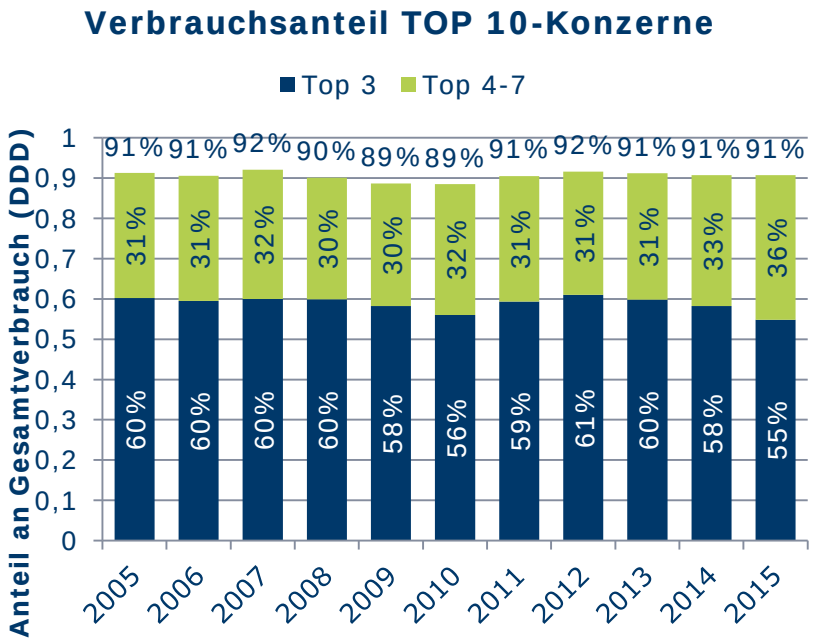
Anbieteranzahl der 5 verbrauchsstärksten Wirkstoffe



Quelle: IGES Berechnung nach IMS.

Steigende Anbieterzahl auch auf Wirkstoffebene, TOP 10-Konzerne jedoch weitgehend über 90% des stationären Verbrauchs



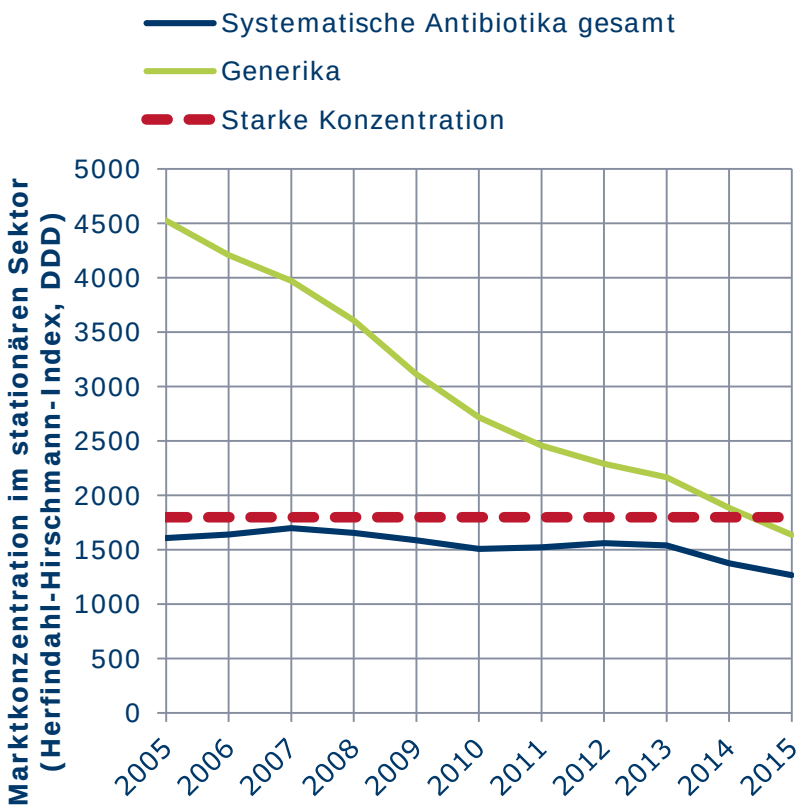


Quelle: IGES Berechnungen nach IMS.

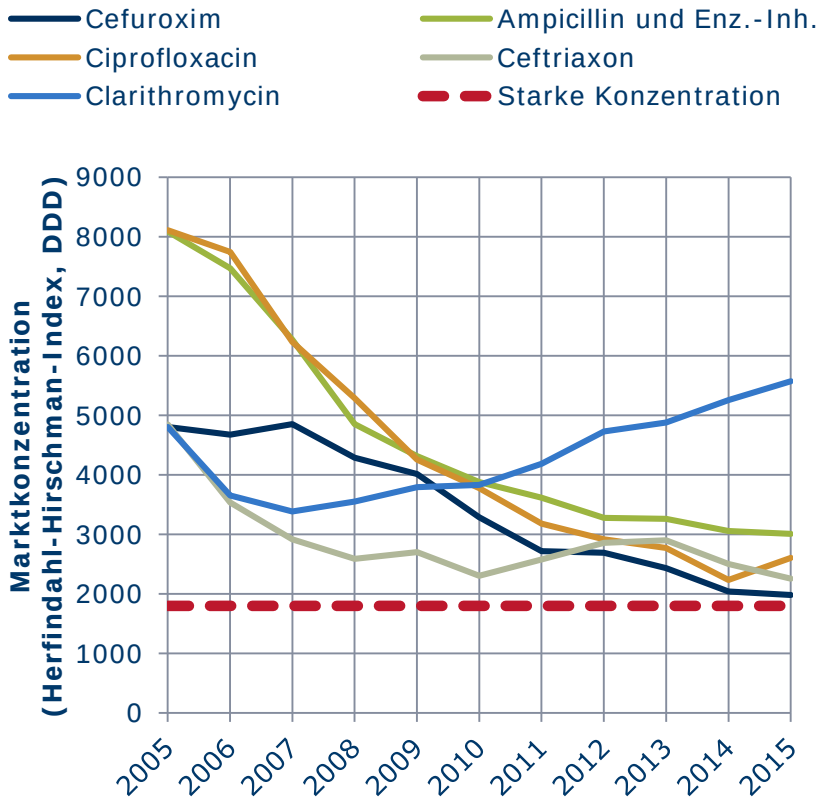
- Die Anzahl der Wirkstoffe mit nur einem Anbieter sank von 32 auf 20.
- Der Anzahl der Wirkstoffe mit mindestens 5 Anbietern stieg von 14 auf 24.
- Der Verbrauchsanteil der Top 3 und Top 10-Konzerne blieb im Zeitverlauf dennoch konstant.

Marktkonzentration gesunken, für verbrauchsstärkste Einzelwirkstoffe jedoch weiterhin oberhalb des Schwellenwerts

Marktkonzentration (Konzerne) im Gesamt- und Generikamarkt

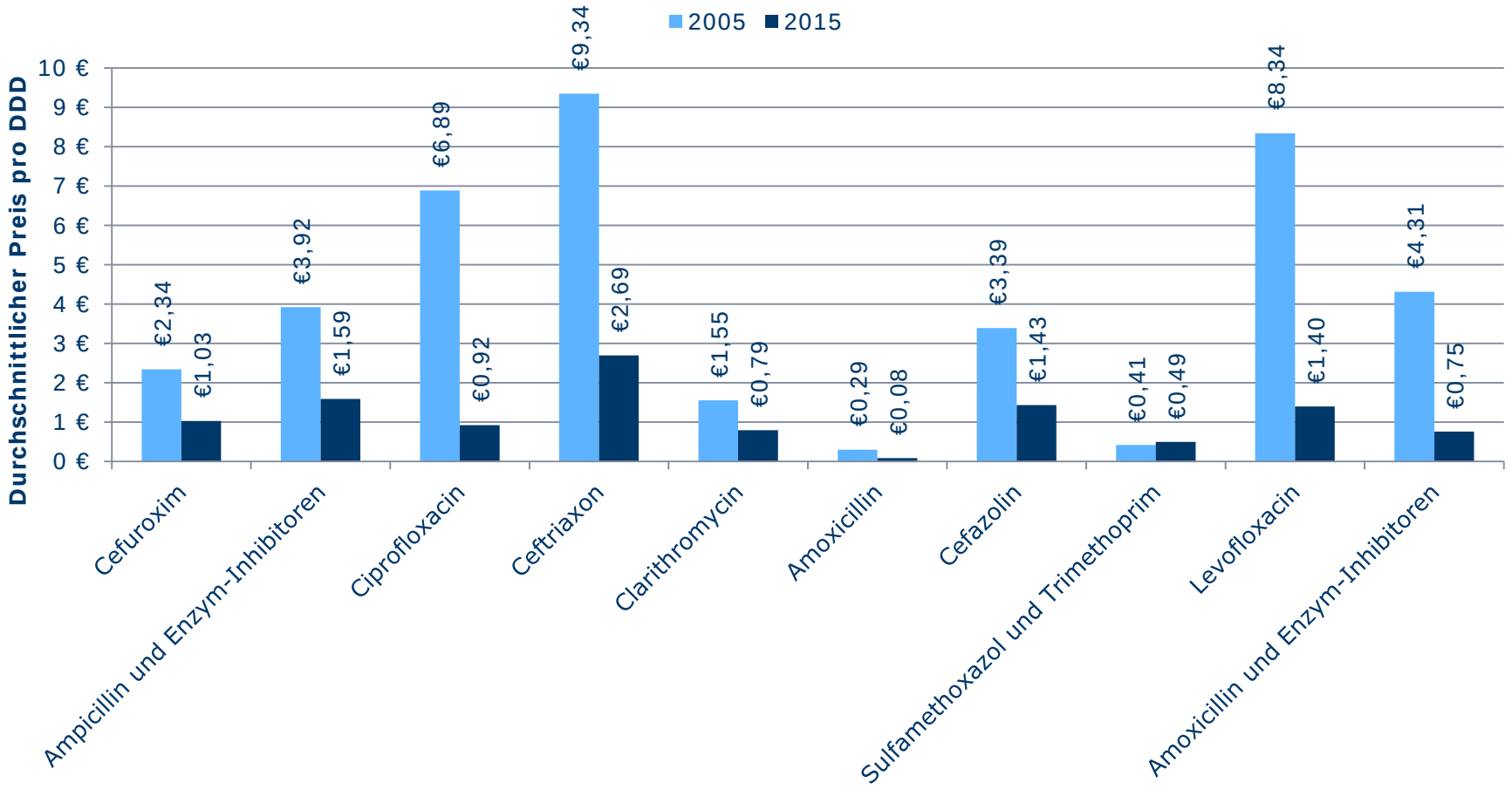


Marktkonzentration der 5 verbrauchsstärksten Wirkstoffe



Quelle: IGES Berechnung nach IMS. Marktkonzentrationsschwellen nach US Department of Justice (bis 2010). Seit 2010 gelten aufgrund industriepolitischer Erwägungen höhere Schwellenwerte.

Preise (pro DDD) der verbrauchsstärksten Wirkstoffe seit 2005 im stationären Sektor **erheblich gesunken**



Quelle: IGES Berechnungen nach IMS.

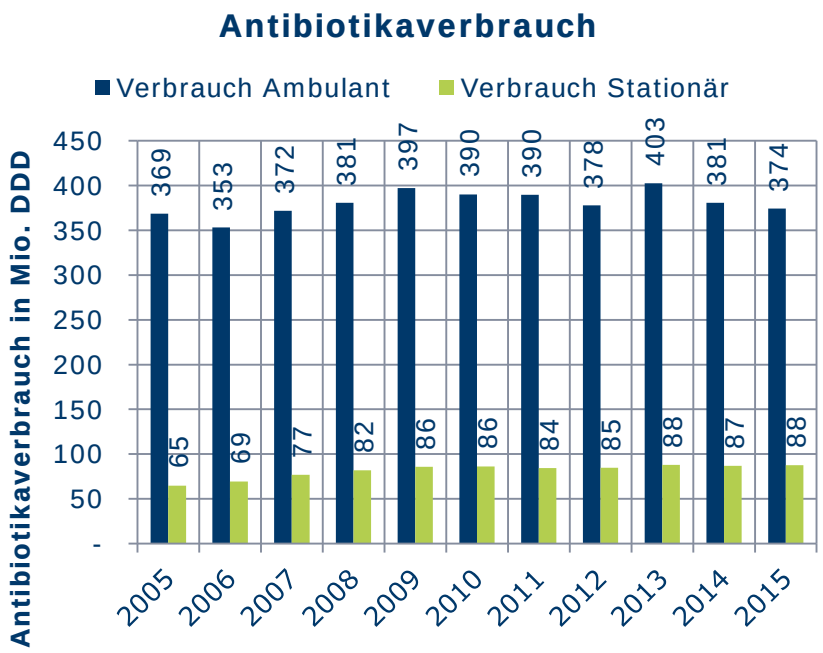
Fazit: Stationärer Antibiotikamarkt

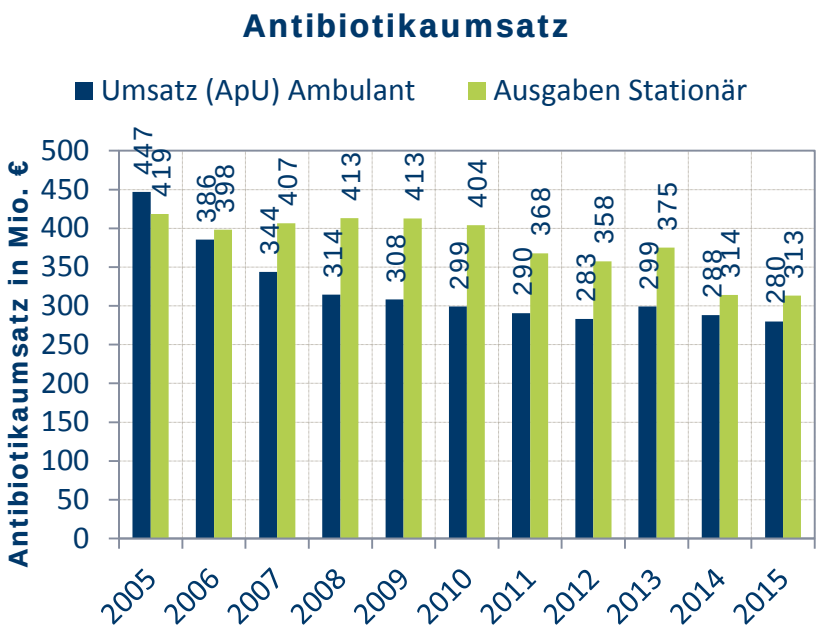
- Im stationären Sektor hat der **Verbrauch** systemischer Antibiotika (J01) seit 2005 von ca. 65 Mio. DDD auf ca. 88 Mio. DDD (+35%) zugenommen, aber seit 2009 weitgehend konstant (Generikaanteil 85%).
- Seit dem Jahr 2011 **sinken die Ausgaben** trotz weiterhin steigenden Verbrauchs aufgrund eines stark **gestiegenen Generikaanteils.**
- Die **Preise** der verbrauchsstärksten Antibiotika sind seit 2005 stark gesunken.
- Im Hinblick auf die meistverwendeten Antibiotika unterscheidet sich der stationäre Sektor strukturell deutlich vom ambulanten:
  - Nur die Hälfte der 20 meistverordneten systemischen Antibiotika im stationären Sektor zählen auch im ambulanten Sektor zu den verbrauchsstärksten.
  - Aufgrund eines deutlich höheren Anteils von Antibiotika in **parenteralen Zubereitungen** (56% des Verbrauchs im Jahr 2015) ist das Preisniveau insgesamt höher.
- Im stationären Sektor hat sich der Wettbewerb im Betrachtungszeitraum deutlich intensiviert:
  - Die **Anbieterzahl** stieg insgesamt um 24%.
  - Die **Marktkonzentration** auf **aggregierter** Ebene sank um ca. 20% und fiel deutlich unter den Schwellenwert für eine starke Konzentration.
  - Auch auf **Einzelwirkstoffebene** sank die Marktkonzentration, lag aber dennoch teilweise deutlich über dem Schwellenwert einer hohen Marktkonzentration.

1.1 Marktanalyse

Gegenüberstellung ambulanter und stationärer Sektor (systemische Antibiotika)

Stationärer Sektor mit deutlich **stärkerer Verbrauchs- und Ausgabenentwicklung** als ambulanter Sektor

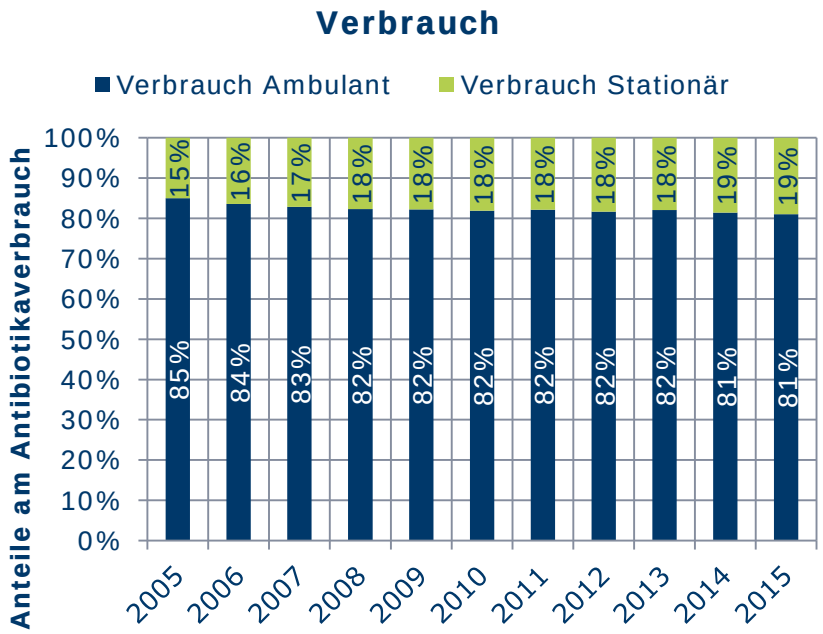


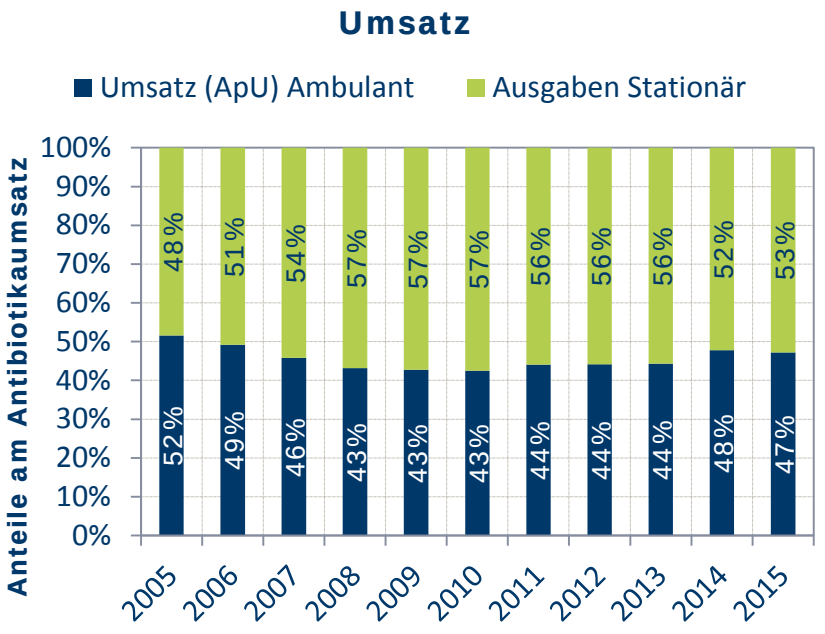


Quelle: IGES Berechnungen nach IMS und NVI. Keine Berücksichtigung von Rabatten aus Rabattverträgen im ambulanten Sektor.

- Während der **Verbrauch** systemischer Antibiotika im ambulanten Sektor weitgehend konstant ist, ist er im stationären Sektor gestiegen, seit 2009 aber weitgehend konstant.
- Seit 2006 übersteigen die **Ausgaben** im stationären Sektor die des ambulanten Sektors.
- Seit 2011 zeigt sich eine deutlich rückläufige Ausgabenentwicklung im stationären Sektor bei gleichzeitig steigendem Verbrauch.

Stationärer Sektor mit **überproportional** hohen Ausgaben für systemische Antibiotika

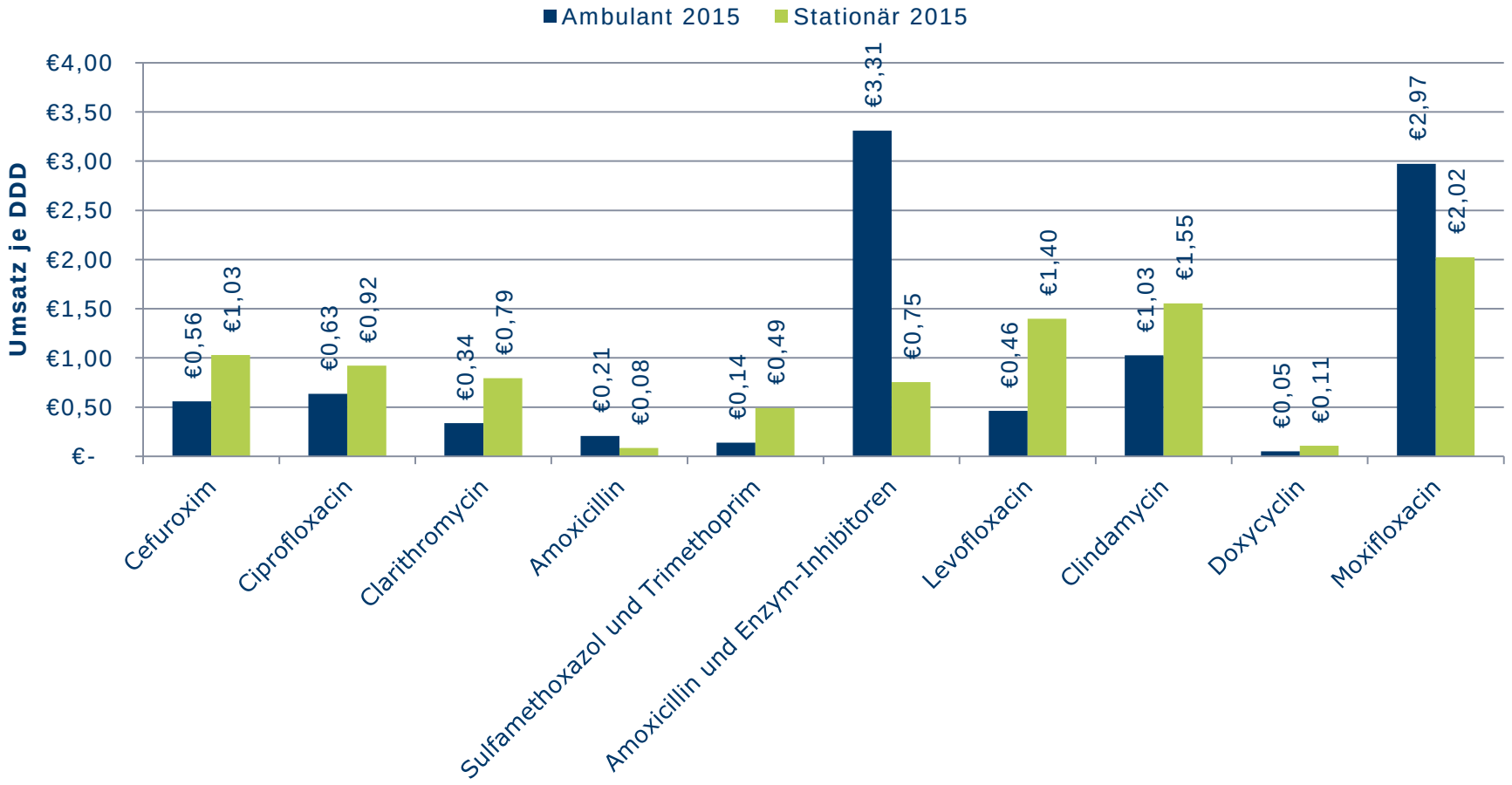




Quelle: IGES Berechnungen nach IMS und NVI. Keine Berücksichtigung von Rabatten aus Rabattverträgen im ambulanten Sektor.

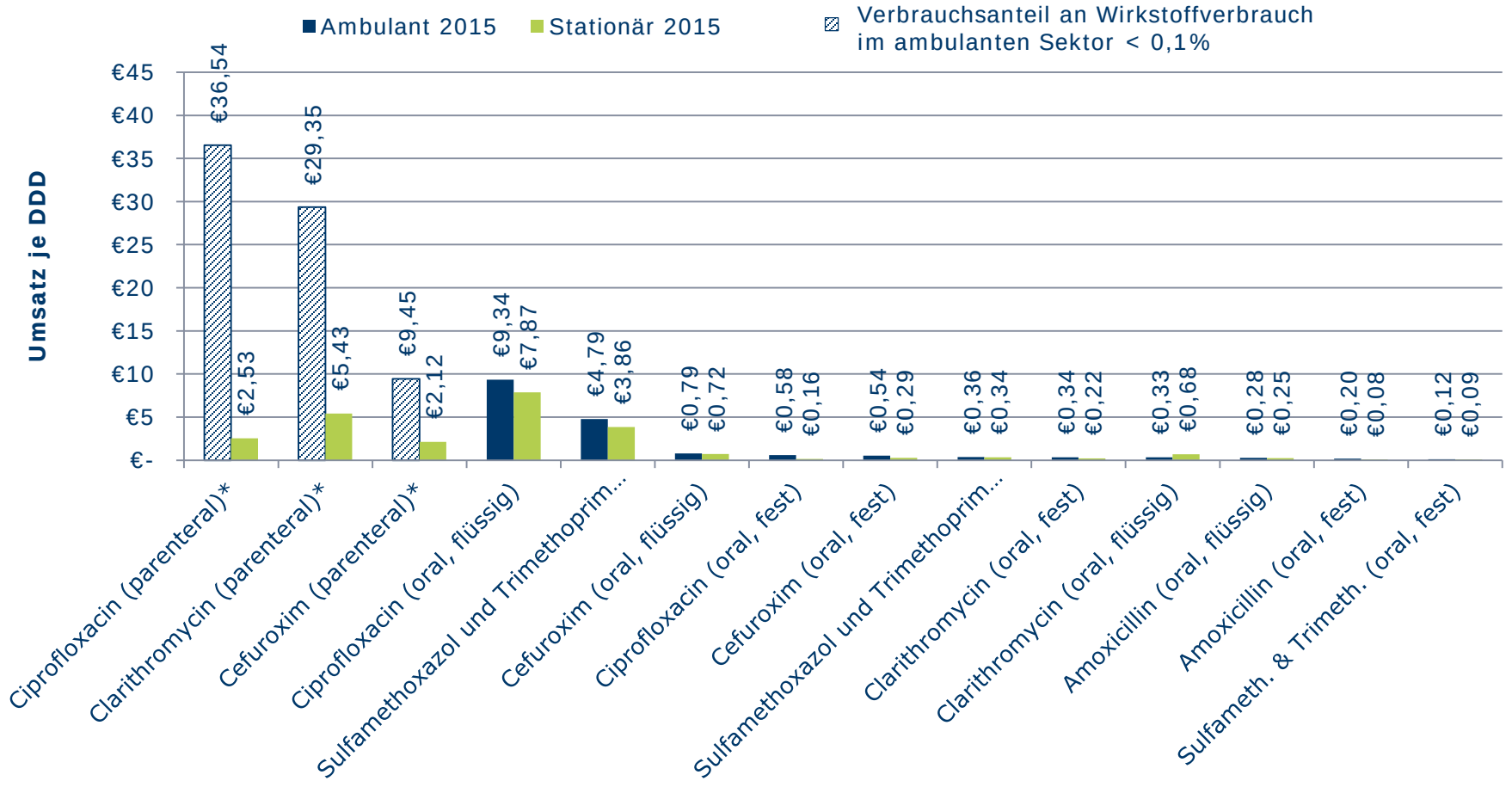
- **Anteil** des stationären Sektors am **Gesamtverbrauch** systemischer Antibiotika 15-19%.
- Mit 48-57% ist der Anteil des stationären Sektors an den **Gesamtausgaben** für systemische Antibiotika (J01) somit überproportional hoch.
- Grund sind **strukturelle Unterschiede** der Versorgung (höherpreisige Antibiotika in parenteralen Lösungen, z. B. Betalactame, die ambulant kaum eingesetzt werden).

Höherer Preis* bei 7 der TOP 10-Wirkstoffen wegen unterschiedlicher Struktur der Applikationsform



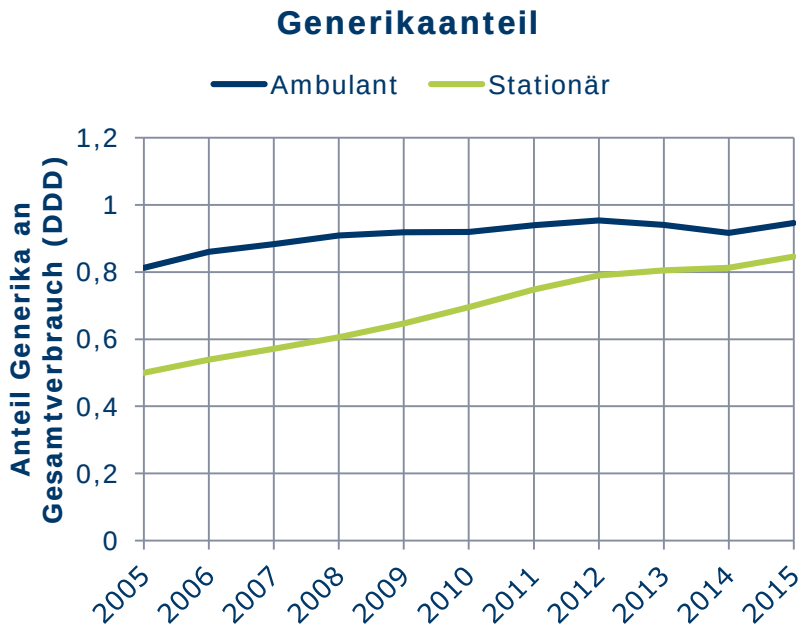
Quelle: IGES Berechnungen nach IMS und NVI. Keine Berücksichtigung von Rabatten aus Rabattverträgen im ambulanten Sektor.
* Umsatz je DDD; ambulant: Umsatz auf Basis von Listenpreisen, stationär: auf Basis tatsächlich gezahlter Preise

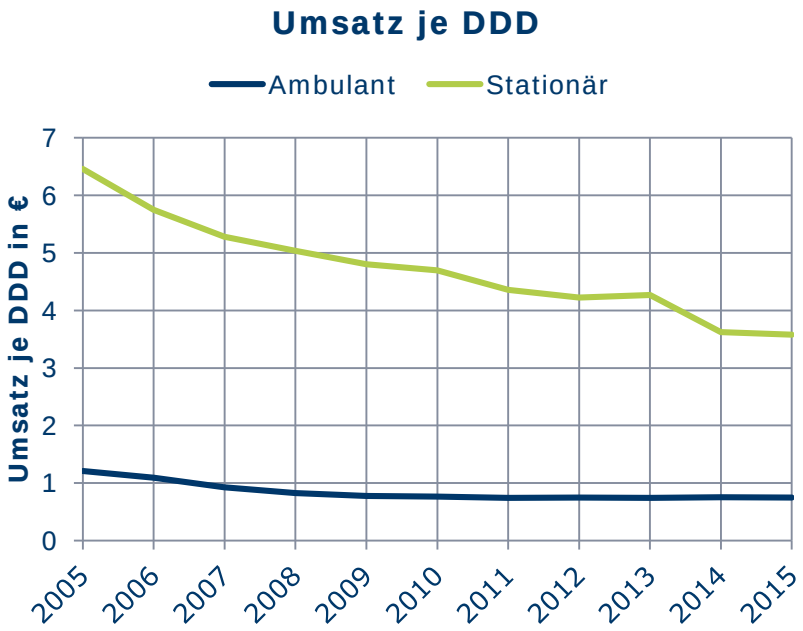
Preise* bei gleicher Applikationsform jedoch für TOP 5-Wirkstoffe im stationären Sektor niedriger



Quelle: IGES Berechnungen nach IMS und NVI. Keine Berücksichtigung von Rabatten aus Rabattverträgen im ambulanten Sektor.
* Umsatz je DDD; ambulant: Umsatz auf Basis von Listenpreisen, stationär: auf Basis tatsächlich gezahlter Preise

Sinkende Preise (Umsatz je DDD) bei **steigendem Generikaanteil** für systemische Antibiotika



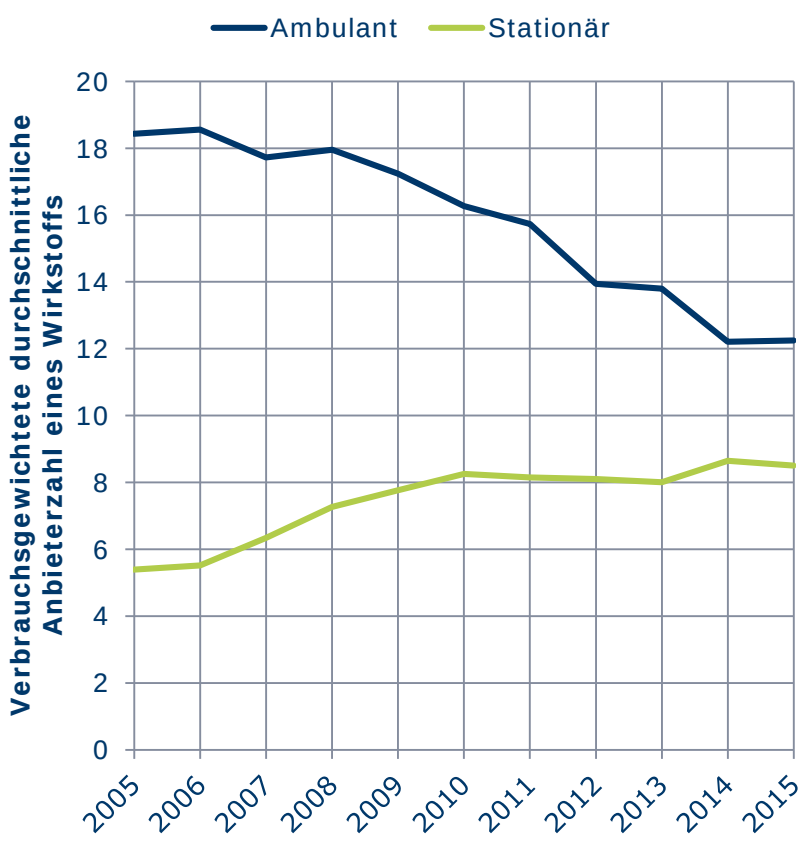


Quelle: IGES Berechnungen nach IMS und NVI. Keine Berücksichtigung von Rabatten aus Rabattverträgen im ambulanten Sektor.

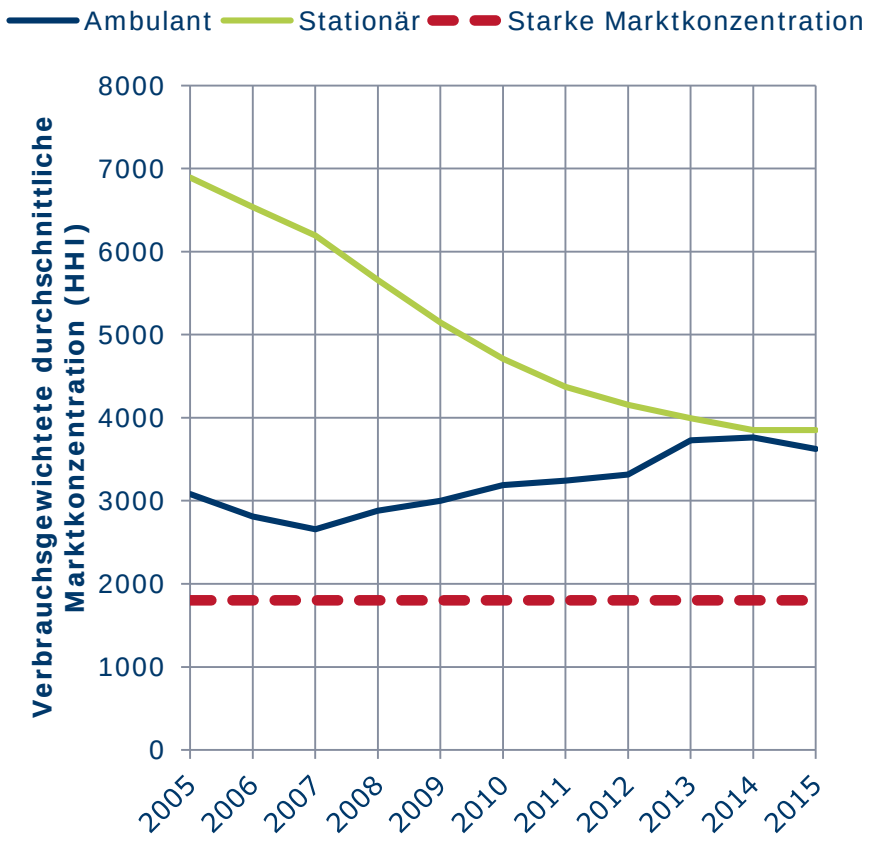
- Der **Generikaanteil** im stationären Sektor hat sich im Betrachtungszeitraum weitgehend dem Niveau des ambulanten Sektors angenähert.
- Damit ging ein **Preisrückgang** (Umsatz je DDD) einher, der strukturelle Unterschied (4- bis 6-facher Umsatz je DDD) bleibt jedoch erhalten.
- Grund für den **Preisunterschied** ist der höhere Anteil parenteraler Darreichungsformen im stationären Sektor.

Gegenläufige Entwicklung und **Angleichung** von Anbieterzahl und Marktkonzentration auf **Wirkstoffebene**

Anbieterzahl



Marktkonzentration



Quelle: IGES Berechnungen nach IMS und NVI.

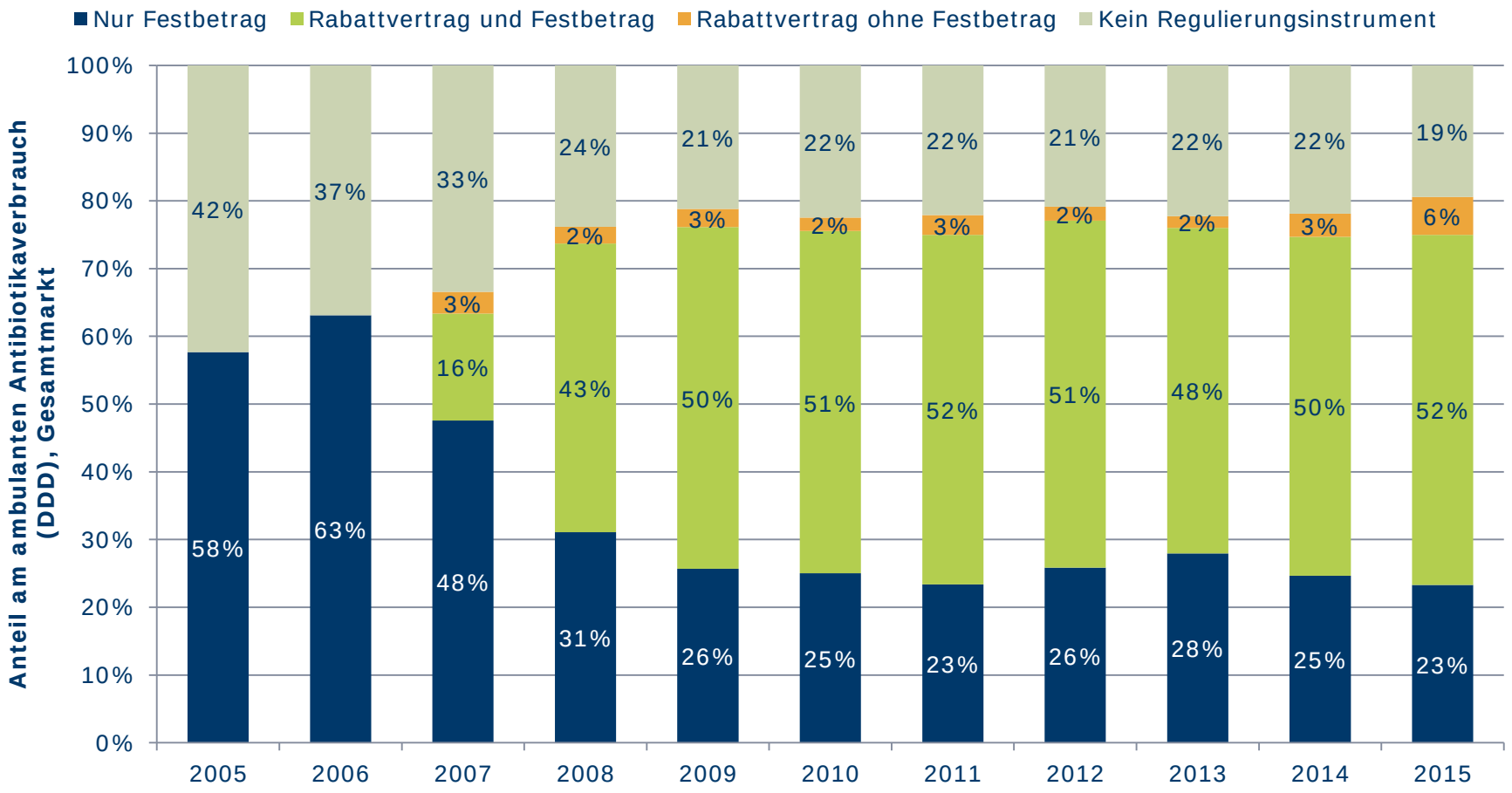
Fazit: Vergleich ambulanter und stationärer Sektor (systemische Antibiotika)

- Auf den stationären Antibiotikamarkt entfallen nur 15-20% des **Verbrauchs**, aber ca. 50% der Ausgaben für systemische Antibiotika.
- Seit 2006 übersteigen die **Umsätze** im stationären Sektor die des ambulanten Sektors (für systemische Antibiotika).
- Die **Preise** (Umsatz je DDD) sanken in beiden Sektoren im Zeitverlauf, das Preisniveau im stationären Sektor bleibt 4- bis 6-fach höher.
  - Grund hierfür ist der deutlich größere Anteil von höherpreisigen Antibiotika in **parenteralen Lösungen** im stationären Sektor. Auf sie entfielen im Jahr 2015 ca. 56% des stationären Verbrauchs, im ambulanten Sektor werden sie kaum verordnet.
  - Dagegen sind die Listenpreise bei den häufigsten Wirkstoffen im ambulanten und stationären Sektor mit identischer **Darreichungsform** im stationären Bereich deutlich niedriger. Aufgrund von Rabattverträgen können die tatsächlichen Preise im ambulanten Sektor jedoch niedriger sein.
- Während sich im ambulanten Sektor die **Marktkonzentration** bei sinkenden Anbieterzahlen leicht erhöhte, sank sie im stationären Sektor bei steigenden Anbieterzahlen.
  - Seit 2008 ist die Marktkonzentration bezogen auf die Gesamtheit der Wirkstoffe im **ambulanten** Antibiotikamarkt **höher** als die im stationären.
  - Auf **Einzelwirkstoffebene** hat eine **starke Angleichung** der Marktkonzentration zwischen ambulant und stationär stattgefunden.

1.2 Regulierungsinstrumente

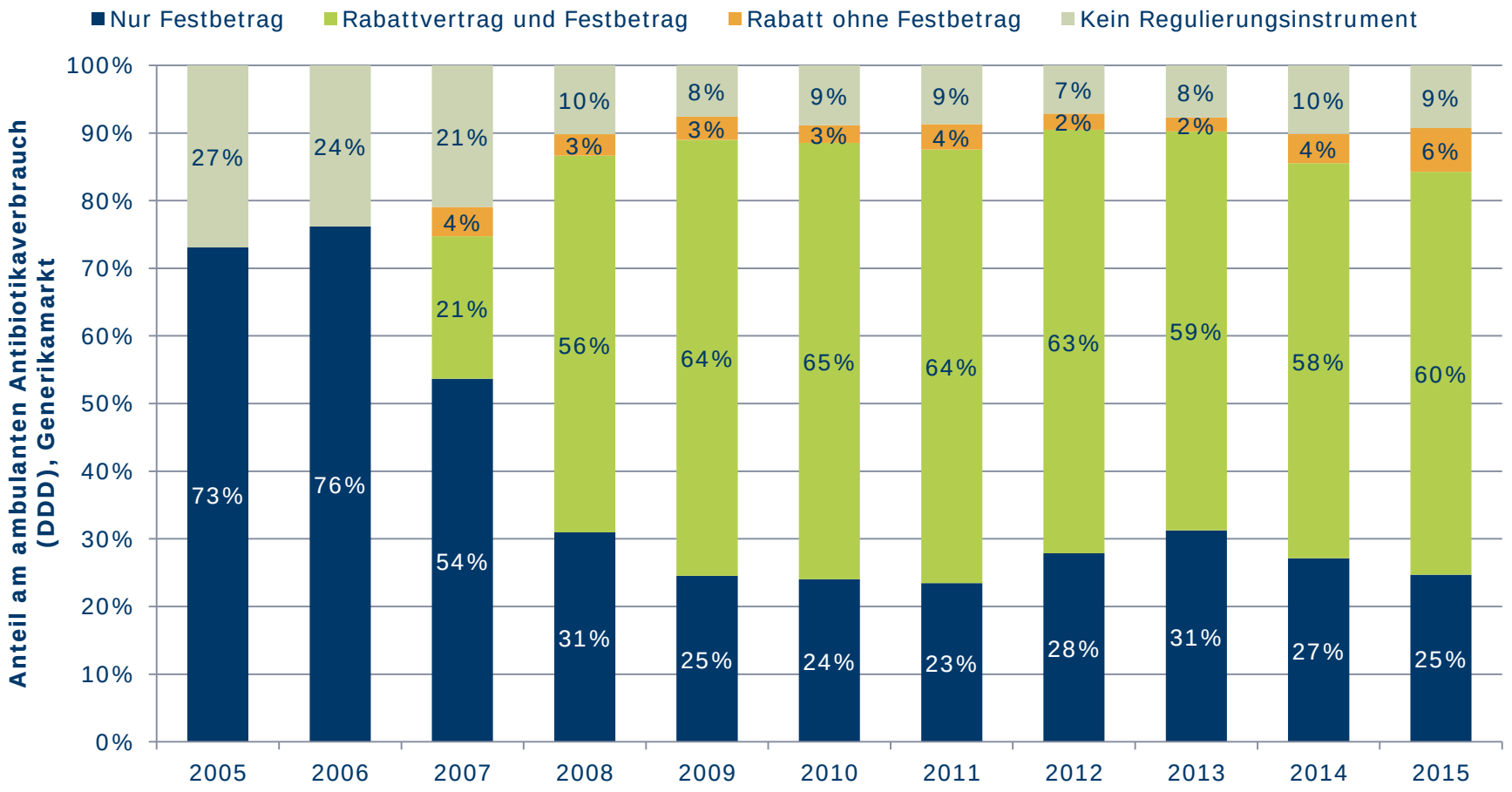
Übersicht: Bedeutung von Rabattverträgen und Festbeträgen für den ambulanten Antibiotikamarkt

Der Großteil **festbetragsregulierter** Verordnungen wird **zusätzlich** unter **Rabattvertrag** abgegeben (Gesamtmarkt)



Quelle: IGES Berechnungen nach NVI.

Über 90 % der Generikaverordnungen werden durch **Rabattverträge und / oder Festbeträge** reguliert (Generikamarkt)



Quelle: IGES Berechnungen nach NVI.

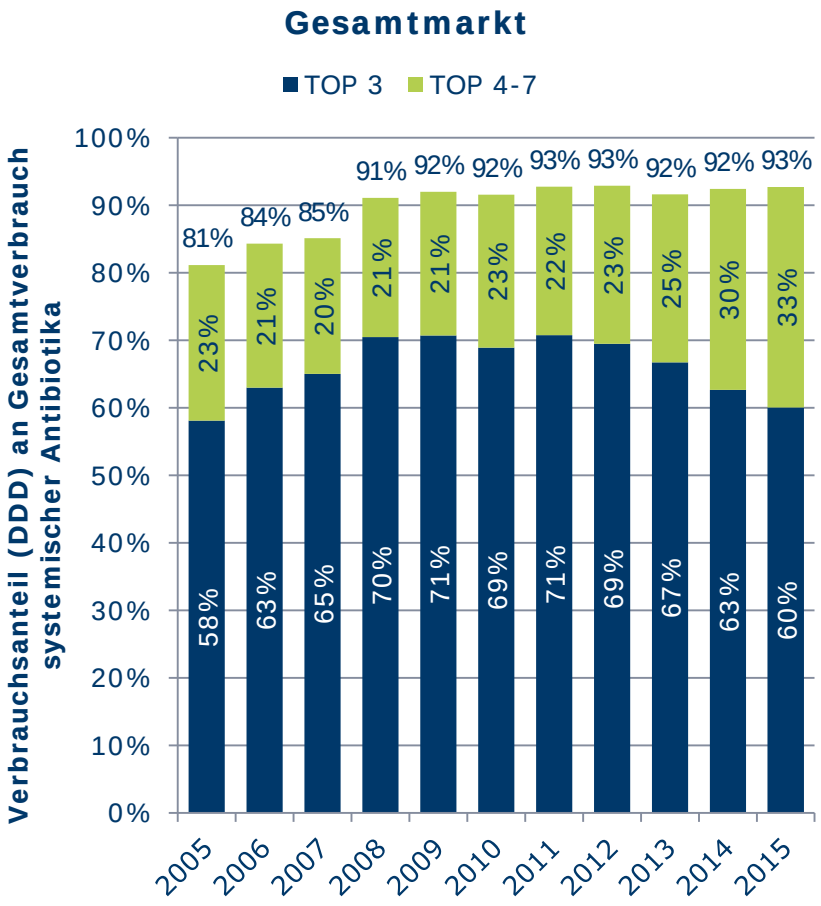
Fazit: Bedeutung von Regulierungsinstrumenten für den ambulanten Antibiotikamarkt

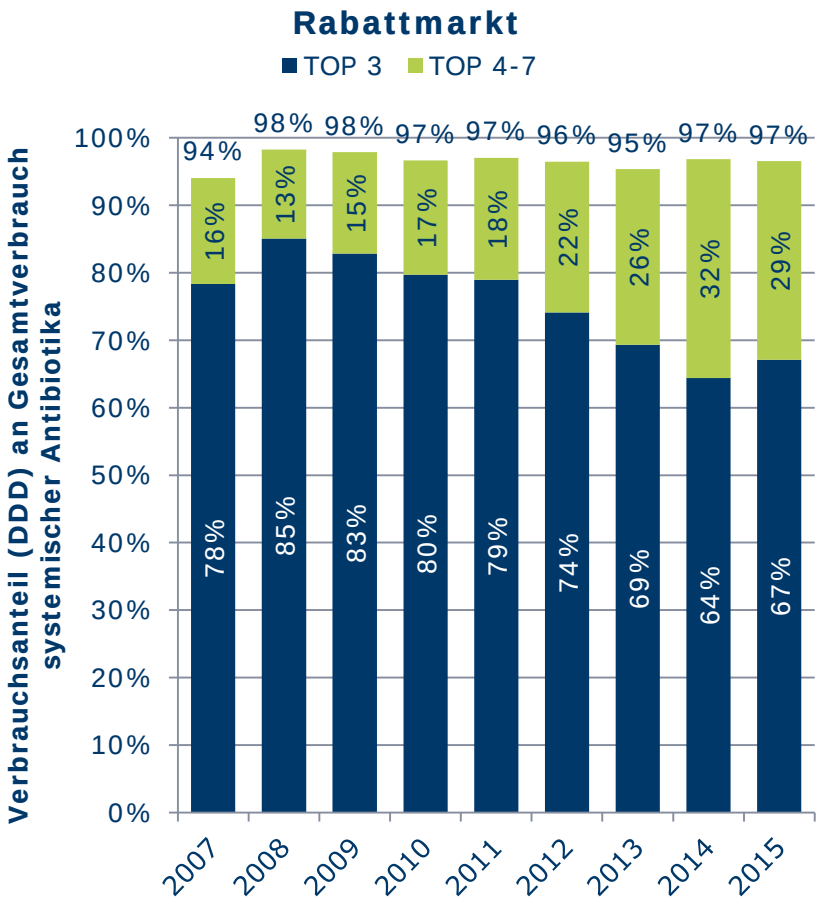
- Der mengenbezogene Anteil des ambulanten Antibiotikamarktes (DDD), der **durch Festbeträge reguliert** ist, stieg im Betrachtungszeitraum **von 58 % auf 75 %**.
- Im Jahr 2015 fielen 52% (Gesamtmarkt) bzw. 60% (Generikamarkt) des Verbrauchs **sowohl** unter **Rabattverträge als auch** unter **Festbetrags-regulierung**. Für jeweils weitere 6% galten Rabattverträge ohne Festbetragsregulierung.
- Die **fünf verbrauchsstärksten Wirkstoffe** sind alle festbetragsreguliert. Gleichzeitig galten im Jahr 2015 für ca. 80% ihres Verbrauchs Rabattvereinbarungen.
- Nur ca. 20% (Gesamtmarkt) bzw. ca. 10% (Generikamarkt) des Gesamtverbrauchs werden aktuell **weder** durch **Festbeträge noch** durch **Rabattverträge** reguliert. Es handelt sich dabei hauptsächlich um nicht-systemische (z.B. ophthalmologische und dermatologische) Antibiotika.

1.2 Regulierungsinstrumente

Rabattverträge

Nur 3% des rabattierten Antibiotikaverbrauchs im ambulanten Sektor entfällt **nicht auf die TOP 10-Konzerne**

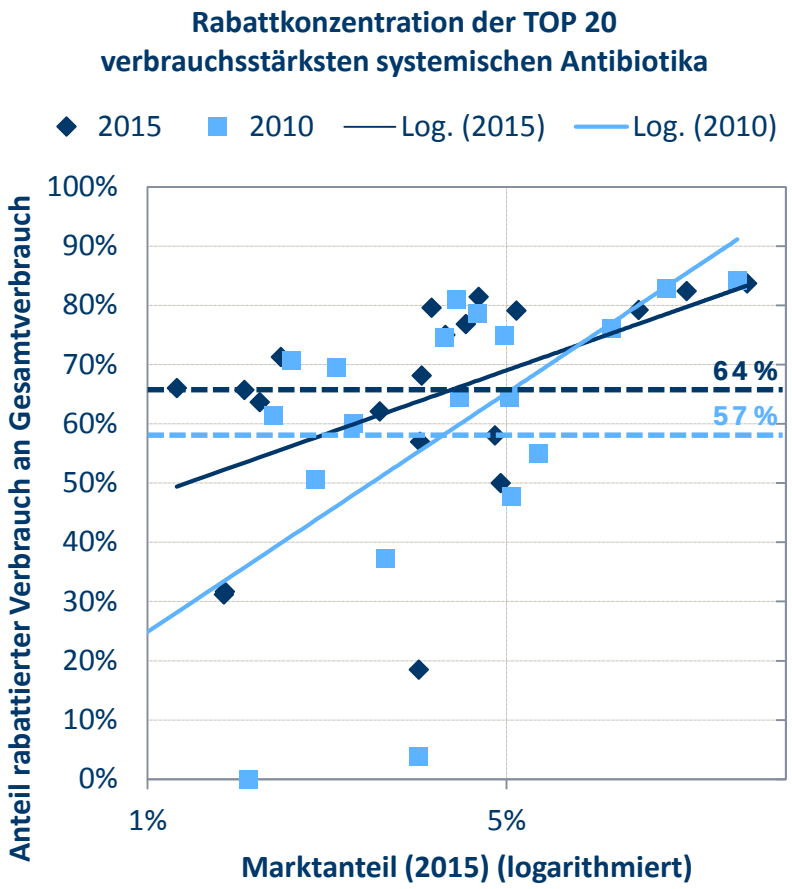




Quelle: IGES Berechnungen nach NVI.

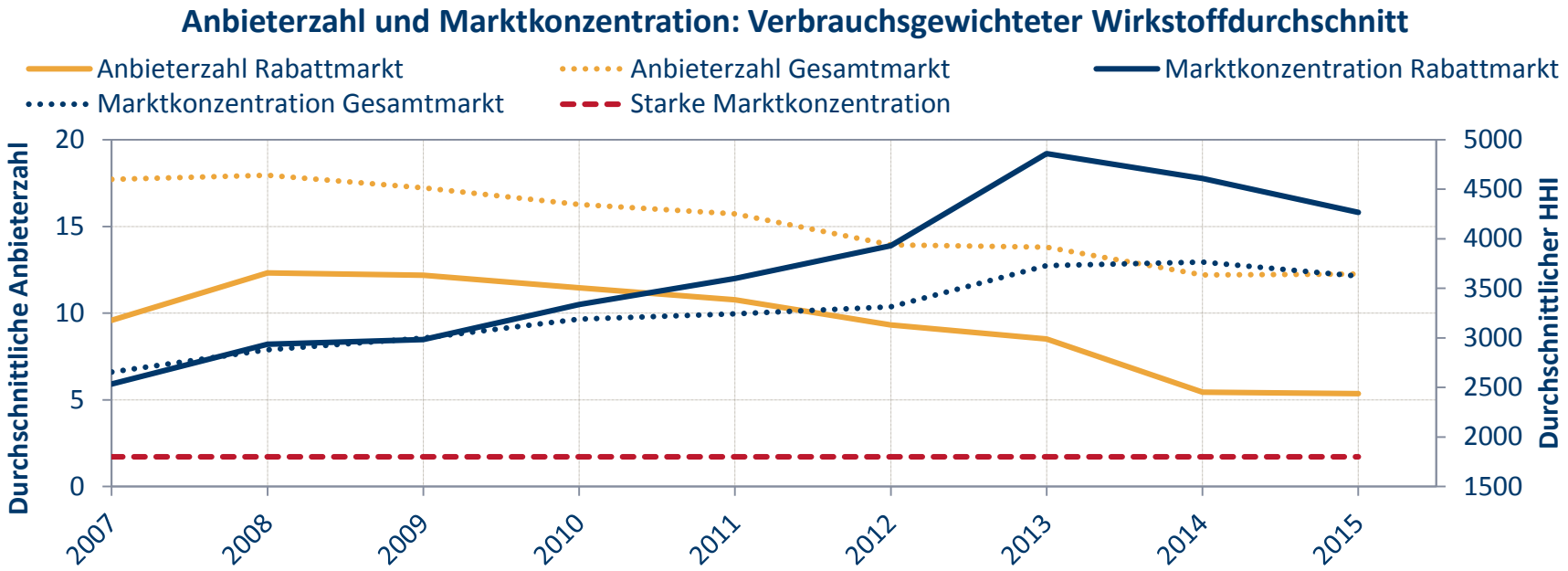
Je höher der **Marktanteil** eines Wirkstoffs, **desto größer** die **Bedeutung von Rabattverträgen**

- Für die 20 verbrauchsstärksten systemischen Antibiotika stieg der durchschnittliche Anteil am rabattierten Verbrauch seit 2010 von 57% auf 64%.
- Der Verbrauch eines Wirkstoffes bestimmt signifikant die Bedeutung von Rabattverträgen:
  - Je höher der Anteil eines Wirkstoffes am Gesamtverbrauch, desto höher ist auch sein Anteil am rabattierten Verbrauch.
  - Für die TOP 3-Wirkstoffe blieb der Rabattanteil konstant auf einem sehr hohen Niveau von ca. 80%.
  - Seit 2010 zeigt sich aber auch bei weniger verbrauchsstarken Wirkstoffen ein Anstieg der Verbrauchsanteile unter Rabattvertrag.



Quelle: IGES Berechnung nach NVI.

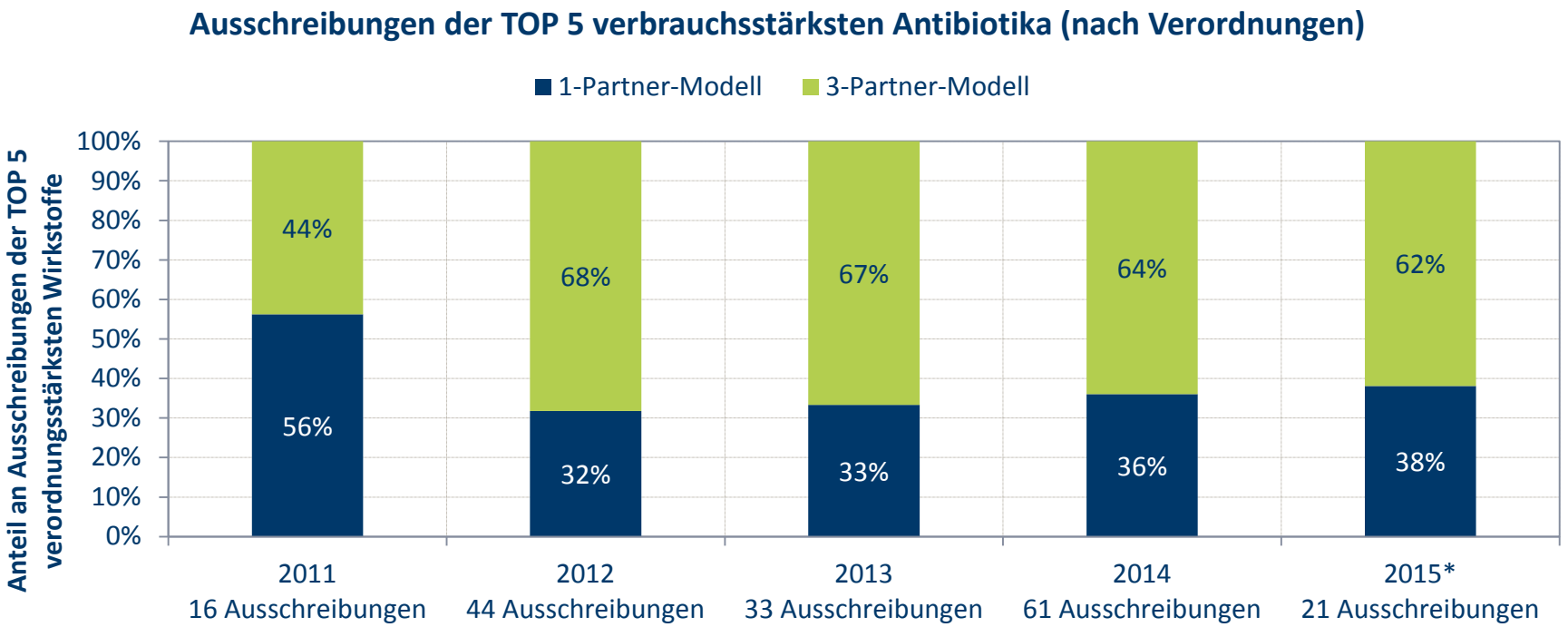
Marktverengung auf wenige Anbieter im Rabattmarkt lässt Marktkonzentration im Gesamtmarkt steigen



Quelle: IGES Berechnungen nach NVI.

- Seit 2008 halbierte sich die durchschnittliche verbrauchsgewichtete Anzahl von Anbieterkonzernen eines Wirkstoffs im Rabattmarkt von 12 auf 5.
- Diese **Verengung auf wenige Anbieter im Rabattmarkt** erklärt maßgeblich die sinkenden Anbieterzahlen pro Wirkstoff im Gesamtmarkt.
- Die Entwicklung der **Marktkonzentration** im Gesamtmarkt wird maßgeblich durch die Entwicklung im Rabattmarkt beeinflusst.

Der Anteil von **Ausschreibungen für 1-Partner-Modell** steigt wieder seit 2012 und beträgt aktuell fast 40%



- Seit 2012 steigt der Anteil von Rabattausschreibungen für 1-Partner-Modelle.
- Im Jahr 2014 wurde über ein Drittel der Rabattausschreibungen bei Antibiotika für 1-Partner-Modelle durchgeführt.
- Dieser Trend verstärkt die Marktsegmentierung, zudem sind 1-Partner-Modelle anfälliger für die Entstehung von Lieferengpässen.

* 1. Halbjahr 2015

Quelle: IGES nach Insight Health. Bestimmung der TOP 5 Wirkstoffe durch Insight Health anhand verordneter Packungseinheiten

Fazit: Rabattverträge

- Der **Rabattmarkt** ist stark auf die zehn absatzstärksten Konzerne **konzentriert**, auf die seit dem Jahr 2008 mind. 95% des gesamten Verbrauches mit Rabattvereinbarungen entfallen.
  - Innerhalb der Gruppe der zehn verbrauchsstärksten Konzerne verteilen sich die Anteile am Verbrauch mit Rabattvereinbarungen tendenziell gleichmäßiger als noch im Jahr 2008, d.h. der Anteil der drei verbrauchsstärksten Konzerne ist zurückgegangen.
- **Rabattverträge** werden **v.a. für verbrauchsstarke Wirkstoffe** geschlossen.
- Bezogen auf einzelne Wirkstoffmärkte findet eine **zunehmende Fokussierung auf wenige Anbieter** statt: Je Wirkstoff sinkt die durchschnittliche Anzahl der Anbieter, mit denen Rabattverträge geschlossen werden.
  - Dieser Trend wird dadurch begünstigt, dass seit 2012 wieder zunehmend Rabattausschreibungen bei Antibiotika für **1-Partner-Modelle** durchgeführt werden.
  - Gleichzeitig bleiben die unter Rabattvertrag abgegebenen Verbrauchsanteile konstant oder steigen, so dass die zunehmende Fokussierung auf wenige Anbieter im Rabatt-segment eine **steigende Marktkonzentration im ambulanten Sektor** bewirkt.

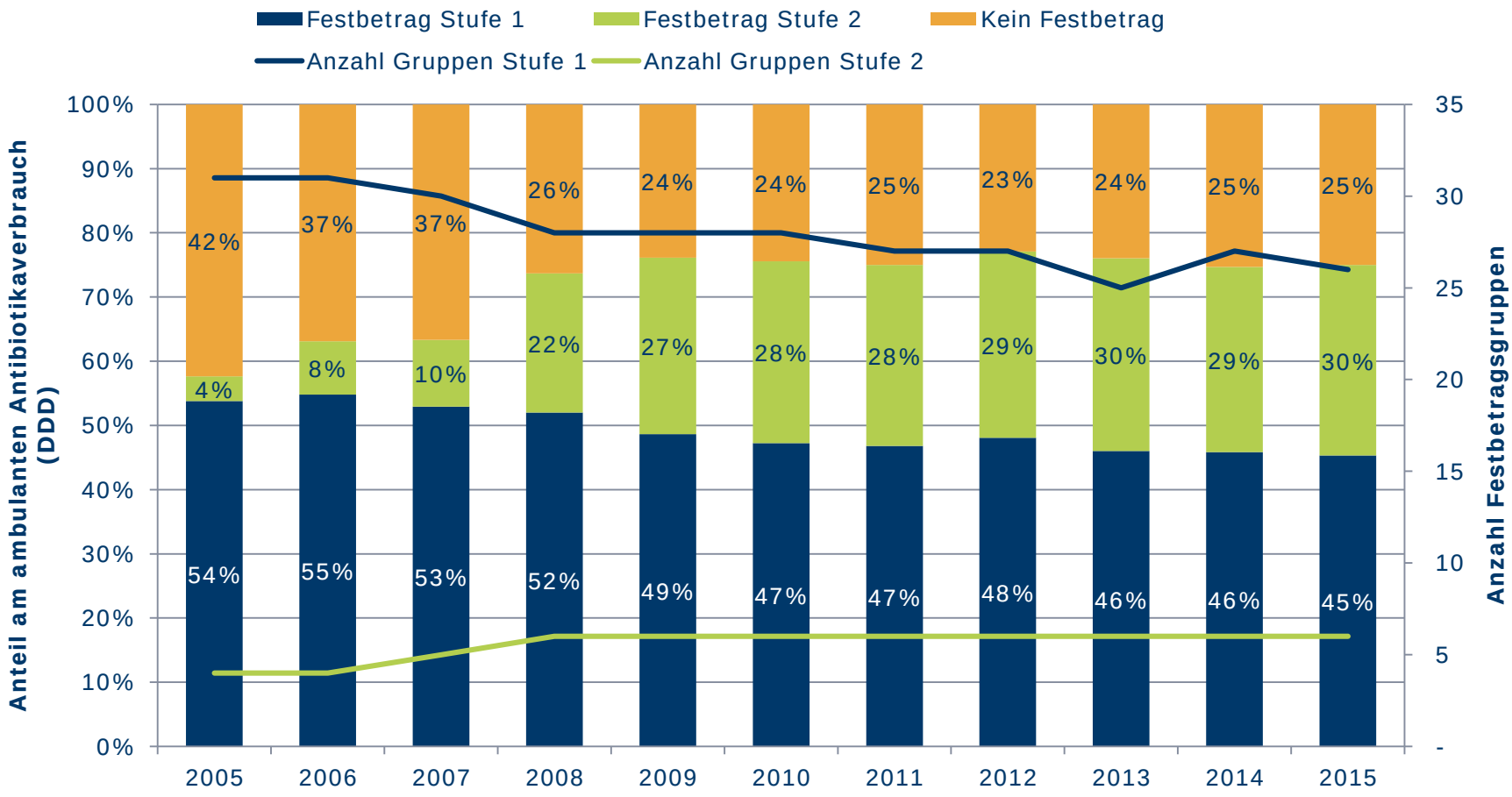
1.2 Regulierungsinstrumente

Festbeträge

Vorbemerkung: Stufen des Festbetragssystems und Berechnung von Festbeträgen

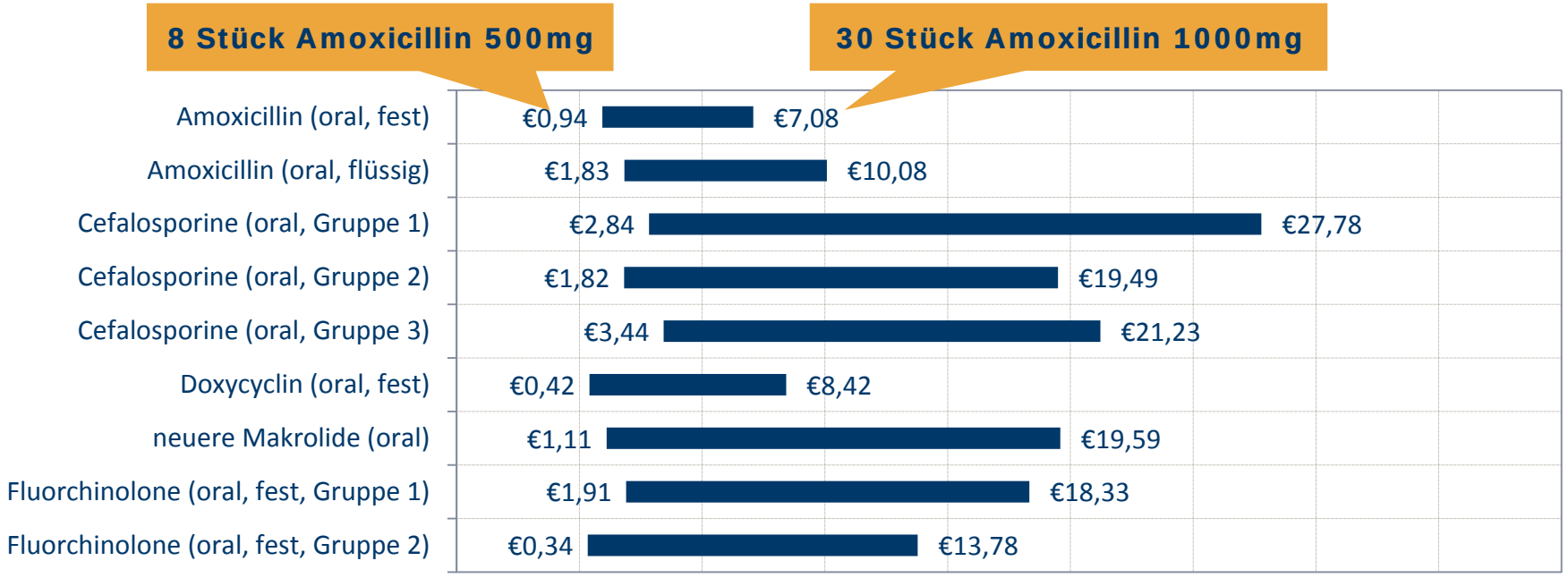
- Bei der Bildung von Festbetragsgruppen werden **drei Stufen** unterschieden:
  - **Stufe 1:** Arzneimittel mit **identischen** Wirkstoffen
  - **Stufe 2:** Arzneimittel mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit **chemisch verwandten** Stoffen
  - **Stufe 3:** Arzneimittel mit **therapeutisch vergleichbarer** Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen
- Innerhalb dieser Stufen werden Festbetragsgruppen gebildet, für die der G-BA äquivalente Vergleichsgrößen zur Dosierung der unterschiedlichen Präparate ermittelt.
- Auf Grundlage der Vergleichsgrößen werden vom GKV-Spitzenverband die konkreten Festbeträge für jedes Präparat (und jede Packungsgröße) berechnet.
- Der konkrete Festbetrag stellt **den maximalen durch die GKV erstatteten AVP** dar.
- Zur Gewährleistung der Zeitkonsistenz wurden im Zuge der folgenden Analysen alle Festbeträge (AVP) auf die **Preisbasis des ApU umgerechnet**.

Antibiotika: Festbeträge Stufe 1 (identisch) verlieren gegenüber Stufe 2 (verwandt) Versorgungsanteile



Quelle: IGES Berechnungen nach LauerTaxe® und NVI. WS = Wirkstoffe

Festbeträge der 5 verbrauchsstärksten Festbetragsgruppen liegen auf Ebene des ApU zwischen 34 Cent und 27,78 Euro.



Quelle: IGES Berechnungen nach LauerTaxe®.

- Die konkreten Festbeträge innerhalb einer Gruppe werden für jedes Präparat individuell berechnet.
- Daraus ergeben sich Spannen innerhalb der Festbetragsgruppen (z.B. wegen unterschiedlichen Packungsgrößen oder Wirkstärken).
- Aus den auf Ebene des AVP festgelegten Festbeträgen wurde jeweils der korrespondierende ApU berechnet und dargestellt.

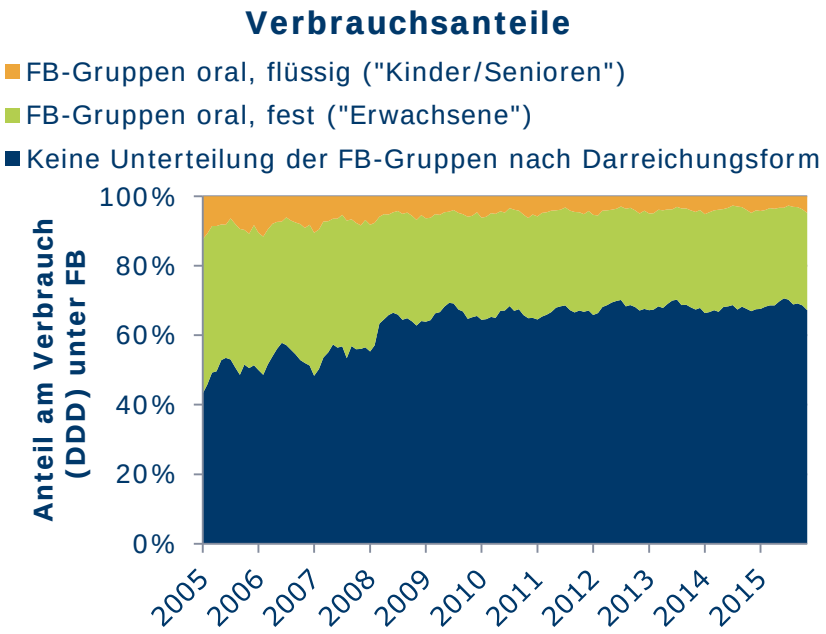
1.2 Regulierungsinstrumente

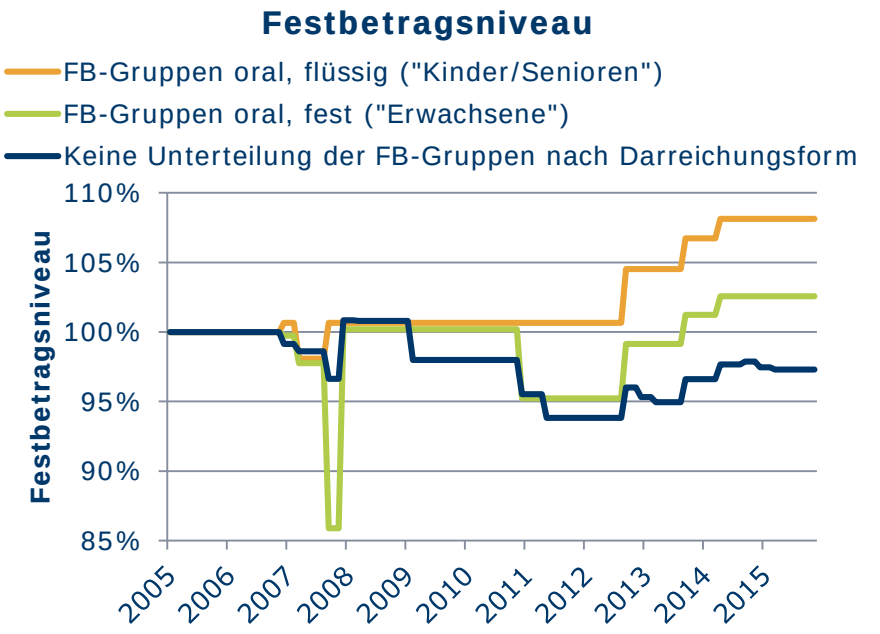
Einfluss des Festbetragsniveaus auf die Anbieterkonzentration am Beispiel Amoxicillin

Flüssige orale Darreichungsformen für Kinder

- Flüssige orale Darreichungsformen von Antibiotika („Säfte“) werden vor allem für Kinder und Senioren eingesetzt, da diese Schwierigkeiten beim Schlucken der oftmals großen Antibiotika-Tabletten haben können.
- Aufgrund deutlich geringerer Verordnungsmengen ist die Produktion von flüssigen oralen Darreichungsformen i.d.R. mit höheren Kosten verbunden als die Produktion von festen oralen Darreichungsformen.
- Wenn keine eigenen Gruppen für flüssige orale Applikationsformen gebildet werden, dominieren feste Applikationsformen das Preisgefüge innerhalb der Gruppe und bestimmen so den niedrigeren Festbetrag.
- Der Festbetrag kann in diesen Fällen unterhalb der Produktionskosten anderer Applikationsformen liegen, wodurch die Hersteller zu einem Marktaustritt gezwungen sein können.
- Auch bei der Bildung eigener Festbetragsgruppen für flüssige orale Darreichungsformen kann jedoch die Entwicklung anderer Applikationsformen Rückkopplungseffekte haben, wie am Beispiel Amoxicillin dargestellt wird.

Verbrauchsanteil von **flüssigen oralen Applikationsformen** hat sich trotz steigenden Festbetragsniveaus seit 2005 halbiert



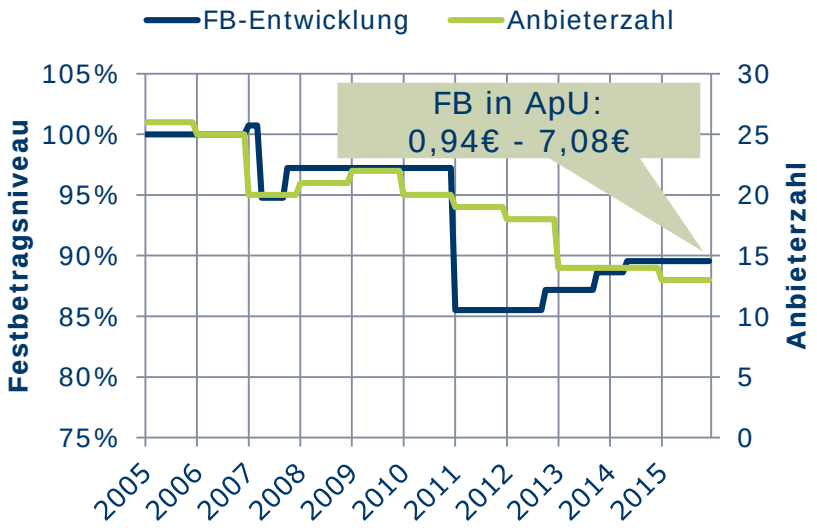


Quelle: IGES Berechnungen nach LauerTaxe® und NVI.

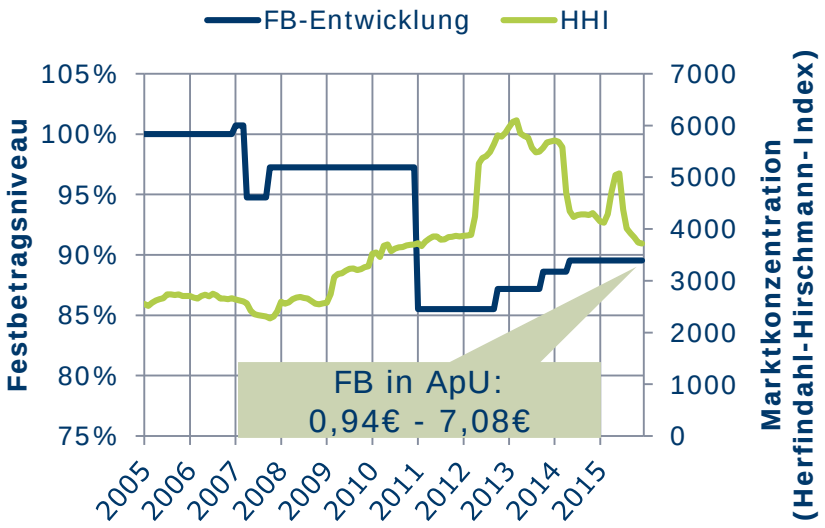
- Für einige festbetragsregulierte Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen existiert eine gesonderte Festbetragsgruppe für flüssige orale Darreichungsformen (sog. „Kindergruppen“).
- Für viele verbrauchsstarke (neuere) Festbetragsgruppen existiert keine gesonderte Gruppe für flüssige orale Darreichungsformen (z.B. Cephalosporine, neuere Makrolide).
- Der Verbrauchsanteil (innerhalb des Festbetragssystem) der Gruppen ohne Unterteilung nach Applikationsform stieg im Zeitverlauf, der von designierten Gruppen für flüssige orale Darreichungsformen halbierte sich.

Amoxicillin: Sinkendes Festbetragsniveau und sinkende Anbieterzahlen für **feste** orale Darreichungsformen

Festbetragsniveau und Anbieterentwicklung



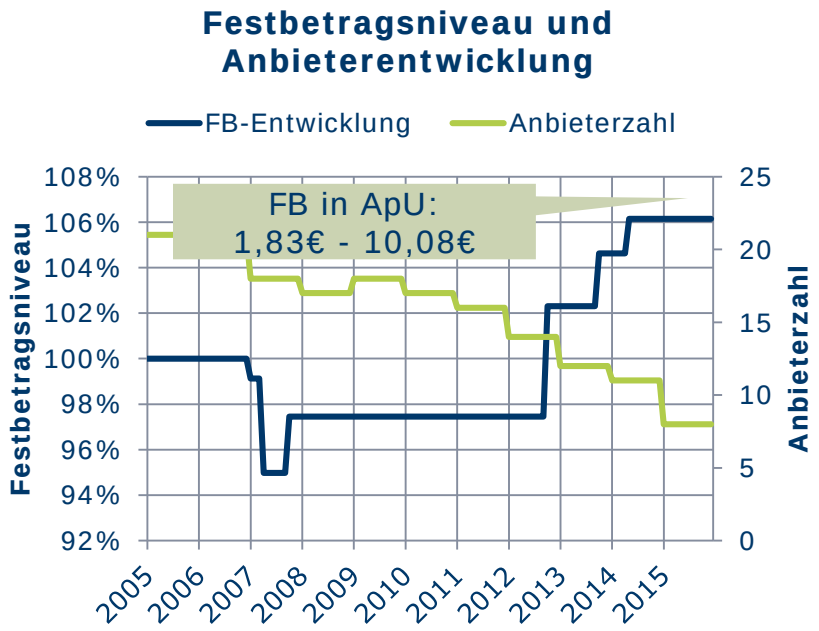
Festbetragsniveau und Marktkonzentration

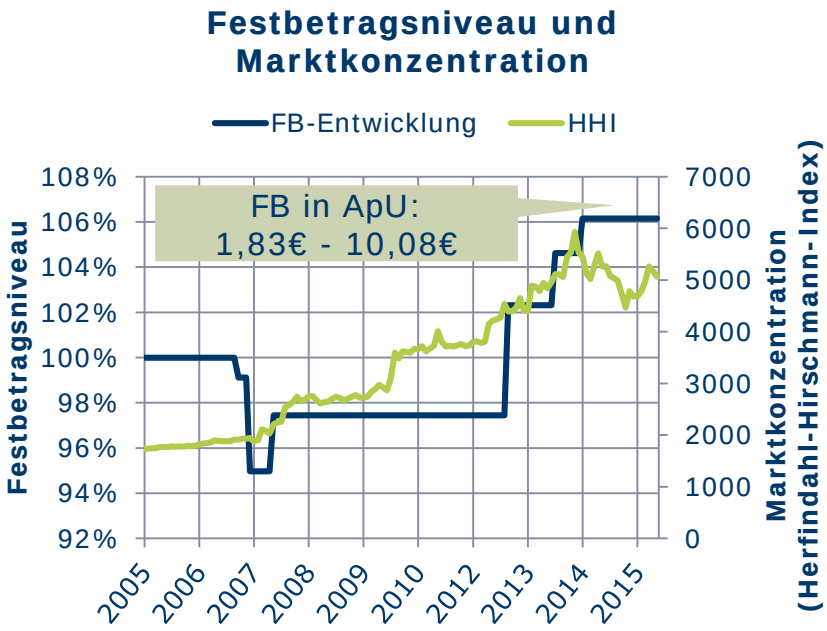


- Die Anbieterzahl halbierte sich im Betrachtungszeitraum von 26 auf 13.
- Das Festbetragsniveau wurde seit 2012 geringfügig angehoben, die Anbieterzahl reduzierte sich jedoch weiter.
- Im Dezember 2015 betrug der Festbetrag für eine Packung Amoxicillin 500mg (8 Stück) 12,17€. Davon erhält der Hersteller 0,94€ (ApU).

Quelle: IGES Berechnungen nach LauerTaxe® und NVI.

Amoxicillin: Sinkende Anbieterzahlen trotz steigendem Festbetragsniveau für **flüssige** orale Darreichungsformen



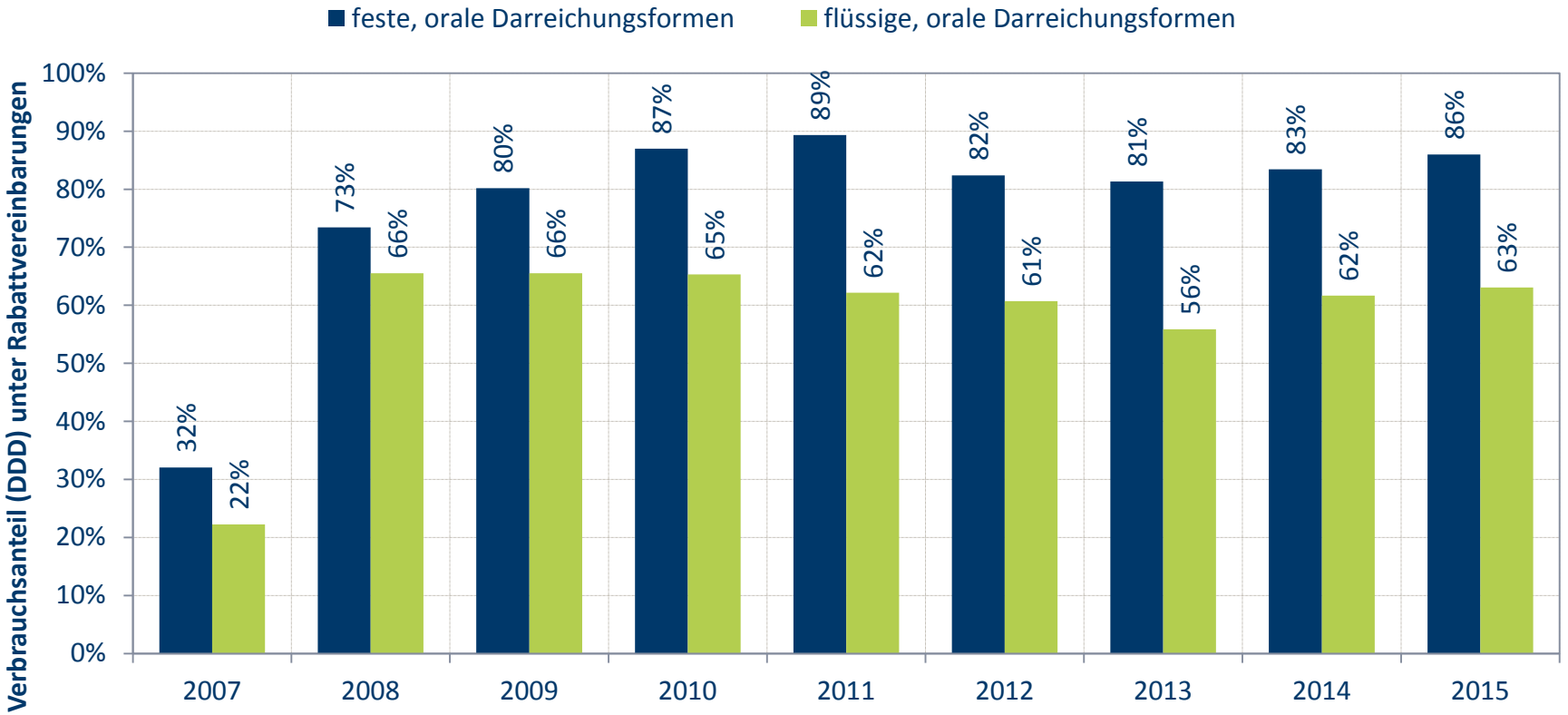


- Für flüssige orale Darreichungsformen wurde das Festbetragsniveau seit 2013 sukzessive moderat erhöht, so dass es inzwischen leicht über dem Wert von 2005 liegt.
- Trotzdem ging die Anbieterzahl nach den leichten Festbetragserhöhungen weiter zurück. Insgesamt sank die Anbieterzahl im Betrachtungszeitraum von 21 auf 8 um 62%.
- Die Marktkonzentration verdreifachte sich im Betrachtungszeitraum von 1.730 auf 5.060 Punkte und überschritt damit den Schwellenwert einer hohen Marktkonzentration.

Quelle: IGES Berechnungen nach LauerTaxe® und NVI.

Amoxicillin: Hohe Rabattierungsanteile am Verbrauch sowohl für feste als auch flüssige orale Darreichungsformen

Amoxicillin:
Anteile am rabattierten Verbrauch für flüssige und feste orale Darreichungsformen



Quelle: IGES Berechnungen nach LauerTaxe® und NVI.

Fazit: Effekte von Festbetragsanpassungen werden überlagert von anderen Festbeträgen und Rabattvereinbarungen

- Am **Beispiel Amoxicillin** – dem verbrauchsstärksten Wirkstoff im ambulanten Sektor – ist eine deutliche Reduktion der Anbieterzahl und eine steigende Marktkonzentration zu beobachten.
- Die Marktkonzentration ist insbesondere für flüssige orale Darreichungsformen für Kinder und Senioren auf einem sehr hohen Niveau. Auch eine moderate Erhöhung des Festbetragsniveaus für diese Applikationsformen konnte den **Trend rückläufiger Anbieterzahlen nicht brechen**.
- Ebenfalls rückläufige Anbieterzahlen bei festen oralen Applikationsformen lassen den Schluss zu, dass sich Konzerne bei einem Rückzug aus dem (größeren) Wirkstoffmarkt für feste Applikationsformen auch aus dem Markt für flüssige orale Applikationsformen zurückziehen **(„Komplettrückzug“)**.
- Aufgrund des sehr **hohen Rabattvertragsanteils** am Verbrauch (86% bzw. 63% für feste bzw. flüssige orale Darreichungsformen) ist davon auszugehen, dass **Festbetragserhöhungen nur bedingt** dazu beitragen können, die **Marktkonzentration** zu **senken**.

1.3 Fazit

Anbieterkonzentration in ambulantem und stationärem Sektor

- Auf Generika entfällt mit einem **Verbrauchsanteil** von 84% (ambulant) bzw. 85% (stationär) gegenwärtig der überwiegende Teil der Versorgung mit Antibiotika.
- Im **ambulanten Bereich** liegt die **Anbieterkonzentration** auf **aggregierter** Ebene sowie für die große Gruppe der systemischen Antibiotika (J01) etwa auf dem Niveau des Schwellenwertes einer starken Marktkonzentration.[1)]
- Auf **Einzelwirkstoffebene** hat die Anbieterkonzentration hingegen im ambulanten Bereich deutlich zugenommen.
  - Allerdings sind hierbei mögliche Substitutionsbeziehungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen zu beachten.
  - Entscheidend ist aber, dass – bei angenommen unveränderter Substituierbarkeit – die Anbieterkonzentration auf Wirkstoffebene zugenommen hat.
- Im **stationären Sektor** hat sich dagegen der Wettbewerb deutlich intensiviert: Die **Marktkonzentration** auf **aggregierter** Ebene sank um ca. 20% und fiel deutlich unter den Schwellenwert für eine starke Konzentration. Auch auf **Einzelwirkstoffebene** sinkt die Marktkonzentration, liegt aber immer noch teilweise deutlich über dem Schwellenwert.

1) Marktkonzentrationsschwellen nach US Department of Justice (bis 2010). Seit 2010 gelten aufgrund industriepolitischer Erwägungen höhere Schwellenwerte.

Preise und Regulierungsinstrumente

- Im stationären Bereich liegt der durchschnittliche **Preis** (Umsatz je DDD) für systemische Antibiotika 4- bis 6-fach über dem im ambulanten Bereich.
  - Grund hierfür ist der deutlich höhere Anteil von höherpreisigen Antibiotika in parenteralen Lösungen im stationären Sektor.
  - Dagegen sind die Preise bei den häufigsten Wirkstoffen im ambulanten und stationären Sektor mit identischer Darreichungsform im stationären Bereich deutlich niedriger.
  - In beiden Sektoren sind die Preise im Durchschnitt kontinuierlich gesunken.
- Die Marktabdeckung von **Rabattvereinbarungen** hat im Betrachtungszeitraum zugenommen; gleichzeitig gibt es für Wirkstoffe mit Rabattvereinbarungen im Durchschnitt immer weniger Anbieter.
- Dagegen konnte kein systematischer Einfluss der **Festbetragsregulierung** (Erstattungsniveau) auf die Veränderung von Anbieterzahlen und Markt-konzentration innerhalb der Festbetragsgruppen gezeigt werden.
  - Aufgrund des sehr hohen Rabattvertragsanteils am Verbrauch ist davon auszugehen, dass Festbetragserhöhungen nur bedingt dazu beitragen können, die Marktkonzen-tration zu senken.

→ **Die aufgezeigten Marktentwicklungen haben insgesamt zu einer tendenziell erhöhten Wahrscheinlichkeit von Lieferengpässen geführt.**

2. Lieferengpässe, Auswirkungen und Lösungsansätze

2.1 Lieferengpässe und Auswirkungen auf die Versorgung

Lieferengpässe bei Antibiotika in Deutschland

Das **freiwillige Melderegister des BfArM** informiert die Fachöffentlichkeit über versorgungsrelevante Lieferengpässe

Definition Lieferengpass

- "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."

Kriterien für Listung als Lieferengpass für Humanarzneimittel im freiwilligen Melderegister des BfArM:

- Nur Lieferengpässe von Arzneimitteln, bei denen ein besonderer Informationsbedarf der Fachöffentlichkeit vorausgesetzt wird:
  - verschreibungspflichtige Arzneimittel, die v.a. zur Behandlung lebensbedrohlicher/schwerwiegender Erkrankungen bestimmt sind und für die keine Alternativpräparate verfügbar sind;
  - z. B. Gruppe der Onkologika, Antibiotika, Notfallarzneimittel und Arzneimittel, die in Zusammenhang mit Operationen verwendet werden.

Quelle: BfArM (2016) Lieferengpässe von Humanarzneimitteln: http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/amInformationen/Lieferengpaesse/lieferengp.html.

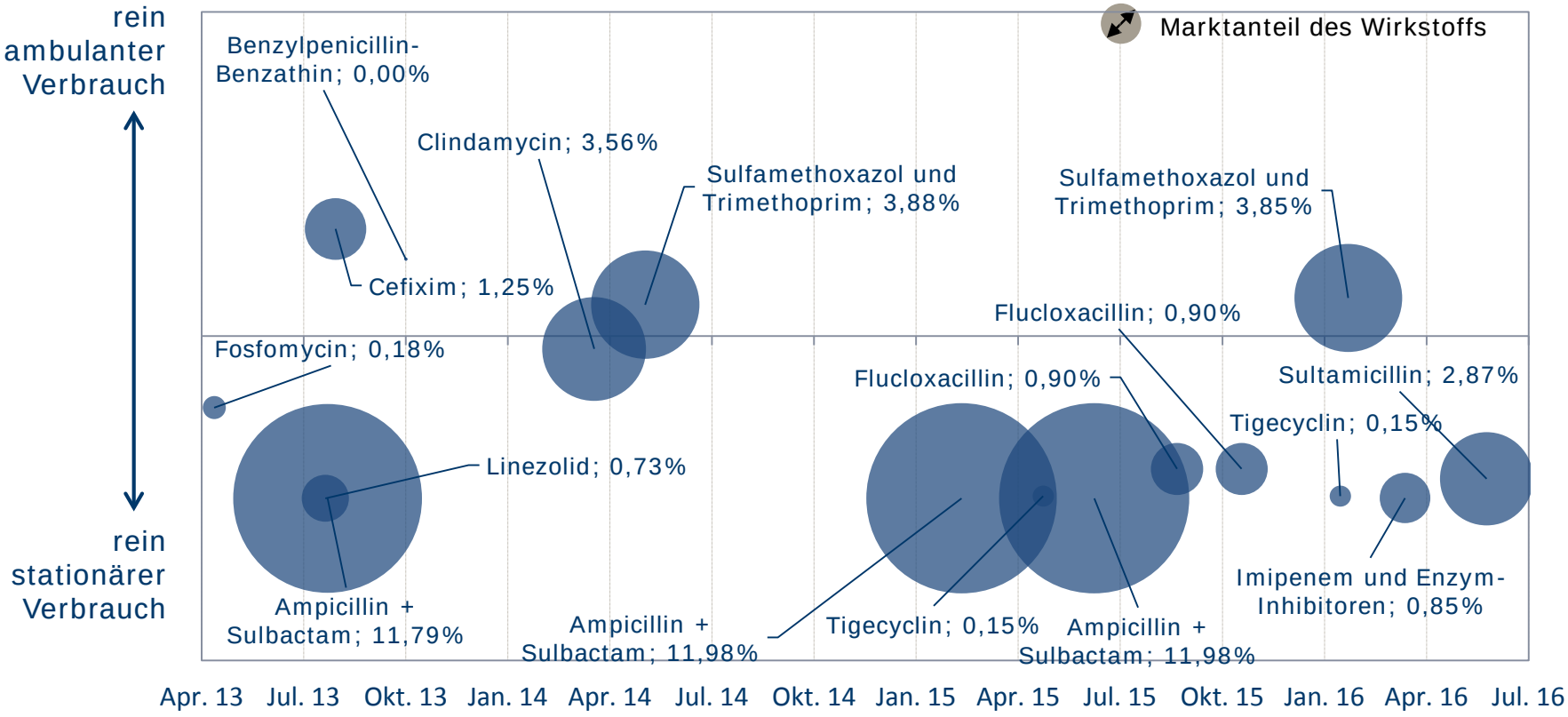
Von April 2013 bis Juni 2016 wurden neunzehn **Liefer-engpässe bei Antibiotika** an das BfArM gemeldet

Wirkstoffname	Jahr des Engpasses	Dauer des Engpasses	Marktanteil Ambulant	Marktanteil Stationär
Wirkstoffe mit primär ambulantem Marktanteil				
Cefixim	2013	5 Monate	1,25 %	0,26 %
Benzylpenicillin Benzathin	2013	vrs. 31 Monate	0,003 %	0,001 %
Benzylpenicillin Benzathin	2013	14 Monate	0,003 %	0,001 %
Sulfamethoxazole und Trimethoprim	2014	15 Monate	3,88 %	2,62 %
Rifampicin[1]	2014	9 Monate	0,000 %	k. A.
Rifampicin[1]	2015	vrs. 5 Monate	0,0003 %	k. A.
Sulfamethoxazol, Trimethoprim	2016	2 Wochen	3,85 %	2,38 %
Wirkstoffe mit primär stationärem Marktanteil				
Fosfomycin	2013	34 Monate	0,07 %	0,18 %
Linezolid	2013	6 Monate	0,000 %	0,73 %
Ampicillin + Sulbactam	2013	5 Monate	0,000 %	11,79 %
Clindamycin	2014	14 Monate	3,04 %	3,56 %
Ampicillin+Sulbactam	2015	vrs. 15 Monate	0,000 %	11,98 %
Tigecyclin	2015	1 Monat	0,001 %	0,15 %
Sulbactam-Natrium, Ampicillin-Natrium	2015	1 Monat	0,000 %	11,98 %
Flucloxacillin-Natrium	2015	2 Monate	0,09 %	0,90 %
Flucloxacillin	2015	1 Monat	0,09 %	0,90 %
Tigecyclin	2016	1 Monat	0,001 %	0,15 %
Imipenem/Cilastatin	2016	vrs. 9 Monate	0,001 %	0,85 %
Sultamicillintosilat	2016	vrs. 4 Monate	0,18 %	2,87 %

Anmerkungen: 1) Für Wirkstoffe der ATC-Gruppe J04 (Tuberkulosemittel) liegen für den stationären Markt keine Daten vor.
Quelle: BfArM (2016): Lieferengpässe bei Humanarzneimitteln. Stand 06.06.2016.

Wirkstoffe mit gemeldeten **Lieferengpässen** vor allem im **stationären** Sektor von Bedeutung

Lieferengpässe von Antibiotika und Marktanteile im jeweiligen Sektor seit 2013



Anmerkung: Für Wirkstoffe der ATC-Gruppe J04 (Tuberkulosemittel) liegen für den stationären Markt keine Daten vor. Obwohl diese ebenfalls von Lieferengpässe betroffen waren, sind sie daher nicht in der Grafik aufgeführt.

Quelle: Lieferengpässe: BfArM (2016): Lieferengpässe bei Humanarzneimitteln. Stand 06.06.2016; Marktanteile: IGES Berechnungen nach NVI und IMS.

Lieferengpässe bei Antibiotika im stationären Sektor **aufgrund vorwiegend parenteraler Darreichungsformen**

Stationärer Sektor

- Steigende Anbieterzahl im stationären Sektor seit 2005

Aber:

- Im Vergleich zum ambulanten Sektor bleibt Anbieterzahl im stationären Sektor insgesamt niedrig
- Weiterhin steigender Verbrauch von Antibiotika im stationären Sektor
- Nach wie vor existieren Wirkstoffe mit nur wenigen Herstellern
  - ➔ Vor allem problematisch bei parenteralen Darreichungsformen aufgrund hoher Anforderungen an die Produktion
- Preisniveau ist im stationären Sektor seit 2005 aufgrund von steigendem Generikaanteil deutlich gesunken
  - ➔ In den USA wurde in einer aktuellen Studie (Yurukoglu, Liebman & Ridley 2016) über Engpässe bei injizierbaren generischen Arzneimitteln ein Zusammenhang zwischen Marktmacht (= höhere Preise) und Investitionen in Produktionskapazitäten (= weniger Lieferengpässe) festgestellt.

Quelle: Yurukoglu, Liebman und Ridley (2016).The Role of Government Reimbursement in Drug Shortages. URL: http://web.stanford.edu/~ayurukog/shortages.pdf

Lieferengpässe bei Antibiotika: Durchschnittliche Dauer knapp 9 Monate; vor allem Herstellungsprobleme

Dauer

- Im Durchschnitt dauerten die zwischen 2013 und 2016 beim BfArM gemeldeten Lieferengpässe bei Antibiotika **rd. 8,5 Monate** (264 Tage)[1,2]

Gemeldete Ursachen

- **Probleme in der Herstellung** (Ursache bei 8 von 19 Lieferengpässen)
- **Erhöhte Nachfrage** (Ursache bei 4 von 19 Lieferengpässen)[3]
- **Engpässe in der Herstellung** (Ursache bei 2 von 19 Lieferengpässen)
- **Weitere einmalig** auftretende Ursachen:
  Wechsel des Wirkstoffherstellers, Lieferantenverzüge, Herstellerwechsel, noch nicht zugestimmte Änderungsanzeigen zum Wechsel des Wirkstoffherstellers, Wirkstoffengpässe

Anmerkungen: 1) Bei aktuellen Lieferengpässen wurde das voraussichtliche Ende des Lieferengpasses nach Auskunft des BfArM angenommen.
2) Der Durchschnitt wird stark von einzelnen lang andauernden Lieferengpässen beeinflusst. Der Median beträgt 162 Tage ≙ 5 Monate.
3) Bei dem Engpass des Arzneimittels Tardocillin (ATC: J01CE08) war die Ursache eine Kombination aus einer baulichen Revision des Herstellungsbereiches und unerwartet hoher Nachfrage.

Quelle: BfArM (2016): Lieferengpässe bei Humanarzneimitteln. Stand 06.06.2016.

2.1 Lieferengpässe und Auswirkungen auf die Versorgung

Fallbeispiel 1: Ampicillin + Sulbactam

Beim Wirkstoff Ampicillin+Sulbactam traten in den letzten Jahren **wiederholt Produktions- und Lieferprobleme** auf

- Ampicillin zählt zur Gruppe der β-Lactam-Antibiotika und wird zur Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten mit empfindlichen Erregern eingesetzt. Es wird mit dem β-Lactamase-Hemmer Sulbactam kombiniert, um Resistenzen zu überwinden.
- Substanzklasse zählt gemäß WHO zu den dringend benötigten Wirkstoffen der höchsten Kategorie, nur sehr begrenzte Substitutionsmöglichkeiten.
- Ampicillin+Sulbactam ist eines der verbrauchsstärksten Antibiotika im stationären Sektor. Der Preis je DDD ist mit 0,63€ (2015) gemessen am Durchschnitt aller parenteralen Antibiotika (4,14€) im stationären Sektor relativ niedrig.
- Die Lieferengpässe betrafen das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Parenteralia)

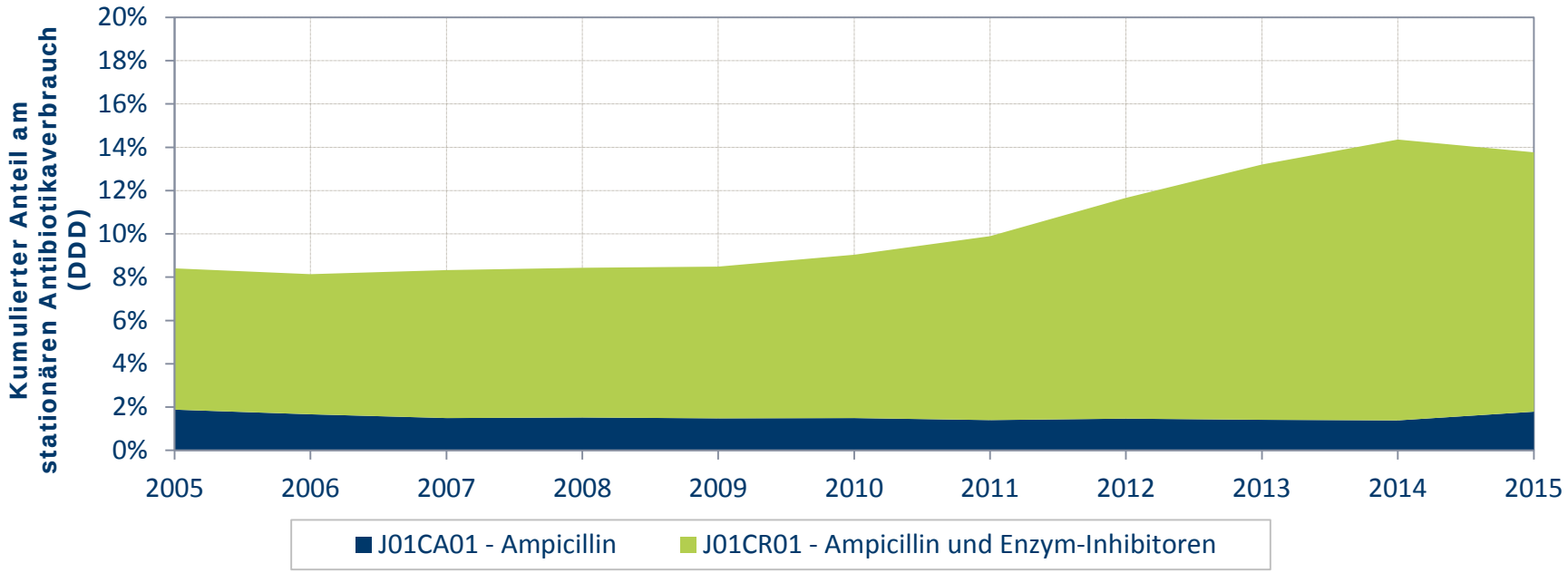
Berichtete Lieferengpässe bei Ampicillin+Sulbactam (2013-2016):

- 15. August 2013 – 15. Januar 2014
- seit 25. Februar 2015

Gemeldete Ursache: Probleme bei der Herstellung im Ausland

Quellen: Arznei-News (2013): Ampicillin + Sulbactam-ratiopharm 2000/1000 mg Vial 5 Pulver Lieferengpass.
BfArM (2016): LIEFERENGPÄSSE FÜR HUMANARZNEIMITTEL IN DEUTSCHLAND.
Deutsche Apothekerzeitung (2013): Lieferengpässe von Humanarzneimitteln.

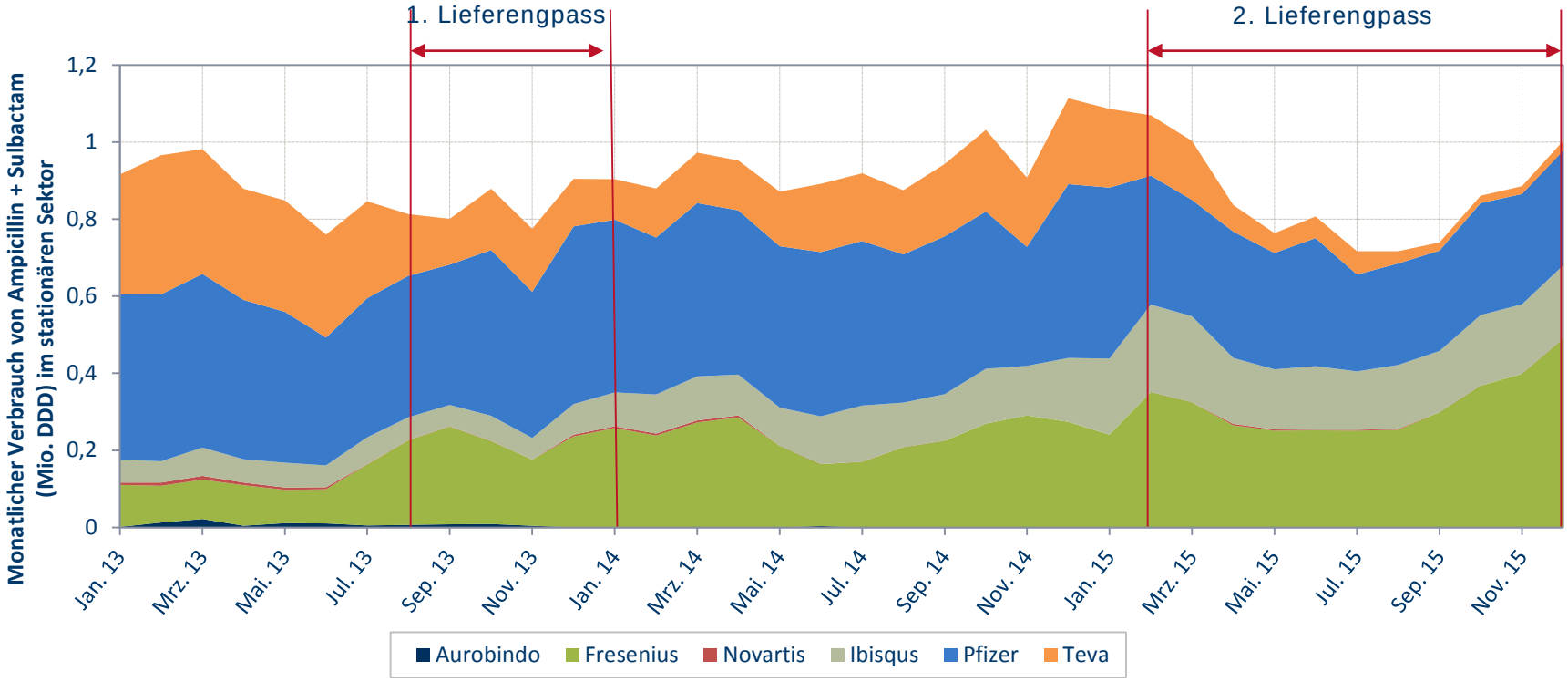
Wirkstoff Ampicillin+Sulbactam: fast ein **Viertel des stationären Verbrauchs** systemischer Antibiotika (J01)



- Der **Marktanteil** von Ampicillin+Sulbactam am stationären Verbrauch systemischer Antibiotika (J01) lag im Jahr 2015 bei **knapp 14%**. In den letzten 10 Jahren (2005-2015) ist der Marktanteil des Wirkstoffs kontinuierlich gestiegen.
- Der Marktanteil von reinem **Ampicillin** war dabei konstant niedrig (**ca. 2%**), nur ein Hersteller.

Anmerkungen: J01 = Antibiotika zur systemischen Anwendung
gewichtet nach Verbrauch
Quelle: IGES Berechnungen nach IMS (2016).

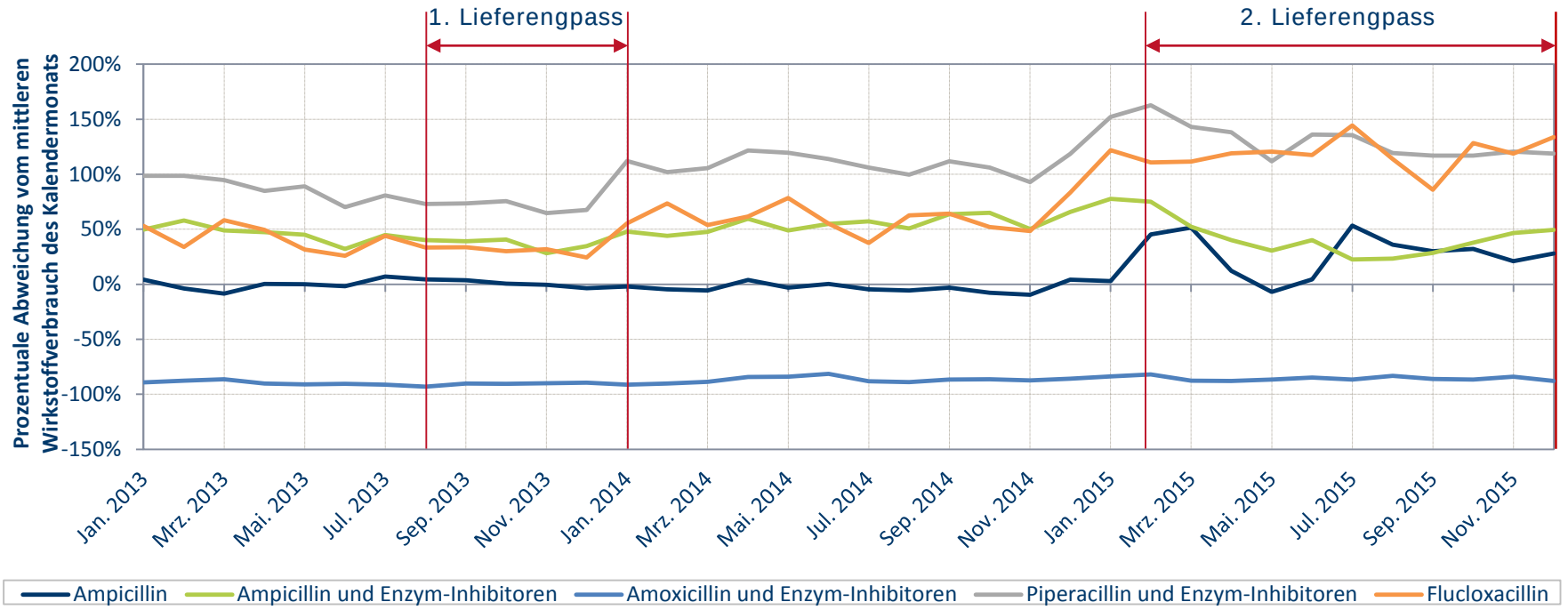
Die **Lieferengpässe** von Ampicillin+Sulbactam im stationären Sektor betrafen **zwei von de facto vier Herstellern**



- Sechs Hersteller bieten die Fixkombination Ampicillin+Sulbactam im stationären Sektor an – de facto nehmen jedoch nur **vier Hersteller** tatsächlich an der Versorgung teil.
- Von den Lieferengpässen waren gemäß Datenlage vor allem **Fresenius** (1. Lieferengpass: August 2013–Januar 2014) und **Teva** (2. Lieferengpass: seit Februar 2015) **betroffen**.
- **Saisonale Verbrauchsschwankungen** überlagern z. T. die Auswirkungen der Engpässe.

Quelle: IGES Berechnungen nach IMS (2016).

Saisonal bereinigte Daten zeigen **fehlende Substitution** durch andere Hersteller oder Alternativpräparate



- Überdurchschnittlicher Verbrauch im Vorfeld des 2. Lieferengpasses von Ampicillin+ Sulbactam, vermutlich infolge schwerer Grippewelle (2014/2015).
- **1. Engpass**: Gegen Ende Verbrauchsanstieg bei **Ausweichpräparaten** Flucloxacillin und Piperacilin/Tazobactam – verändertes Verordnungsverhalten bleibt nach Engpass bestehen.
- **2. Engpass**: Zunächst Verbrauchsanstieg bei **Ausweichpräparaten** Flucloxacillin und Ampicillin, ab April auch hier Verbrauchsrückgänge.

Anmerkungen: Wirkstoffverbrauch ist saisonal bereinigt (Abweichung vom mittleren Wirkstoffverbrauch des Kalendermonats).
Quellen: IGES Berechnungen nach IMS (2016); RKI (2015).

Auswirkung der Lieferprobleme bei Ampicillin+Sulbactam: Risiken für die Versorgung befürchtet

- **Lieferengpass** des Antibiotikums Ampicillin+Sulbactam 2015 (häufig verwendete Fixkombination mit hohem Marktanteil) konnte **nur begrenzt ausgeglichen** werden
  - deutlicher Rückgang des saisonal bereinigten Gesamtverbrauchs (aller Hersteller)
  - zunächst deutlicher Verbrauchsanstieg bei Alternativpräparat Ampicillin (+50%), aufgrund erheblich geringerer Marktbedeutung keine dauerhafte Kompensation möglich
    - ➔ Lieferengpass Ampicillin
  - Alternative Flucloxacillin zwar erhöhtes Verbrauchsniveau, aber auch dort Lieferengpass
- Fachgesellschaften betonen **Risiken der Lieferengpässe für die Versorgung**
  - Einsatz von breiter wirksamen Präparaten als Ausweichreaktion (Breitband-Antibiotika) fördert Resistenzbildung der Bakterien gegen sog. Reserveantibiotika und damit Ausbreitung multiresistenter Bakterien.
  - Alternative Kombination mehrerer Wirkstoffe beeinträchtigt Verträglichkeit.
    - ➔ Lieferengpässe konterkarieren rationale Antibiotikaverschreibung (Ziel Bundesregierung/10-Punkte-Plan zur Bekämpfung resistenter Erreger)
    - ➔ Gefährdung der Patientensicherheit und erhebliche Folgekosten befürchtet
- Bislang aber **keine konkrete Patientengefährdung** durch Lieferengpässe bekannt

Quelle: PM der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (dgi) und des Bundesverbands Deutscher Krankenhausapotheker e.V. (AdkA) zu Lieferengpässen bei Antibiotika (August 2015) und Ärzte Zeitung v. 24.09.2015.

2.1 Lieferengpässe und Auswirkungen auf die Versorgung

Fallbeispiel 2: Benzylpenicillin-Benzathin

Benzathin-Benzylpenicillin: **zeitgleiche Lieferengpässe** des Wirkstoffs und eines Ausweichpräparats

- **Benzylpenicillin / Penicillin G** zählt zur Gruppe der β-Lactam-Antibiotika. **Benzylpenicillin-Benzathin** kommt für die intramuskuläre Injektion als Standardtherapie bei Syphilis zum Einsatz.
- Wirkstoff wurde 1953 patentiert – heute als Generikum im Handel.

Gemeldete **Lieferengpässe** bei Benzylpenicillin-Benzathin:

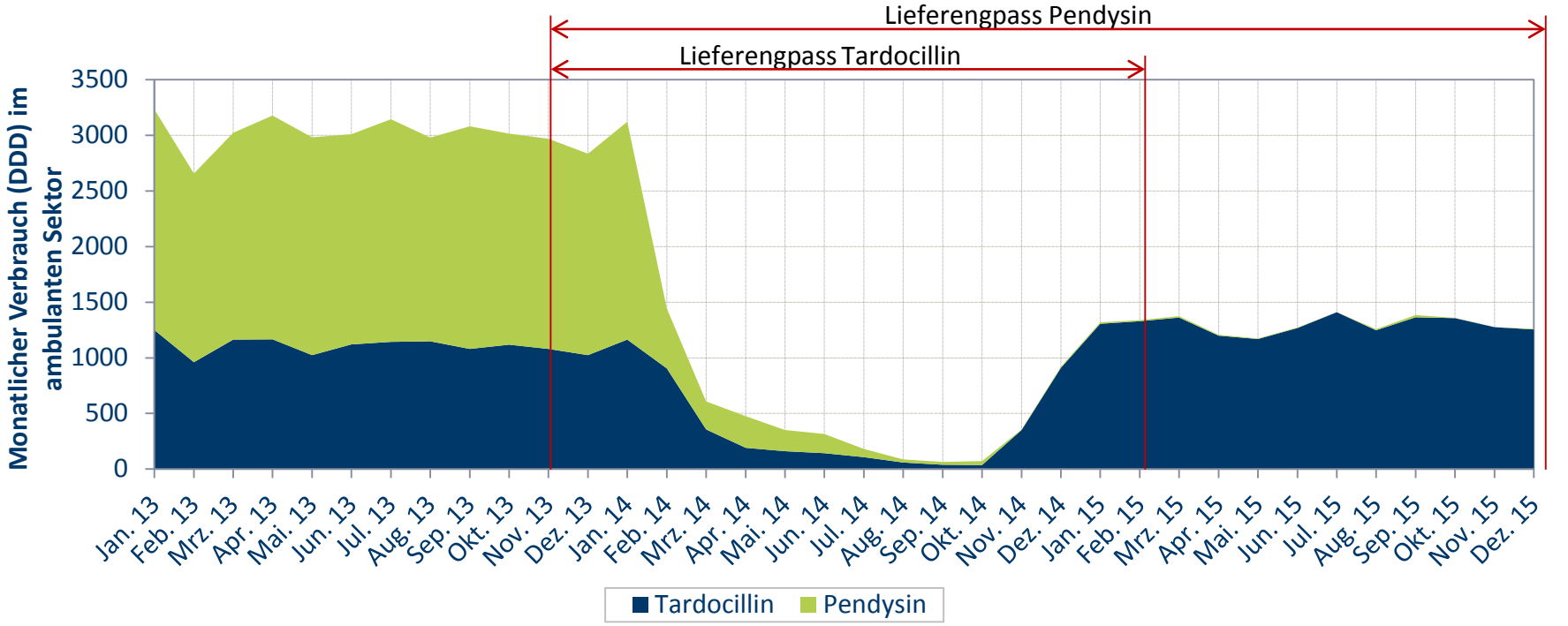
- **seit 23.10.2013** für Arzneimittel „Pendysin 1,2 Mio. I.E" (Wirkstoff: Benzathin-Penicillin), ab Mai/Juni 2016 voraussichtlich wieder eingeschränkt verfügbar.
- **23.10.2013 bis 19.01.2015** für Ausweichpräparat Tardocillin 1200 (Wirkstoff Benzylpenicillin Benzathin) der Firmen InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Gemeldete Ursachen:

- Pendysin: Wechsel des Wirkstoffherstellers
- Tardocillin: bauliche Revision der Herstellungsräume in Verbindung mit erhöhter Nachfrage

Quellen: Deutsches Ärzteblatt (2014) Benzathin-Penicillin-Mangel: Empfohlene Ausweichtherapien.
Arznei-News.de (2014) Benzylpenicillin-Benzathin (Tardocillin, Pendysin).

Benzylpenicillin-Benzathin: zwar **geringer Marktanteil**, gemäß WHO **aber unentbehrliches** Arzneimittel



- **Zwei Hersteller** nehmen an der Versorgung mit Benzylpenicillin-Benzathin im ambulanten Sektor teil.
- **Paralleler Lieferengpass** bei beiden Herstellern von Benzylpenicillin-Benzathin.
- Zwar **geringer Marktanteil** am ambulanten Verbrauch systemischer Antibiotika (J01) (0,005%), der Wirkstoff steht jedoch auf der Liste der **unentbehrlichen Arzneimittel** der WHO, da er für die Standardtherapie von Syphilis benötigt wird.

Quelle: IGES Berechnungen nach NVI (2016).

Auswirkung der Lieferprobleme bei Benzathin-Benzylpenicillin: keine Risiken für die Versorgung

- Im Fall des Antibiotikums Benzylpenicillin-Benzathin konnte auf **alternative Wirkstoffe** zurückgegriffen werden.
  - Von der Deutschen STI-Gesellschaft, der Deutschen AIDS-Gesellschaft und der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte für die Versorgung HIV-Infizierter empfohlenes Vorgehen bei Benzathin-Penicillin-Mangel: Ceftriaxon 2 g täglich i.v. (als Kurzinfusion, 30 min.) je nach Länge der Infektion über zehn oder über vierzehn Tage.
- Es bestand auch die Möglichkeit zum **Import** wirkstoffgleicher Präparate aus dem Ausland (Österreich/Spanien).

➔ **Es wurde keine konkrete Gefährdung von Patienten berichtet.**

Quellen: DAHKA e.V. HIV & Hepatitis kompetente Apotheken (2014): Lieferengpass von Syphilis-Präparaten.
Deutsches Ärzteblatt (2014): Benzathin-Penicillin-Mangel: Empfohlene Ausweichtherapien.

2.1 Lieferengpässe und Auswirkungen auf die Versorgung

Zwischenfazit

Vor allem im stationären Sektor häufig Lieferengpässe bei Antibiotika, bisher keine Gefährdung der Versorgungssicherheit

Häufig von Lieferengpässen betroffene Antibiotika:

- Die Lieferengpässe betreffen vor allem Antibiotika, die im stationären Sektor eingesetzt werden.
- Von Lieferengpässen betroffen sind häufig Injektionen (Parenteralia) mit hohen Anforderungen an die Produktion.
- Im Bereich der Antiinfektiva sind besonders Standardantibiotika aus der Klasse der ß-Lactame betroffen.

Auswirkungen von Lieferengpässen:

- Bisher konnte bei den meisten Lieferengpässen auf andere Packungsgrößen, Darreichungsformen oder auf Ausweichpräparate zurückgegriffen werden.
- Keine Angaben verfügbar, ob und wie viele Patienten durch Lieferengpässe in Deutschland bisher konkret gefährdet wurden.
- Ausweichreaktionen (Verordnung von Breitband-Antibiotika) sind Risiko für einen rationalen Antibiotika-Einsatz.
- Ärzte verharren teilweise bei der Verordnung des Ausweich-Wirkstoffes trotz Wiederverfügbarkeit des ursprünglichen Wirkstoffs.

Auswirkungen von Lieferengpässen bei Antibiotika auf die Versorgung vor allem abhängig von Substituierbarkeit

- Aufgrund von spezifischen Resistenzen und unterschiedlicher Substituierbarkeit können die Auswirkungen eines Lieferengpasses bei Antibiotika **nicht pauschal** (z. B. über Marktanteile) beurteilt werden, sondern es bedarf stets einer Analyse des Einzelfalls. Auch Lieferengpässe von Wirkstoffen mit niedrigen Verordnungsmengen können für die betroffenen Patienten signifikante Auswirkungen haben.
- Die untersuchten **Fallbeispiele** deuten darauf hin, dass im Falle von Lieferengpässen nicht immer eine vollständige Substitution innerhalb des Wirkstoffes (durch andere Präparate und Hersteller) möglich ist.
- Ein Grund dafür könnte sein, dass das kontinuierlich sinkende Preisniveau von Antibiotika eine wirtschaftliche Produktion zunehmend erschwert. Auf Lieferengpässe eines Herstellers kann dann nicht durch Ausweitung der Produktion anderer Hersteller reagiert werden.
- Am Beispiel des Lieferengpasses von Ampicillin+Sulbactam ist ersichtlich, dass der Marktaustritt eines Herstellers **Kaskadeneffekte** auf weitere Wirkstoffe begünstigen kann. Durch nachfrageinduzierte Lieferengpässe bei Substitutionswirkstoffen verstärken sich potenziell die Auswirkungen auf die Versorgung.

2.2 Instrumente zur Vermeidung von Lieferengpässen bei Arzneimitteln

Aktueller Stand in Deutschland

Maßnahmen zur Vermeidung von Lieferengpässen zielen bisher vor allem auf **Engpass-Management** ab

Ein Großteil der in Deutschland implementierten Instrumente sowie aktuelle Reformansätze zielen auf eine **Verbesserung der Informationslage** und damit auf eine **Optimierung des Engpass-Managements** im Falle von Lieferengpässen ab:

1. **Möglichkeit** für Krankenhausapotheken oder krankenhausversorgende Apotheken nicht nach § 21 AMG in Deutschland zum Verkehr zugelassene Arzneimittel **im Bedarfsfall** (z. B. bei Lieferengpässen) **zu importieren** (Entwurf AMVSG)
2. **Freiwilliges Melderegister** des BfArM für Lieferengpässe bei Humanarzneimitteln
   - **Selbstverpflichtung** der Hersteller **zur Meldung** eingetretener/absehbarer Liefer-engpässe bei versorgungsrelevanten Arzneimitteln in BFArM-Register (Pharmadialog)
3. **Verpflichtende Mindestlagerbestände**
   - Auflage der Lagervorhaltung für **Großhändler** (2 Wochen) (§ 52b (2) AMG) und für **Apotheker** (1 Woche) (15 Abs. Apothekenbetriebsordnung)

Quellen: Bundesministerium für Gesundheit (2016): Bericht zu den Ergebnissen des Pharmadialogs. S.23-24.
Deutsche Bundesregierung (2016): Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (BT-Drs. 18/10208).

Weitere Maßnahmen, die an den **Ursachen** von Lieferengpässen ansetzen, sind erforderlich

Darüber hinaus werden Maßnahmen zur **Vermeidung von Lieferengpässen** diskutiert und gefordert. Erste Maßnahmen sind bereits initiiert:

1. **Umsetzungsfrist (6 Monate)** bei Rabattverträgen (Entwurf AMVSG)
2. **Mehrfachvergaben**: Krankenkassen schließen Rabattverträge nicht nur mit einzelnen Herstellern, sondern mit mehreren Herstellern[1]
   - **vermehrter Einsatz** von Mehrfachvergaben bei Ausschreibungen (Pharmadialog)
3. **Selbstverpflichtung** der Hersteller zu **Prozessoptimierung** und **Qualitätsmanagement** in der Versorgung (Pharmadialog)
4. **erweiterte Möglichkeiten** der Bundesoberbehörde, **relevante Daten** zur Verhinderung von Lieferengpässen und zur Schaffung von mehr Transparenz zu erlangen (Entwurf AMVSG)
5. **Liste** versorgungsrelevanter, engpassgefährdeter Arzneimittel (Pharmadialog)

Letztlich erfordert die Vermeidung von Lieferengpässen jedoch eine **erhöhte Zahlungsbereitschaft** des Gesundheitssystems für Antibiotika.

Quellen: Bundesministerium für Gesundheit (2016): Bericht zu den Ergebnissen des Pharmadialogs. S.23-24.AA
Deutsche Bundesregierung (2016): Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (BT-Drs. 18/10208).
Anmerkungen: 1) Bisher ist umstritten, ob die Krankenkassen von dieser Option ausreichend Gebrauch machen.

2.3 Fazit

Fazit: Marktentwicklung in beiden Sektoren erhöht die Gefahr von Lieferengpässen

Hohe Versorgungsrelevanz generischer Antibiotika (84% / 87% des Verbrauchs)

- Ambulanter Sektor:
  - Steigendes Risikopotenzial für Lieferengpässe im ambulanten Sektor durch stark sinkendes Preisniveau und **sinkende Anbieterzahlen** bzw. höherer Marktkonzentration (steigender HHI) aufgrund von **Rabattverträgen** (davon rd. 1/3 der Ausschreibungen im 1-Partner-Modell)
  - Aber: **Lieferengpässe** im ambulanten Sektor **weniger manifest**. Mögliche Gründe: Nichtmeldung wg. Vertragsstrafe, ggü. stationär eingesetzten Antibiotika geringere Produktionskomplexität, weiterhin höhere Anbieterzahl im ambulanten Sektor
- Stationärer Sektor:
  - Für sich genommen senkt **steigende Anbieterzahl** bzw. geringere Marktkonzentration (sinkender HHI) das Risiko von Lieferengpässen
  - Aber: **stark sinkendes Preisniveau** trotz **höherer Anforderungen an die Produktion** (v. a. aufgrund von parenteralen Lösungen) birgt Risikopotenzial
- Lieferengpässe:
  - Praktisch **stationärer** Sektor von Lieferengpässen stärker betroffen
  - Insbes. bei parenteralen Darreichungsformen Produktionsprobleme

➔ These: Kein Produktionspuffer mehr vorhanden, um höherem Risiko von Produktionsproblemen zu begegnen

Lösungsansätze zur Vermeidung von Lieferengpässen
bei Antibiotika: Verbesserung der Informationslage reicht nicht

- Ein Großteil der in Deutschland implementierten Instrumente zielt aktuell auf eine Verbesserung der Informationslage und damit auf eine Optimierung des Engpass-Managements im Falle von absehbaren oder bereits eingetretenen Lieferengpässen ab.
- Darüber hinaus sind jedoch weitere Maßnahmen erforderlich, die **an den Ursachen** von Lieferengpässen **ansetzen** und damit zu ihrer Vermeidung beitragen.
- Letztlich erfordert die Vermeidung von Lieferengpässen jedoch eine **erhöhte Zahlungsbereitschaft** des Gesundheitssystems für Antibiotika.
- Aktuelle Evidenz aus den USA deutet auf einen Zusammenhang zwischen niedrigem Preisniveau und höherer Anfälligkeit für Lieferengpässe hin.

IGES Institut

www.iges.com