

# Drug Shortages:

## Root Causes and Potential Solutions

2019



Zusammenfassung



**FDA** U.S. FOOD & DRUG  
ADMINISTRATION

## Danksagungen

Dieser Bericht ist Ergebnis der Tätigkeit einer von der Food and Drug Administration (FDA [Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelbehörde]) geleiteten nationalen Task Force. Die FDA dankt allen Mitgliedern der Task Force und denen, die Beiträge als Berater gelistet haben, für ihre Unterstützung bei der Erstellung dieses Berichtes.

Die vollständige Fassung des Berichtes steht auf der Webseite der FDA unter <http://www.fda.gov/media/131130/download> zur Verfügung.

Die FDA dankt den folgenden Einrichtungen für ihre Beteiligung an der *Task Force zu Medikamentenengpässen*:

- Centers for Medicare und Medicaid Services / Ministerium für Gesundheit und Sozialwesen
- Verteidigungsministerium
- dem Kriegsveteranenministerium
- Federal Trade Commission [etwa: Bundeshandelskommission]
- Office of the Assistant Secretary for Preparedness and Response [etwa: Amt für Katastrophenschutz] / Ministerium für Gesundheit und Sozialwesen

Die FDA dankt den folgenden Einrichtungen für ihre beratenden Beiträge zur Erstellung des vorliegenden Berichtes:

- Defence Advanced Research Projects Agency [Behörde für Forschung des Verteidigungsministeriums]
- Finanzministerium der USA
- Drug Enforcement Administration [Behörde zur Bekämpfung illegaler Drogen und Drogenherstellung]

Die folgenden Zentren und Ämter der FDA spielten bei der Erarbeitung und beim Verfassen des vorliegenden Berichtes eine entscheidende Rolle:

- Büro des Kommissars
- Center for Drug Evaluation and Research [Zentrum für Arzneimittelbeurteilung und -forschung] (CDER)
  - Büro des Direktors
  - Büro für Compliance
  - Büro für Ausführungsprojekte
  - Büro für Generika
  - Büro für Arzneimittelqualität
  - Büro für Aufsichtspolitik
  - Büro für strategische Programme
- Center for Biologics Evaluation and Research [Zentrum für Beurteilung von und Forschung zu Biologika] (CBER)
- Zentrum für Medizintechnik und Nuklearmedizin
- Zentrum für Veterinärmedizin
- Büro für Aufsichtsangelegenheiten

## Arzneimittelengpässe: Ursachen und mögliche Lösungen

Die vollständige Fassung dieses Berichtes steht auf der Webseite der FDA unter <http://www.fda.gov/media/131130/download> zur Verfügung

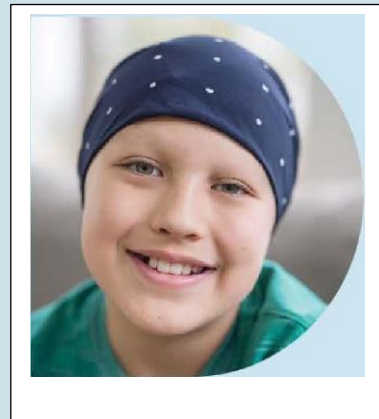
---

## Arzneimittelengpässe haben Einfluss auf viele Aspekte der Patientenversorgung

Engpässe können sich nachteilig auf die Gesundheit von Patienten auswirken, indem sie zu Verzögerungen oder Änderungen der Behandlung führen, z.B. wenn das Arzneimittel der Wahl nicht verfügbar ist und deshalb durch ein weniger wirksames Arzneimittel ersetzt wird. Selbst wenn Alternativen zum bevorzugten Arzneimittel bereitstehen, kann die Behandlung eines Patienten beeinträchtigt werden. Einer aktuellen Studie zufolge berichteten 56 Prozent der teilnehmenden Krankenhäuser, dass sie die Behandlung von Patienten wegen Arzneimittelengpässen ändern oder verschieben mussten; 36,6 Prozent gaben an, dass sie nicht dringliche oder Notfallbehandlungen verschoben hatten.

### Karzinome bei Kindern

Arzneimittelengpässe können dramatische Auswirkungen auf die am stärksten auf Hilfe angewiesenen Patienten haben. Schätzungen zufolge ist akute lymphatische Leukämie (ALL) bei 90 Prozent der davon befallenen Kinder heilbar (5 Jahre rückfallfreies Überleben). Allerdings sind viele der für die Behandlung von Kindern mit ALL (der häufigsten Krebsart im Kindesalter) eingesetzten Arzneimittel schon längere Zeit auf dem Markt und das führt dazu, dass es bei ihnen eher zu Engpässen kommt. Von 2009 bis 2019 traten bei 9 der 11 zur Behandlung von ALL eingesetzten Arzneimittel immer wieder Engpässe auf. Obwohl kürzlich nachgewiesen wurde, dass die Kombination mit Nelarabin bei der medikamentösen Behandlung von Kindern die Überlebensrate erhöht und dieses Behandlungsregime deshalb zum neuen Standard wird, kam es in der jüngsten Vergangenheit zu Engpässen bei der Versorgung mit Nelarabin. Dies führte bei den Patienten, Eltern und Klinikmitarbeitern zu großem Leiden und Kummer.



„Ich behandle ein 12 Jahre altes Mädchen, bei dem vor Kurzem akute lymphatische Leukämie festgestellt wurde. Sobald die Diagnose bestätigt war, wandte ich mich an die Kollegen in der Apotheke, die bestätigten, dass in unserem Krankenhaus kein Nelarabin zur Verfügung stand. Vor Kurzem wurde nachgewiesen, dass Nelarabin die Überlebenschancen von Kindern, die wie meine Patientin unter T-Zellen-ALL leiden, verbessert. Mit nahezu übermenschlichen Anstrengungen gelang es, genug Nelarabin wenigstens für den ersten Behandlungszyklus aufzutreiben. Niemand weiß, ob es uns gelingen wird, genug auch für die weiteren Zyklen zu beschaffen. „

— Yoram Unguru, MD, MS, MA, Kinderklinik des Mount Sinai Hospital, Johns Hopkins Berman Institute of Bioethics



## Septischer Schock

2011 führte ein Engpass bei Norepinephrin dazu, dass einige Patienten mit septischem Schock mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden. Wenn Patienten mit septischem Schock in Krankenhäuser eingeliefert wurden, in denen dieser Engpass herrschte, war die Wahrscheinlichkeit, dass sie starben, größer als in Krankenhäusern, in denen dieser Engpass nicht herrschte.

## Palliative Behandlung

Bleomycin wird bei der palliativen Behandlung von mehreren Krebsarten, darunter Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphom verwendet. 2016 führte ein Engpass bei Bleomycin dazu, dass alternative Behandlungsregimes angewandt wurden. Obwohl diese genauso wirksam sind, erfordern die alternativen Behandlungen einen stationären Aufenthalt, was die Belastung der Patienten und ihrer Familien erhöht, dazu führen kann, dass die Patienten Krankheitserregern in den Krankenhäusern ausgesetzt werden und die Kosten erheblich steigen.



4



## Anästhesie und Sedierung

Das Weglassen von Arzneimitteln aufgrund bestehender Engpässe hat negative Auswirkungen auf die Behandlung von Patienten und deren Wohlbefinden. Lidocain wird verwendet, um das brennende Gefühl zu verringern, das oft beim Einsatz von Propofol, einem häufig verwendeten Anästhetikum, auftritt. Die American Association of Nurse Anaesthetists [Amerikanische Gesellschaft der Fachpflegekräfte für Intensivpflege und Anästhesie] berichtet, dass ein Lidocain-Engpass dazu führte, dass Patienten, die Propofol bekamen, bei der Verabreichung ein brennendes Gefühl empfanden, was dazu führte, dass bei ihnen genau zu dem Zeitpunkt, zu dem sie entspannt und nicht unter Stress sein sollten, Erregung hervorgerufen wurde.

# Arzneimittelengpässe: Ursachen und mögliche Lösungen

## Zusammenfassung 2019

Im Juni 2018 wandte sich eine Gruppe, bestehend aus 31 Mitgliedern des US-Senats und 104 Mitgliedern des Repräsentantenhauses, in einem Schreiben an Dr. med. Scott Gottlieb, den damaligen Commissioner of Food and Drugs [Chef der FDA], und bat ihn um Hilfe bei der Bekämpfung der Arzneimittelversorgungskrise in den USA. In ihrem Schreiben drängten sie die Food and Drug Administration (FDA) dazu, eine Task Force ins Leben zu rufen, die das Problem untersuchen, einen Bericht über seine Ursachen erstellen und Empfehlungen für nachhaltige Lösungen unterbreiten sollte. Die vollständige Fassung dieses Berichtes steht auf der Webseite der FDA unter <http://www.fda.gov/media/131130/download> zur Verfügung.

Als Reaktion auf diese Bitte des Kongresses berief die FDA eine Mehrparteien-Task Force zu Arzneimittelengpässen ein, der Vertreter aus ihren eigenen Reihen sowie von mehreren Partner-Verwaltungen auf Bundesebene angehörten.<sup>1</sup> Die FDA lud mit einer öffentlichen Versammlung am 27. November 2018, bei der das Einholen von Kommentaren mit auf der Tagesordnung stand, die Öffentlichkeit zur Teilnahme ein und sie lud zusätzlich verschiedene Interessengruppen zu einer Reihe von Veranstaltungen zum Zuhören ein.

Die Task Force erteilte einem Team, bestehend aus Wirtschaftsfachleuten der FDA und anderen Wissenschaftlern, den Auftrag, Arzneimittel zu untersuchen, bei denen zwischen 2013 und 2017 Engpässe aufgetreten waren, um die Ursachen zu ermitteln. Bei der Analyse ging das Team von der gesetzlichen Definition für einen Arzneimittelengpass aus, laut der es sich dabei um Zeiträume handelt, in denen die Nachfrage oder die voraussichtliche Nachfrage in den USA das Angebot übersteigt.<sup>2</sup> Die Agentur veröffentlicht jetzt den Bericht mit der Analyse der Ursachen und mit Empfehlungen für deren Beseitigung. Obwohl sich der Bericht auf Arzneimittel für Menschen konzentriert<sup>3</sup>, gilt er in vieler Hinsicht auch für in der Veterinärmedizin verwendete Arzneimittel, die bei Tieren für Dienstzwecke, bei Haustieren oder Schlachttieren genutzt werden.<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> In der Task Force zu Arzneimittelengpässen kommen nicht nur Vertreter der Food and Drug Administration der USA zusammen, sondern auch Vertreter mehrerer Partneragenturen einschließlich der Center für Medicare und Medicaid, des Verteidigungsministeriums, des Kriegsveteranenministeriums, der Federal Trade Commission und des Amtes für Katastrophenschutz beim Ministerium für Gesundheitspflege und Soziale Dienste (HHS). Des Weiteren führte die Sondergruppe Beratungen mit Vertretern der Defence Advanced Research Projects Agency, dem Finanzministerium und der dem Justizministerium unterstehenden Drug Enforcement Administration durch. Diese Task Force darf nicht mit einer früher bestehenden Sondergruppe für Arzneimittelengpässe verwechselt werden, die 2012 gegründet wurde, um einige Bestimmungen des FDASIA (Food and Drug Administration Safety and Innovation Act [Gesetz über Sicherheit und Innovation der FDA]) durchzusetzen und die sich auf die Verhinderung und Minderung der Auswirkungen bestehender Arzneimittelengpässe konzentrierte.

<sup>2</sup> Im Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act [Bundesgesetz für Nahrungsmittel, Arzneimittel und Kosmetika]) wird ein Arzneimittelengpass definiert als „ein Zeitraum, während dessen die Nachfrage oder voraussichtliche Nachfrage nach dem Arzneimittel in den USA das Angebot übersteigt.“ FD&C Act, § 506C(h)(2) (21 U.S.C. 356c(h)(2)). Die gesetzliche Definition für „Arzneimittelengpässe“ ist nicht auf medizinisch notwendige Arzneimittel beschränkt.

<sup>3</sup> Paragraph 201(g)(1) des FD&C Act (21 U.S.C. 321(g)(1)) besagt, dass der Begriff „Arzneimittel“ folgende Bedeutung hat: „(A) im offiziellen Arzneimittelbuch der USA, dem offiziellen homöopathischen Arzneimittelbuch der USA oder dem offiziellen nationalen Rezeptbuch oder deren Ergänzungen aufgeführte Stoffe und (B) für die Diagnose, Heilung, Linderung, Behandlung oder Vorbeugung von Krankheiten bei Menschen und anderen Tieren vorgesehene Stoffe und (C) Stoffe (keine Nahrungsmittel), die die Struktur oder Funktionen des Körpers von Menschen oder anderen Tieren beeinflussen sollen und (D) Stoffe, die als Bestandteile von in (A), (B) oder (C) genannten Stoffen verwendet werden sollen.“

<sup>4</sup> Das Animal Medicinal Drug Use Clarification Act [Gesetz zur Klarstellung der Anwendung von tiermedizinischen Arzneimitteln] von 1994 gestattet unter bestimmten Umständen die Verwendung von für Menschen zugelassenen Arzneimitteln bei der Behandlung von Tieren. Da Tierärzte - besonders solche, die Haustiere behandeln - oft für Menschen entwickelte Arzneimittel bei ihren Patienten verwenden, können sich Engpässe bei Arzneimitteln für Menschen auch in der Tiermedizin auswirken.

Wie in den Schreiben der Kongressmitglieder aufgeführt wurde, sind Arzneimittelengpässe, darunter solche, die in Notfallsituationen auftreten, trotz Anstrengungen des öffentlichen und privaten Sektors, ihnen vorzubeugen und sie zu beseitigen, schon seit geraumer Zeit ein Problem. Bei der öffentlichen Versammlung im November 2018 von der FDA vorgelegte Analysen zeigten, dass die Zahl der bestehenden Arzneimittelengpässe jüngst anstieg, nachdem sie nach einem Höhepunkt im Jahr 2011 abgesunken war, und dass solche Engpässe länger anhielten - in einigen Fällen länger als 8 Jahre. Die FDA analysierte 163 Arzneimittel, bei denen in den fünf Jahren zwischen 2013 und 2017 Engpässe aufgetreten waren. Von den untersuchten 163 Arzneimitteln<sup>5</sup> wurden 63 Prozent (103) als Injektion verabreicht („sterile injizierbare Arzneimittel“) und 67 Prozent (109) waren Arzneimittel, für die Generika auf dem Markt angeboten wurden.<sup>6</sup> Bei diesen handelte es sich um ältere Arzneimittel, die im Schnitt seit fast 35 Jahren zugelassen sind. Da ihr Patentschutz seit vielen Jahren abgelaufen ist, wurden die injizierbaren Arzneimittel in der Regel zu relativ niedrigen Preisen verkauft. In dem Jahr, in dem es zur Entstehung des Engpasses kam, lag der Durchschnittspreis pro Einheit bei 8,73 USD über alle von Engpässen betroffene Arzneimittel und bei 11,05 USD für die injizierbaren Arzneimittel und bei 2,27 USD für oral verabreichte Arzneimittel.<sup>7,8</sup>

---

Informationen von Anbietern von Gesundheitsleistungen, Patienten und aus Forschungsstudien ist zu entnehmen, dass die klinischen und finanziellen Auswirkungen von Engpässen beträchtlich sind.

Informationen von Anbietern von Gesundheitsleistungen, Patienten und aus Forschungsstudien ist zu entnehmen, dass die klinischen und finanziellen Auswirkungen von Engpässen beträchtlich sind. Es fehlt jedoch an umfassenden Daten zu diesen Auswirkungen und die FDA ist der Meinung, dass einige jüngere Versuche, sie zu quantifizieren, zu niedrige Zahlen anführen. Einkäufer brauchen mehr Informationen über die klinischen und finanziellen Auswirkungen von Engpässen auf Patienten und die Leistungserbringung im Gesundheitswesen, um ihnen wohl begründete Einkaufsentscheidungen zu ermöglichen, die dazu beitragen könnten, Arzneimittelengpässe zu verhindern und zu mildern. Hochwertige quantitative Daten würden helfen, festzustellen, welche Strategien oder Kombinationen aus verschiedenen Strategien sich als am nützlichsten bei der Überwindung des Problems erweisen.

---

<sup>5</sup> Für die Analyse definierte die FDA ein Arzneimittel als einzigartige Kombination von Wirkstoffen, Verabreichungsart und Arzneiform und fasste damit potentiell verschiedene Stärken, Verpackungsarten und Hersteller jeweils in einer Gruppe zusammen. Bei den 163 Arzneimitteln bestanden 130 Engpässe gemäß Definition der FDA.

<sup>6</sup> Ungefähr die Hälfte (47 Prozent) der 163 untersuchten Arzneimittel, bei denen zwischen 2013 und 2017 ein Engpass aufgetreten war, waren sowohl Generika als auch sterile injizierbare Arzneimittel.

<sup>7</sup> Analyse von Daten der IQVIA durch die FDA. Die Preise sind die Durchschnittspreise über die 12 Monate vor dem Beginn des Engpasses mit einer Karenzzeit von 3 Monaten. Die Preise sind inflationsbereinigt für August 2018 ausgehend vom Herstellerpreisindex für pharmazeutische Produkte. „Pro Einheit“ bedeutet für injizierbare Arzneimittel „pro Injektion“ und bei oral verabreichten Arzneimitteln bedeutet es „pro Tablette“ oder „pro Kapsel“. IQVIA (früher Quintiles and IMS Health, Inc.) ist ein amerikanisches multinationales Unternehmen, das in den Bereichen IT im Gesundheitswesen und klinische Forschung tätig ist.

<sup>8</sup> Die angegebenen Perzentile wurden berechnet, indem die früheren Preise der vom Engpass betroffenen Arzneimittel mit den Preisen aller anderen Arzneimittel, die während des betreffenden Zeitraumes in derselben Verabreichungsart verkauft wurden, verglichen wurden. Die Gesamtzahlen sind dann die Mittel aus diesen Perzentilen innerhalb der einzelnen Gruppen (injizierbare, oral verabreichte und alle Arzneimittel).

## WIRTSCHAFTSFAKTOREN SIND DIE URSACHE VON ARZNEIMITTELENGPÄSSEN

Arzneimittelengpässe bleiben lange bestehen, denn sie scheinen nicht dem „Lehrbuch zur Reaktion von Märkten“ zu folgen, wonach sie sich von selbst auflösen müssten. Dem „Lehrbuch“ zufolge müssten die Preise nämlich nach einer Versorgungsstörung steigen und so einen Anreiz für bestehende und neue Anbieter setzen, die Produktion solange zu steigern, bis die Produkte in einer bedarfsgerechten Menge angeboten werden. In dieser Hinsicht unterscheidet sich der Markt für verschreibungspflichtige und insbesondere der für generische Arzneimittel von dem Markt anderer Produkte. Eine der Hauptfragen, auf die die Task Force eine Antwort suchte, war die, warum der Arzneimittelmarkt sich von den anderen Märkten unterscheidet.

Im Zuge des Studiums der FDA-Analyse, veröffentlichter Forschungsstudien und der von den Interessengruppen gelieferten Informationen stellte die Task Force drei Hauptursachen fest:

- **Ursache 1: Fehlende Anreize, weniger gewinnbringende Arzneimittel herzustellen:** Wenn die Marktbedingungen den Gewinn eines Herstellers einschränken, schränken sie auch die Motivation des Unternehmens ein, als Anbieter älterer verschreibungspflichtiger Arzneimittel auf dem Markt zu bleiben oder neu zu erscheinen, und Investitionen in Qualität bei der Herstellung sowie redundante Kapazität zu tätigen. Insbesondere Hersteller älterer Generika sehen sich einem intensiven preislichen Wettbewerb, unsicheren Einnahmen und hohen Investitionsanforderungen ausgesetzt und all dies verringert die möglichen Gewinne. Die gegenwärtige Praxis bei der Vergabe von Beschaffungsverträgen trägt zu einer rasanten Abwärtsentwicklung der Preise bei.
- **Ursache 2: Der Markt bietet Herstellern keine Anerkennung und Belohnung für hochentwickelte Qualitätsmanagementsysteme:** Alle Hersteller müssen gesetzliche Anforderungen hinsichtlich der *Current Good Manufacturing Practices* (CGMPs) erfüllen. Dies ist die unterste Stufe von Anforderungen, die ein Hersteller erfüllen muss, um den US-Markt beliefern zu dürfen. Ein höher entwickeltes Qualitätsmanagement beginnt hingegen mit einem grundlegenden Qualitätsmanagementsystem, das den CGMPs entspricht und dazu Leistungsstärke und Patientenorientiertheit so berücksichtigt, dass moderne Technologien, statistische Prozesskontrollen und Planungstätigkeit zum Tragen kommen, mit denen eine Liefersicherheit der in dem Werk hergestellten Arzneimittel gewährleistet werden kann.

Gegenwärtig stehen den Einkäufern im Gesundheitsbereich nur eingeschränkte Informationen zur Beurteilung des Qualitätsmanagements der einzelnen Werke zur Verfügung und sie haben kaum die Informationen, die es ihnen gestatten würden, die von ihnen gekauften Produkte mit den Werken, in denen sie hergestellt wurden, zu verbinden. Aufgrund fehlender Informationen kann der Markt Arzneimittel-Hersteller mit einem hochentwickeltem Qualitätsmanagement, mit Reservekapazitäten in der Herstellung oder Risikomanagementplänen nicht mit höheren Preisen belohnen und er kann Hersteller, die nicht zum Zweck der Versorgungssicherung in die Modernisierung ihrer Ausrüstungen und Anlagen investieren, auch nicht bestrafen. Deshalb ist



es sehr wahrscheinlich, dass Hersteller die Kosten durch möglichst geringe Investitionen in die Herstellungsqualität niedrig halten. Im Laufe der Zeit entwickeln sich deshalb Qualitätsprobleme und aus diesen wiederum Versorgungsstörungen und Engpässe.

- **Ursache 3: Logistische und gesetzgeberische Herausforderungen machen es für den Markt schwierig, sich nach einer Störung zu erholen:** Innerhalb der vergangenen zwanzig Jahre ist die Lieferkette immer länger, komplexer und fragmentierter geworden, da die Unternehmen zunehmend Teile der Produktion ins Ausland verlagert (US-Handelsministerium 2011 und Van Den Bos 2009) und die Zahl der Subunternehmer vergrößert haben (Kuehn 2018). Obwohl durchschnittliche Märkte mit einer Steigerung der Produktion auf einen Engpass reagieren würden, können logistische und gesetzgeberische Hürden, insbesondere eine hochkomplexe Lieferkette, die Fähigkeit der Arzneimittelhersteller, ihre Produktion zu erhöhen, einschränken. Wenn Unternehmen die Produktion steigern wollen - entweder durch Modifizierung einer bestehenden oder durch Errichtung einer neuen Anlage - müssen sie unter Umständen Genehmigungen von vielen verschiedenen nationalen Regulierungsbehörden einholen und/oder eine neue Quelle für den Bezug von Wirkstoffen (APIs) erschließen. Falls ein Hersteller neu auf den US-Markt kommen und ein Arzneimittel anbieten will, bei dem ein Engpass besteht, muss er zunächst einen Antrag bei der FDA einreichen und auf deren Genehmigung warten.

## EMPFEHLUNGEN FÜR NACHHALTIGE LÖSUNGEN

Obwohl viele in komplexen Beziehungen zueinanderstehende Faktoren zum Auftreten und Andauern von Engpässen beitragen, sind die Ursachen grundlegender Natur. Sie spiegeln das angesichts scheinbar unaufhaltsam steigender Kosten im Gesundheitswesen vom Streben nach Kosteneinsparungen getriebene Verhalten der im Markt wirkenden Kräfte wider. Für eine Quantifizierung des Ausmaßes und der Wirkungen von Arzneimittelengpässen und für eine langfristige Lösung des Problems wird es erforderlich sein, dass Akteure des privaten Sektors - Einkäufer, Zwischenhändler und Hersteller - und der öffentliche Sektor aktive Beiträge leisten. Die Task Force unterbreitet drei Empfehlungen zur Beseitigung der Hauptursachen:

### EMPFEHLUNG 1:

#### **HERSTELLEN EINES GEMEINSAMEN VERSTÄNDNISSES DER AUSWIRKUNGEN VON ARZNEIMITTELENGPÄSSEN UND DER VERFAHRENSWEISEN BEIM ABSCHLUSS VON BESCHAFFUNGSVERTRÄGEN, DIE ZUR ENTSTEHUNG VON ENGPÄSSEN BEITRAGEN KÖNNEN**

Obwohl die Anbieter generell anerkennen, dass Arzneimittelengpässe die Gesundheitsversorgung in den USA stark beeinträchtigen, gab es wenige Anstrengungen von Seiten des privaten oder des öffentlichen Sektors, umfassende Informationen für die Beschreibung von Engpässen und die Bemessung ihrer Auswirkungen zu sammeln und zu analysieren oder die Verfahrensweisen beim Abschluss von Beschaffungsverträgen, die solche Engpässe fördern könnten, zu untersuchen. Einige der Bereiche, die besondere Aufmerksamkeit erfordern, sind die folgenden:

- **Bezifferung der durch Arzneimittelengpässe entstehenden Schäden, insbesondere schlechterer Ergebnisse bei der Behandlung von Patienten und erhöhter Kosten für die Leistungserbringer**

Bislang unternommene Versuche, die Kosten von Arzneimittelengpässen abzuschätzen, waren in der Regel in ihrem Umfang beschränkt, lassen aber dennoch darauf schließen, dass die landesweiten Auswirkungen von Engpässen sehr groß sein könnten („Feststellung der Ursachen von Arzneimittelengpässen“ 2018, Folie 40). Vor dem Hintergrund, dass die FDA zu einem Zeitpunkt mehr als einhundert Engpässe festgestellt und auf ihrer Webseite aufgeführt hat,<sup>9</sup> sind weitere Untersuchungen erforderlich, um die Auswirkungen von Engpässen auf die Behandlungsergebnisse bei Patienten und auf die Leistungserbringung und die Kosten im Gesundheitswesen vollständig beurteilen zu können. Ältere Schätzungen, die diese Verluste jedes Jahr mit hunderten Millionen Dollar beziffern (Kacik 2019, Karakeh et al. 2011; „Drug Shortages Cost U.S. Care Provers“ 2011), haben den durch Arzneimittelengpässe angerichtete Schaden möglicherweise weit unterschätzt.

- **Bessere Charakterisierung von Engpässen**

Gegenwärtig bieten weder Vertreter des privaten noch des öffentlichen Sektors quantitative Angaben zur Häufigkeit, Dauer oder Intensität von Engpässen an. Sie machen auch keine quantitativen Angaben zu den Auswirkungen von Engpässen auf die Verfügbarkeit von Arzneimitteln in bestimmten Behandlungskategorien.<sup>10</sup> Wenn diese Informationen der Öffentlichkeit zur Verfügung stünden, würde dies zu einem besseren Verständnis der Auswirkungen von Engpässen auf das Gesundheitswesen unseres Landes bei allen Akteuren führen und öffentliche sowie private Strategien zur Vorbeugung und Milderung von Engpässen fördern.

- **Mehr Transparenz bei Vertragsabschlüssen mit dem privaten Sektor**

Die Generika-Hersteller haben bestimmte Vorgehensweisen bei Vertragsabschlüssen als Gründe für geschäftliche Unsicherheit und eine auf „Wettlauf bis zum Tiefpunkt“ eingestellte Preisdynamik verantwortlich genannt. Die FDA erfuhr von Beteiligten, dass einige Verträge gegenwärtig „Niedrigpreisklauseln“ enthalten, die es Einkaufsgemeinschaften gestatten, sich einseitig aus einem Vertrag zurückzuziehen, wenn ein konkurrierender Hersteller bereit ist, dasselbe Produkt oder dieselbe Produktgruppe zu einem niedrigeren Preis anzubieten. Die FDA überprüfte ebenfalls Beweise dafür, dass Vertragsbestimmungen bezüglich ausbleibender Lieferungen manchmal sehr schwach formuliert sind (Haninger et al. 2011). Die gegenwärtigen Vertragspraktiken bedürfen einer systematischeren Prüfung. Eine solche Prüfung könnte die Erstellung von Modellverträgen fördern, mit denen ein zuverlässiger Zugang zu sicheren, wirksamen und bezahlbaren Arzneimitteln gewährleistet werden kann.

---

<sup>9</sup> Die vom CDER aufgestellte Liste der Arzneimittelengpässe finden Sie unter: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/default.cfm>; die vom CBER aufgestellte Liste der Arzneimittelengpässe finden Sie unter <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/cber-regulated-products-current-shortages>

<sup>10</sup> Allerdings veröffentlicht die FDA Daten zu aktuellen Engpässen auf ihrer Webseite und legt dem Kongress jährlich einen Bericht über die Zahl der neu entstandenen und noch immer bestehenden Engpässe vor. Siehe <https://www.fda.gov/media/130561/download>

## **EMPFEHLUNG 2:**

### **SCHAFFUNG EINES BEWERTUNGSSYSTEMS, MIT DEM ARZNEIMITTELHERSTELLER DAZU MOTIVIERT WERDEN, IN HOCHENTWICKELTE QUALITÄTSMANAGEMENTSYSTEME ZU INVESTIEREN**

Die zweite Ursache für Arzneimittelengpässe ist, wie oben angeführt, die Tatsache, dass der Markt hochentwickelte Qualitätsmanagementsysteme nicht anerkennt und belohnt. Mit vorliegender Empfehlung könnte dieser Fehler beseitigt werden, indem ein System geschaffen würde, mit dem die Entwicklungsstufe des Qualitätsmanagementsystems der einzelnen Produktionsstätten mit Hilfe bestimmter objektiver Indikatoren gemessen und bewertet werden kann. Bei der Bewertung ginge es um die Stabilität des Qualitätsmanagementsystems der Produktionsstätte und sie würde zur Belohnung derjenigen führen, deren Qualitätsmanagementsystem einen hohen Entwicklungsstand erreicht hat.

In der Vergangenheit haben sich viele Hersteller in der pharmazeutischen Industrie darauf konzentriert, die CGMPs einzuhalten. Diese definieren Standards für wesentliche Prozesse, wie Ausrüstungen, Anlagen, Produktion, Labor, Verpackung und Kennzeichnung sowie ein Qualitätssicherungssystem. Diese Standards sind jedoch grundlegender Natur und setzen eine unterste Stufe fest, die Unternehmen, die auf dem US-Markt aktiv sind, erreichen müssen. Sie definieren keine höheren Stufen eines Qualitätsmanagements, bei denen die Ursachen möglicher Probleme festgestellt und beseitigt werden können, um deren Auftreten vorzubeugen, und sie begründen keine Kultur, bei der Prozess- und Systemverbesserungen belohnt werden. Wenn Unternehmen sich nicht mehr nur auf das Einhalten der CGMPs konzentrierten, sondern kontinuierliche Anstrengungen zur Prozess- und Systemverbesserung fester Bestandteil ihrer Tätigkeit werden, erreichen sie allmählich eine höhere Entwicklungsstufe ihres Qualitätsmanagementsysteme.

Mit Hilfe eines Bewertungssystems könnte man Einkäufer, Einkaufsgemeinschaften und sogar Verbraucher darüber informieren, welche Stufe das Qualitätsmanagementsystem des Herstellers, dessen Arzneimittel sie kaufen, erreicht hat und wie stark sich der Hersteller für das Qualitätsmanagement engagiert. Pharmazeutische Unternehmen könnten nach eigenem Ermessen die Bewertung der Einrichtungen, in denen ihre Arzneimittel hergestellt werden, offenlegen. Einkaufsgemeinschaften und Einkäufer könnten in ihren Verträgen mit den Herstellern die Offenlegung der Bewertung fordern. Damit würde der Markt transparenter und die Unternehmen, die das Streben nach einem hochentwickelten Qualitätsmanagement ernst nehmen, könnten Wettbewerbsvorteile und damit potenziell nachhaltigere Preise und größere Marktanteile erlangen.

## **EMPFEHLUNG 3:**

### **FÖRDERUNG NACHHALTIGER VERTRÄGE MIT DEM PRIVATEN SEKTOR**

Die Kombination aus ausführlicher Information über die Vertragspraktiken mit größerer Transparenz der Stufe des Qualitätsmanagements einzelner Produktionsstätten würde es den Kostenträgern, Einkäufern und Einkaufsgemeinschaften gestatten, neue Ansätze in der Vertragsgestaltung zu entwickeln, die auf eine zuverlässigere Versorgung mit Arzneimitteln abzielen. Mit diesen Verträgen könnten Lösungen für die ersten beiden der oben dargestellten Ursachen angestrebt werden durch:

- **Schaffung finanzieller Anreize**

Solche Verträge sollten sicherstellen, dass die Hersteller nachhaltige risiko-bereinigte Erträge aus ihren Investitionen erzielen, wenn sie verschreibungspflichtige Arzneimittel neu auf den Markt bringen oder weiterhin anbieten - vor allem ältere generische Arzneimittel, die nach wie vor eine wichtige Rolle in der medizinischen Ausrüstung spielen.

- **Belohnung der Hersteller für hochentwickeltes Qualitätsmanagement**

In ähnlicher Weise könnten die Verträge hochentwickeltes Qualitätsmanagement in der Herstellung anerkennen und belohnen. Dies sollte mit Hilfe verschiedener Mechanismen geschehen, z.B. indem für Produkte, die in Werken mit der höchsten Wertung hergestellt werden, höhere Preise gezahlt werden, oder indem als Voraussetzung für den Vertragsabschluss eine bestimmte Mindestwertung des Qualitätsmanagementsystems gefordert wird oder in dem Werken, die eine bestimmte Mindestwertung erreicht haben, die Abnahme bestimmter Mengen an Produkten garantiert wird.

## INITIATIVEN DER FDA ZUR VORBEUGUNG UND MILDERUNG VON ARZNEIMITTELENGPÄSSEN

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Empfehlungen liegen mehrere Gesetzesvorschläge und von der FDA geplante Initiativen vor, die vor allem darauf gerichtet sind, die Agentur in die Lage zu versetzen, dazu beizutragen, dass Versorgungsstörungen nicht mehr zu Engpässen führen und falls doch Engpässe auftreten, diese zu mildern.

- **Verbesserter Datenaustausch**

Einer der Gesetzesvorschläge im Haushaltsjahr 2020 des Präsidenten würde bei seiner Umsetzung dazu führen, dass der Umfang der laut § 506C(a) des Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD C Act) [Bundesgesetz über Nahrungsmittel, Arzneimittel und Kosmetika] an die FDA zu liefernden Daten über Produktionsunterbrechungen größer wird und die FDA bevollmächtigt werden würde, Unternehmen zu bestrafen, wenn diese sie nicht rechtzeitig und angemessen informieren.

- **Verbesserte Anleitung zum Datenaustausch**

Bis zum Ende des Kalenderjahres 2019 will die FDA einen neuen Leitfaden für die Industrie herausgeben, in dem die von den Herstellern zu erfüllenden Anforderungen an die Benachrichtigung der FDA laut § 506C(a) des FD& C Act über eine ständige Einstellung der Produktion bestimmter Produkte oder eine Unterbrechung der Produktion bestimmter Produkte, die voraussichtlich zu einer bedeutenden Unterbrechung der Bereitstellung dieser Produkte in den USA führen wird, detailliert diskutiert werden. In dem Leitfaden werden die Hersteller auch aufgefordert, zusätzliche Informationen über die Situation zu liefern, um sicherzustellen, dass der FDA die Informationen vorliegen, die sie benötigt, um einen Beitrag zur Vorbeugung oder Milderung von Engpässen leisten zu können.

- **Forderung nach Erstellung von Risikomanagementplänen**

Einer der Gesetzesvorschläge im Haushaltsjahr 2020 des Präsidenten würde dazu führen, dass die Agentur bevollmächtigt wird, die Inhaber von Zulassungen für bestimmte Arzneimittel aufzufordern, regelmäßige Risikoeinschätzungen durchzuführen, um Schwachstellen in ihrer Lieferkette aufzudecken und Pläne zu entwickeln, mit denen die festgestellten Risiken gemildert werden können.

- **Anleitung zum Risikomanagementplan**

Die FDA plant, bis zum Ende des Kalenderjahres 2019 einen neuen Richtlinienentwurf für die Industrie zu veröffentlichen. Er soll den Titel „Risikomanagementpläne zur Milderung potenzieller Arzneimittelengpässe“ tragen. In dieser Richtlinie sollen für Akteure im Pharmabereich neue Empfehlungen für die Entwicklung, Umsetzung und Pflege von Risikomanagementplänen zur Vorbeugung und Milderung von Arzneimittelengpässen unterbreitet werden.

- **Verlängerung der Haltbarkeitsdauer**

Laut eines der Gesetzesvorschläge für den Haushalt des Präsidenten im Finanzjahr 2020 würde die FDA bevollmächtigt von Antragstellern zu fordern, dass sie der FDA Studien vorlegen und für Produkte die größtmögliche und nach Ansicht der FDA wissenschaftlich gerechtfertigte Haltbarkeitsdauer angeben, wenn damit einem Engpass vorgebeugt oder er gemildert werden kann. Engpässe können sich verschärfen, wenn Arzneimittel entsorgt werden müssen, weil sie aufgrund unnötig kurzer Verfallsdaten eine angegebene Haltbarkeitsdauer überschreiten.

- **ICH-Richtlinie Q12: Technische und gesetzgeberische Überlegungen zum Produkt-Lebenszyklusmanagement**

Diese international harmonisierte Richtlinie steht kurz vor ihrer Fertigstellung. In ihr werden Wege zu einem besseren Verständnis von Produkt- und Prozessentwicklung und zur Schaffung eines wirksamen Qualitätssicherungssystems im Pharmasektor beschrieben. Zu den Anreizen für die Einhaltung dieser Richtlinie gehört die Möglichkeit, dass bestimmte Änderungen in der Herstellung einer weniger strikten staatlichen Kontrolle unterworfen werden. Wenn diese Richtlinie einmal verabschiedet ist, könnte ihre weltweite Umsetzung zu Erleichterungen für Hersteller führen, die Prozesse und Ausrüstungen modernisieren wollen, aber bisher festgestellt haben, dass die dann zu erfüllenden gesetzlichen Anforderungen zu einer großen finanziellen Belastung führen.

## SCHLUSSFOLGERUNG

Die Task Force ist der Auffassung, dass es keine einfache Lösung für die Beseitigung von Arzneimittelengpässen gibt. Ursache von Engpässen sind unter anderem Wirtschaftsfaktoren, die von Entscheidungen sowohl im privaten als auch im öffentlichen Sektor abhängen. Die hier vorgeschlagenen nachhaltigen Lösungen erfordern Anstrengungen vieler Seiten und neue Denkweisen hinsichtlich geschäftlicher Vorgehensweisen im gesamten Gesundheitswesen. Eine umfassendere Beschreibung der wahren Kosten von Engpässen und umfassendere und zuverlässigere Informationen über ihre Auswirkungen auf die Patienten und das Gesundheitswesen wären ein wichtiges Element, da sie den Einkäufern die Möglichkeit gäben, die Kosten von Engpässen besser in ihren Kaufentscheidungen zu berücksichtigen. Die Anerkennung und Belohnung von Qualitätsbewusstheit in der Herstellung wäre für Unternehmen ein Anreiz, die Produktion zuverlässiger zu machen und so das Risiko von Lieferstörungen und Engpässen zu verringern. Zuletzt könnten Änderungen darin, wie für Arzneimittel bezahlt wird - einschließlich möglicher Änderungen in der Vertragsgestaltung - die Hersteller von Generika in die Lage versetzen, nachhaltige Preise für ihre Produkte zu fordern. Angesichts des möglichen Umfangs der Auswirkungen von Arzneimittelengpässen und der Tatsache, dass diese Auswirkungen stets unterschätzt wurden, ist es wahrscheinlich, dass es weiter Arzneimittelengpässe geben wird, wenn es nicht zu Änderungen im Markt kommt.

## LITERATUR

Haninger, K., et al., 2011, Economic Analysis of the Causes of Drug Shortages, ASPE Office of Science and Data Policy  
Zugriff am 27. September 2019  
<https://aspe.hhs.gov/report/economic-analysis-causes-drug-shortages>

Kaakeh, R., et al., 2011, Impact of Drug Shortages on U.S. Health Systems, American Journal of Health-System Pharmacy (AJHP): 68 (19): 1811-1819  
Zugriff am 27. September 2019  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21930639>

Kacik, A., 2019, Drug shortages drain at least \$359M from health systems, Modern Healthcare, 26. Juni, Zugriff am 27. September 2019  
<https://www.Modernhealthcare.Com/Finance/Drug-Shortages-Drain-Least-359m-Health-Systems>

Kuehn, S., 2018, Pharmaceutical Manufacturing: Current Trends and What's Next, CEP Magazine Accessed August 1, 2019  
<https://www.aiche.org/resources/publications/cep/2018/december/pharmaceutical-manufacturing-current-trends-and-whats-next>

U.S. Department of Commerce, Bureau of Industry and Security, Office of Technology Evaluation, 2011, Reliance on Foreign Sourcing in the Healthcare and Public Health (Hph) Sector: Pharmaceuticals, Medical Devices, and Surgical Equipment  
[https://www.hida.org/AppBThemes/Member/does/GA/Industry-Issues/Emergency-Pandemic/Dept-Commerce-Study\\_Healthcare-Foreign-Sourcing.pdf](https://www.hida.org/AppBThemes/Member/does/GA/Industry-Issues/Emergency-Pandemic/Dept-Commerce-Study_Healthcare-Foreign-Sourcing.pdf)

Van Den Bos, J., 2009, Globalization of the Pharmaceutical Supply Chain: What are the Risks? Health Watch, 61. Ausgabe, Mai 2009

