



universität
wien

MASTER THESIS

Titel der Master Thesis / Title of the Master's Thesis

„Arzneimittellieferengpässe in Österreich

in den Jahren 2019-2020“

verfasst von / submitted by

Mag. Dr. Denise-Silvia Beltzung

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Master of Science (MSc)

Wien, 2021 / Vienna 2021

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
Postgraduate programme code as it appears on
the student record sheet:

UA 992 580

Universitätslehrgang lt. Studienblatt /
Postgraduate programme as it appears on
the student record sheet:

Pharmazeutisches Qualitätsmanagement

Betreut von / Supervisor:

Dr. Christoph Baumgärtel, MSc

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Baumgärtel, MSc für seine Bereitschaft diese Arbeit zu betreuen, für die Ideen und Anregungen, die wesentlicher Bestandteil dieser Arbeit sind und für die effiziente und gewissenhafte Korrektur der Masterthesis.

Weiters danke ich Herrn ao. Univ-Prof. Mag.pharm. Dr. Kratzel für die Begutachtung der Arbeit und die ausdauernden Bemühungen bei organisatorischen Fragestellungen.

Großer Dank gebührt meinem Ehemann Etienne, der diese Zeit nicht ungenutzt ließ und unserem zweieinhalbjährigen Sohn Thibault das Eislaufen beibrachte. Sein Engagement und seine Unterstützung haben mir die Erstellung dieser Arbeit ermöglicht.

Von ganzem Herzen danke ich Thibault, der mich mit seinem rasanten Lernfortschritt motiviert hat diese Arbeit fertigzustellen.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Wien, 24. Juni 2021

Denise-Silvia Beltzung

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	METHODEN	3
3	WIE ENTSTEHT EIN ARZNEIMITTEL und WIE KOMMT ES AUF DEN MARKT?	4
3.1	Arzneimittelentwicklung	4
3.2	Arzneimittelvermarktung	5
3.3	Generika	7
4	PREISBILDUNG und KOSTENERSTATTUNG IN ÖSTERREICH	10
4.1	Kostenerstattung neuer und innovativer Arzneimittel (nicht generisch)	11
4.2	Kostenerstattung generischer Arzneimittel	12
5	ARZNEIMITTELVERSORGUNG in ÖSTERREICH	13
5.1	Der Weg vom MAH zum Patienten	13
5.2	Übersicht zugelassener Arzneyspezialitäten	14
5.3	Gemeldete Lieferengpässe in Österreich	17
6	ARZNEIMITTELLIEFERENGPÄSSE	18
6.1	Definition	18
6.2	Ursachen	19
6.3	Auswirkungen	23
6.4	Maßnahmen	25
7	ANALYSE DER GEMELDETEN LIEFERENGPÄSSE in ÖSTERREICH	29
8	WIRKSTOFFVERUNREINIGUNGEN DURCH NDMA UND LIEFERENGPÄSSE	33
8.1	Valsartan	33
8.2	Ranitidin	34
8.3	Certificate of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia	35
9	RESUMÉ	36
10	ZUSAMMENFASSUNG	41
10.1	Abstract	42
11	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	43
12	QUELLENVERZEICHNIS	44
12.1	Literaturverzeichnis	44
12.2	Abbildungsverzeichnis	51
12.3	Tabellenverzeichnis	52

1 EINLEITUNG

Arzneimittellieferengpässe sind kein neues, aber ein komplexes, mittlerweile globales Problem (Videau u. a. 2019). Sie werden in Ländern aller Einkommensniveaus berichtet und erstrecken sich über verschiedenste Arzneimittelgruppen (Iyengar u. a. 2016). Von der WHO wurden sie bereits 2009 als Problem anerkannt und seit 2015 werden aktive Maßnahmen gesetzt, um dieses Problem zu lösen (Beck u. a. 2020).

Das Auftreten von Verunreinigungen mit NDMA mit der Konsequenz weltweiter Rückrufe valsartan- und ranitidinhaltiger Arzneimittel sowie die kursierende Coronakrise haben diese Thematik jedoch besonders in den Blickpunkt des öffentlichen Interesses gerückt. Die Pandemie hat Einschränkungen bei der Lieferfähigkeit verschiedenster Arzneimittel nun auch für den Durchschnittsbürger, außerhalb der Krankenhäuser, spürbar gemacht. Sowohl die Entdeckung der NDMA-Verunreinigungen als auch die Ausbreitung des Coronavirus haben Entwicklungen offengelegt, die sich über Jahre am europäischen Arzneimittelmarkt manifestiert haben: die Abwanderung der Wirkstoffproduktion aus Europa in den asiatischen Raum. Dieser Trend und die Fusionierung von Pharmaunternehmen und Herstellern zu großen, globalen Konzernen führen zu einer Abhängigkeit Europas von diesen Herstellern und mindern Einfluss- und Steuermechanismen für Europa, im Falle, dass Probleme mit der Herstellung oder Qualität in den Werken in Fernost auftreten (BASG 2021).

Das Auftreten eines Lieferengpasses kann einen oder mehrere Gründe haben, die von Schwierigkeiten bei der Herstellung über Lieferkettenschwächen bis hin zu kommerziellem Interesse reichen (Iyengar u. a. 2016). So kann beispielsweise die mit Patentablauf verbundene Preissenkung und damit eintretende Unwirtschaftlichkeit dazu führen, dass viele nationale und internationale Hersteller im Lauf der Jahre die Produktion ihrer patentabgelaufenen Arzneimittel einstellen bzw. die Zulassung zurücklegen (BASG 2021). Unabhängig von der Ursache ist unstrittig, dass Lieferengpässe einen Einfluss auf die öffentliche Gesundheit haben. Therapiepläne können nicht eingehalten werden und auch deren Versuche dieses Problem zu umgehen können eine Reihe weiterer Folgeprobleme hervorrufen.

Diese Arbeit soll einen Einblick in die Problematik der steigenden Lieferengpässe geben sowie erläutern welche Auswirkungen sie auf die Gesundheitsversorgung, das Gesundheitswesen und die Wirtschaft hat. Das Auftreten eines Lieferengpasses ist oft polygen. Im Rahmen dieser Arbeit sollen einige mögliche der vielfältigen Gründe für dessen Auftreten besprochen werden.

Eine internationale Bewertung der Arzneimittelengpässe auf Basis der verfügbaren Daten ist mit Schwierigkeiten verbunden, weil eine einheitliche Definition für den Begriff der Arzneimittelknappheit fehlt (De Weerd, Simoens, Casteels, u. a. 2015). Die Präsentation der publizierten Definitionen auf nationaler, europäischer und globaler Ebene soll dies verdeutlichen.

Weltweit waren die Regierungen zwischenzeitlich nicht untätig und haben unterschiedliche Maßnahmen ergriffen, um diesem Problem zu begegnen. Sie reichen vom Reporting über Risikomanagementsysteme bis hin zu gesetzlichen Schritten. Einige Maßnahmen werden in dieser Arbeit näher ausgeführt.

Ein Lieferengpass auf Ebene des Herstellers muss sich nicht zwangsläufig zu einem Lieferengpass auf Patientenebene entwickeln. Um diese fallweise bestehende Inkohärenz ersichtlich zu machen, wird in dieser Master-Thesis ein Blick auf die Versorgungskette in Österreich geworfen. Außerdem liefert sie eine Übersicht zugelassener Arzneyspezialitäten und der gemeldeten Lieferengpässe, um ein Verständnis des Ausmaßes zu erhalten. Um die Entwicklung und Dynamik dieser Problematik in Österreich von Dezember 2019 bis Jahresende 2020 zu untersuchen, werden die gemeldeten Lieferengpässe anhand bestimmter Kriterien analysiert und präsentiert.

Die Arzneimittelentwicklung ist ein zeit- und kostenintensiver Prozess. Wie überall gibt es auch bei der Arzneimittelvermarktung ein wirtschaftliches Interesse, das mit ein Grund für entstehende Lieferengpässe sein kann. Es wird daher auf die Arzneimittelentwicklung und nachfolgend auch auf die Preisbildung und Kostenerstattung von Arzneimitteln in Österreich eingegangen.

Der Vertrieb von Arzneimitteln setzt eine Zulassung oder Registrierung voraus und bringt gewisse Pflichten für den Zulassungsinhaber mit sich. Diese werden im Rahmen dieser Arbeit mit den entsprechenden Regularien näher betrachtet. Es soll ebenfalls darauf eingegangen werden, ob die Vermarktung von Generika, die die am häufigsten zugelassenen Arzneimittel in Österreich, in der EU und in den USA sind, möglicherweise einen Ausgleich der Lieferproblematik zustande bringt (Baumgärtel 2013; Tschabitscher u. a. 2008).

2 METHODEN

Für die vorliegende Arbeit wurde die Methode der Literaturrecherche herangezogen. Als Literaturquellen wurden einschlägige Fachliteratur, wissenschaftliche Publikationen, Richtlinien und Gesetzestexte sowie Informationen auf den Homepages des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) und der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) herangezogen.

Für die Auswertung der gemeldeten Lieferengpässe in Österreich wurde wöchentlich die öffentlich zugängliche Liste „Liste der Meldungen zu Vertriebsbeschränkungen von Arzneispezialitäten“ des BASG gezogen. Den Arzneispezialitäten wurde mithilfe des „Arzneispezialitätenregisters“ des BASG der ATC-Code zugeteilt. Die Analyse der Anzahl zugelassener Arzneispezialitäten wurde ebenfalls mithilfe des „Arzneispezialitätenregisters“ durchgeführt.

3 WIE ENTSTEHT EIN ARZNEIMITTEL und WIE KOMMT ES AUF DEN MARKT?

Bevor ein Arzneimittel für den Patienten verfügbar ist, durchläuft es einen langen und kostenintensiven Prozess. Im Schnitt vergehen etwa 12,5 Jahre bis es ein Wirkstoff auf den Markt schafft mit durchschnittlichen Entwicklungskosten von bis zu 2,6 Milliarden US-Dollar (DiMasi u. a. 2016).

3.1 Arzneimittelentwicklung

Am Beginn der Entwicklung steht ein Molekülscreening tausender Substanzen von dem nur einige wenige verbleiben, deren Unbedenklichkeit in präklinischen Versuchen (Zellmodellen, d.h. in-vitro-Tests und Tiermodellen, d.h. in-vivo-Tests) geprüft wird, siehe Abbildung 1. Erst wenn sich die Substanzen als sicher erwiesen haben, dürfen sie für weitere Untersuchungen am Menschen (klinische Studien) angewendet werden.

Wie in Abbildung 1 dargestellt, wird der Abschnitt der klinischen Studien in vier Phasen unterteilt (Pharmig 2019).

Phase I: Prüfung der Pharmakokinetik an einer begrenzten Anzahl an Probanden (ca. 10-50)

Phase II: Dosisfindungsstudien mit ca. 50-200 Patienten

Phase III: Studien zum Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit und zur Erfassung seltener Nebenwirkungen an einer großen Anzahl an Patienten

Phase IV: Untersuchungen nach der Zulassung

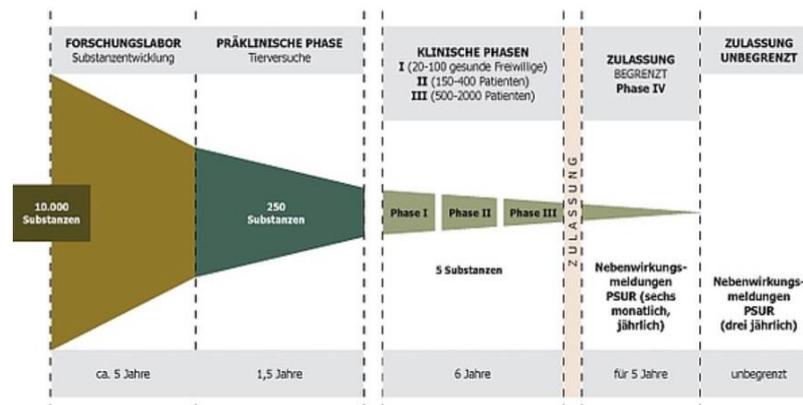


Abbildung 1: Entwicklungsphasen und Entwicklungsdauer eines Arzneimittels (BASG 2020a)

3.2 Arzneimittelvermarktung

Damit ein Arzneimittel in den Handel kommen kann und den Patienten über die Versorgungskette erreicht, muss das Arzneimittel, bis auf wenige Ausnahmen, eine aufrechte Zulassung haben (Baumgärtel 2013). Davon ausgenommen sind ein Großteil der homöopathischen Arzneispezialitäten, apothekeneigene Arzneispezialitäten und traditionell pflanzliche Arzneispezialitäten, die nur eine sogenannte Registrierung benötigen § 11 AMG 1983, § 11a AMG und § 12 AMG. Arzneimittel, die in einem „named patient-use“ (Heilversuch) oder in einem compassionate-use Programm angewendet werden, sind ebenfalls nicht dazu verpflichtet eine Zulassung zu erlangen § 8 (1) Z 2 AMG, § 8a AMG.

Abgesehen von der Verpflichtung zur Zulassung haben Zulassungsinhaber (Marketing authorisation holder, MAH) weitere Pflichten, die sie bei und nach Eintritt in den EU-Markt zu erfüllen haben (De Weerd, Simoens, Hombroeckx, u. a. 2015).

Die EU-Richtlinie 2001/83/EC betrifft Humanarzneimittel und bezweckt eine Harmonisierung des Arzneimittelrechts in der Europäischen Union. Richtlinien sind von den europäischen Mitgliedsstaaten mit entsprechenden Regeln im nationalen Gesetz umzusetzen, um aus den Vorgaben der Richtlinie ein Endresultat zu erzielen (De Weerd, Simoens, Hombroeckx, u. a. 2015). Wie die Implementierung dieser Gesetze erfolgt, können die Mitgliedsstaaten selbst entscheiden (De Weerd, Simoens, Hombroeckx, u. a. 2015). In den folgenden Abschnitten werden daher die relevanten österreichischen Regelungen, abgeleitet und ausformuliert aus den Vorgaben der Richtlinie, zitiert.

Nach Erlangung der Zulassung ist der MAH verpflichtet die Behörde über das tatsächliche Vermarktungsdatum zu informieren. Im Arzneimittelgesetz § 21 (1) AMG. laut Art. 23a der Richtlinie 2001/83/EC heißt es wörtlich: *„Der Zulassungsinhaber oder der Inhaber einer Registrierung einer traditionellen pflanzlichen oder apothekeneigenen Arzneispezialität hat das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen über den Termin für das tatsächliche Inverkehrbringen der Arzneispezialität im Inland zu informieren.“*

Die Vermarktung hat innerhalb von 3 Jahren nach Zulassung/Registrierung zu erfolgen, weil sie sonst gemäß § 22 (1) AMG analog zu Art. 24 der Richtlinie 2001/83/EC erlöscht: *„Wird eine zugelassene oder registrierte traditionelle pflanzliche oder apothekeneigene Arzneispezialität innerhalb von drei Jahren nach Rechtskraft des Zulassungs- bzw. Registrierungsbescheides im Inland nicht tatsächlich in Verkehr gebracht, oder befindet sich eine zuvor im Inland in den Verkehr gebrachte zugelassene bzw. registrierte traditionelle pflanzliche oder*

apothekeneigene Arzneispezialität drei aufeinander folgende Jahre lang nicht mehr auf dem Markt, so erlischt die Zulassung bzw. Registrierung.“

Wird das Arzneimittel vermarktet, müssen MAHs und Großhändler gemäß § 57a (1) AMG im Sinne des Art. 81 der Richtlinie 2001/83/EC eine fortdauernde Versorgung gewährleisten: *„Der Zulassungsinhaber oder der Inhaber einer Registrierung einer Arzneispezialität und die Arzneimittel-Großhändler und Arzneimittel-Vollgroßhändler, die diese tatsächlich in Verkehr gebrachte Arzneispezialität vertreiben, haben im Rahmen ihrer jeweiligen Verantwortung eine angemessene und kontinuierliche Bereitstellung der Arzneispezialität für die Abgabe durch Apotheken oder für sonst zur Abgabe gemäß § 59 Berechtigte sicherzustellen, damit der Bedarf der Patienten im Inland gedeckt ist.“*

Ist für ein vermarktetes Produkt eine temporäre oder permanente Marktrücknahme zu erwarten, sind MAHs zur Meldung an das BASG (Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen) verpflichtet. Entsprechend lautet § 21 (2) AMG bzw. Art. 23a der Richtlinie 2001/83/EC: *„Der Zulassungsinhaber oder der Inhaber einer Registrierung einer traditionellen pflanzlichen oder apothekeneigenen Arzneispezialität hat dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen jede vorübergehende oder endgültige Einstellung des Inverkehrbringens der Arzneispezialität im Inland zu melden. Diese Meldung hat, sofern nicht besondere Umstände vorliegen, spätestens zwei Monate vor der Einstellung des Inverkehrbringens zu erfolgen. Dabei sind auch die Gründe für diese Maßnahme anzugeben [...]“*

Der Bundesminister für Gesundheit und Frauen kann im Falle einer Nichterfüllung Maßnahmen gemäß § 57a (2) AMG setzen: *„Der Bundesminister für Gesundheit und Frauen kann durch Verordnung nähere Bestimmungen hinsichtlich des Umfangs der in Abs. 1 genannten Verpflichtungen und der Maßnahmen bei deren Nichterfüllung erlassen, sofern dies erforderlich ist, um die Sicherstellung der Versorgung der Patienten im Inland zu gewährleisten.“*

Auf Grund des § 57a (2) des Arzneimittelgesetzes wird in der mit 1. April 2020 in Kraft getretenen Verordnung über die Sicherstellung der Arzneimittelversorgung verordnet, dass Zulassungsinhaber bzw. deren befugte Vertreter gemäß § 1 (1) jede Einschränkung der Vertriebsfähigkeit einer verschreibungspflichtigen Arzneispezialität im Inland unverzüglich zu melden haben.

3.3 Generika

Laut AMG ist ein Generikum wie folgt festgelegt:

§ 1 (19) AMG *„Generikum ist ein Arzneimittel, das die gleiche qualitative und quantitative Zusammensetzung aus Wirkstoffen und die gleiche Darreichungsform wie das Referenzarzneimittel aufweist und dessen Bioäquivalenz mit dem Referenzarzneimittel durch geeignete Bioverfügbarkeitsstudien nachgewiesen wurde. Die verschiedenen Salze, Ester, Ether, Isomere, Mischungen von Isomeren, Komplexe oder Derivate eines Wirkstoffs gelten als ein und derselbe Wirkstoff, es sei denn, ihre Eigenschaften unterscheiden sich erheblich hinsichtlich der Sicherheit oder Wirksamkeit. In diesem Fall müssen vom Antragsteller ergänzende Daten vorgelegt werden, die die Sicherheit oder Wirksamkeit der verschiedenen Salze, Ester oder Derivate eines zugelassenen Wirkstoffs belegen. Die verschiedenen oralen Darreichungsformen mit sofortiger Wirkstofffreigabe gelten als ein und dieselbe Darreichungsform.“*

Das Referenzarzneimittel wird in Absatz 20 konkretisiert:

§ 1 (20) AMG *„Referenzarzneimittel ist eine in Österreich oder in einer anderen Vertragspartei des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum zugelassene Arzneyspezialität.“*

Ein Generikum eines Referenzarzneimittels enthält der Definition entsprechend denselben Wirkstoff in der derselben Menge wie das Referenzarzneimittel (Baumgärtel 2013). Unterschiede sind möglich in der Zusammensetzung der Hilfsstoffe, der Form, Farbe und Größe der Tablette (Baumgärtel 2013).

Generika sind also wirkstoffgleiche Kopien von Originalarzneimitteln, die somit auf die gleiche Art wirken wie das Originalpräparat (ÖGK Salzburg o. J.).

Im Gegensatz zur Zulassung neu entwickelter Arzneimittel, müssen Generika keine zusätzlichen präklinischen und klinischen Studien, ausgenommen der Bioverfügbarkeitsstudien zur Demonstration der klinischen Äquivalenz, vorlegen.

Im Gesetz ist dies in § 10 (1) AMG formuliert:

„...ist der Antragsteller nicht verpflichtet, die Ergebnisse der nichtklinischen Versuche und klinischen Prüfungen bzw. Versuche und die Ergebnisse der Unbedenklichkeits- und Rückstandsversuche vorzulegen, wenn er nachweisen kann, dass es sich bei dem Arzneimittel um ein Generikum eines Referenzarzneimittels handelt...“.

Bioäquivalenzstudien sind wissenschaftlich akzeptierte Methoden, um die klinische Gleichwertigkeit zwischen Referenzarzneimittel und Generikum nachzuweisen (Baumgärtel 2013).

Die Bestätigung der gleichen Wirksamkeit und Sicherheit wie das Originalarzneimittel beruht auf der pharmakologischen Grundannahme, dass die Bioäquivalenz mit therapeutischer Äquivalenz korreliert (Baumgärtel 2013).

Durch den Wegfall der präklinischen Versuche und einem Großteil der klinischen Studien sind Generika in ihrer Entwicklung somit rascher und kostengünstiger als ihre Referenzarzneimittel, müssen aber dieselben strengen Qualitätskriterien erfüllen (Österreichischer Generikaverband 2019). Für das Gesundheitssystem bieten Generika das Potential deutlicher Kosteneinsparungen (Baumgärtel 2013). Die Kostenerstattung in Österreich sieht vor, dass ein Generikum mindestens 50 % weniger kostet als das Originalpräparat (Pharmig 2019). Zudem scheinen Generika einen Innovationsdruck auszuüben und die Entwicklung neuer Produkte zu fördern (Baumgärtel 2013).

Ein Generikum darf erst nach einem bestimmten Zeitraum zugelassen und auf den Markt gebracht werden (Pharmig 2019). Um das Originalprodukt nach seiner zeit- und kostenaufwendigen Entwicklung vor generischen Konkurrenzprodukten zu schützen, ist gesetzlich eine Datenschutzfrist von 8 Jahren und eine Marktexklusivität von 2 Jahren vorgeschrieben (Baumgärtel 2013). Das bedeutet, dass ein Generikum frühestens eine Zulassung nach 8 Jahren beantragen, aber erst 10 Jahre nach der Erstzulassung des Originalproduktes auf den Markt gelangen darf (Baumgärtel 2013). Wird für das Referenzprodukt innerhalb der ersten acht Jahre ein zusätzliches Anwendungsgebiet genehmigt, gilt die Schutzdauer für ein weiteres Jahr (Baumgärtel 2013).

Weitere Schutzmöglichkeiten sind der Patentschutz und das ergänzende Schutzzertifikat (Supplementary Protection Certificate, SPC). Der Patentschutz liegt bei 20 Jahren, das SPC verlängert den Schutz für maximal 5 Jahre. Die Dauer des SPC wird ausgehend vom Zeitpunkt der Zulassung und der verbleibenden Patentlaufzeit festgelegt, dessen Gewährung darf jedoch nicht bewirken, dass die Zeitspanne der Monopolstellung des Arzneimittels nach Zulassung 15 Jahre überschreitet. Abbildung 2 stellt exemplarisch eine Schutzfrist von 3 Jahren dar, wenn das Patent 8 Jahre vor Zulassung beantragt wurde.

Nach Patentablauf des Originalpräparates dürfen Generika am Markt angeboten werden (Pharmig 2019). Gemäß der "Roche-Bolar-Regelung", die in Österreich im Patentgesetz verankert ist, dürfen in der EU die Studien und Versuche, die zur Einreichung eines Zulassungsantrages erforderlich sind, schon vor Ablauf des Patentschutzes durchgeführt werden (§ 22 (1) Patentgesetz 1970).

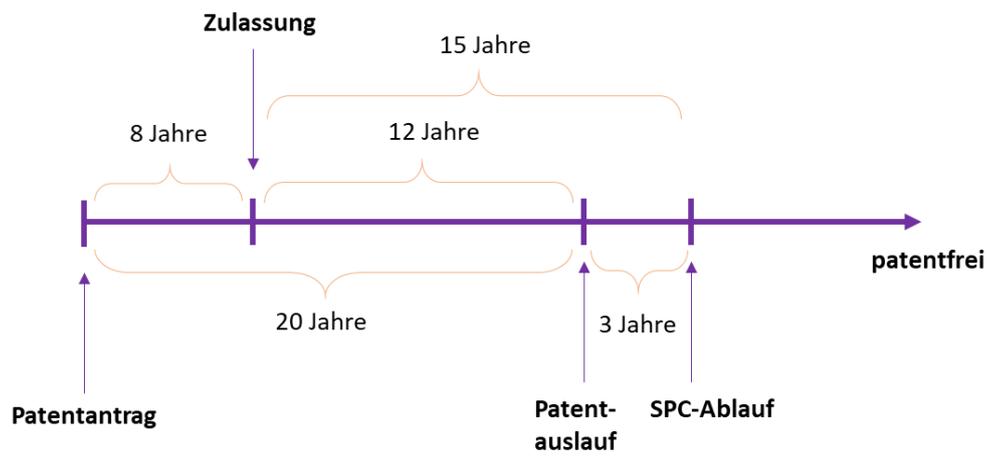


Abbildung 2: Exemplarische SPC-Gültigkeitsdauer von 3 Jahren, wenn die Zulassung 8 Jahre nach Patentbeginn erlangt wurde. Eigene Darstellung nach Budding (Budding Regulatory Professionals o. J.)

4 PREISBILDUNG und KOSTENERSTATTUNG IN ÖSTERREICH

Im Unterschied zu anderen handelsfähigen Waren, wo der freie Markt den Preis des Produkts bestimmt, werden die Preise in Österreich, wie auch in den überwiegenden EU-Mitgliedsstaaten, für die meisten Arzneimittel geregelt (Killick und Schulz 2006). Gesetzesgrundlage sind das Preisgesetz 1992 und das ASVG (Allgemeine Sozialversicherungsgesetz) (BMSGPK o. J.). Mit den Arzneimittelpreisen befasst sich die Preiskommission des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (Pharmig 2019). Der Preis basiert auf dem Fabrik- oder Depotabgabepreis (FAP/DAP), der vom Unternehmen frei festgelegt werden kann, aber dem Bundesministerium gemeldet wird (Pharmig 2019). Auf den FAP/DAP werden dann die Aufschläge und Mehrwertsteuer gerechnet (Pharmig 2019).

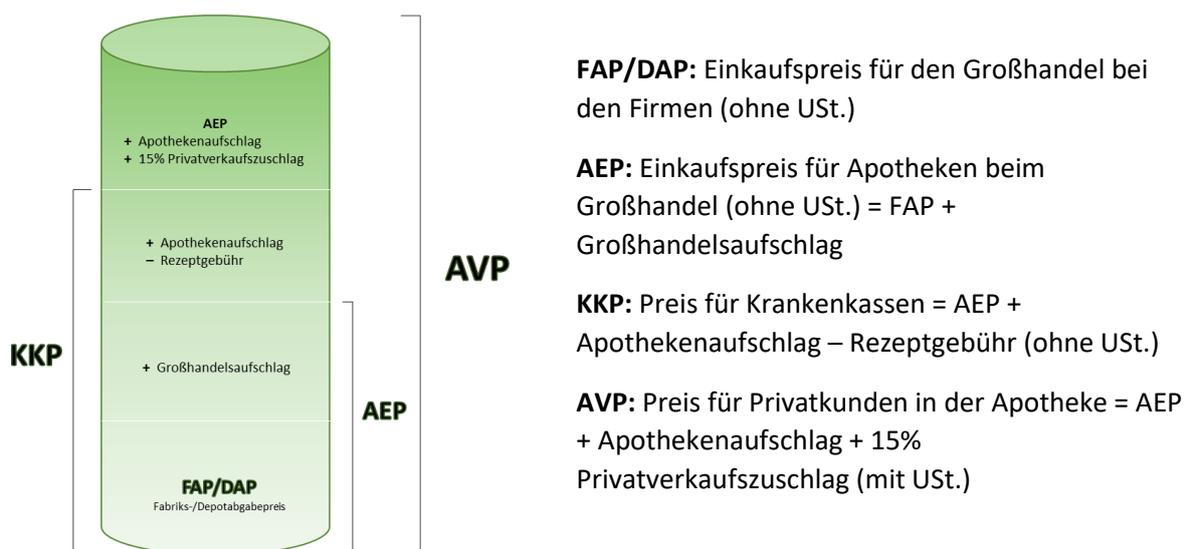


Abbildung 3: Darstellung der Arzneimittelpreisbildung. Eigene Darstellung nach Pharmig (Pharmig 2019).

Für Arzneimittel des Erstattungskodex (EKO) = Liste der erstattungsfähigen Arzneimittel, können Unternehmen den Preis nicht selbst festlegen (GÖG 2019; Pharmig - Erstattung von Arzneimitteln o. J.). In Österreich ist der EU-Durchschnittspreis maßgebend (GÖG 2019). Dieser Durchschnittspreis ist der maximal mögliche FAP/DAP für erstattungsfähige Arzneimittel (GÖG 2019).

4.1 Kostenerstattung neuer und innovativer Arzneimittel (nicht generisch)

Um in den EKO aufgenommen zu werden, müssen nicht-generische Arzneimittel gemäß Verfahrensordnung zur Herausgabe des Erstattungskodex hinsichtlich pharmakologischer, medizinisch-therapeutischer und gesundheitsökonomischer Aspekte evaluiert werden (Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger 2004). Die pharmakologische Evaluation beurteilt den Innovationsgrad nach einem 8-Stufen-Plan, die medizinisch-therapeutische Evaluation bestimmt in einem 6-stufigen Schema den Nutzen und quantifiziert die PatientenInnen, die für diese Arzneyspezialität in Frage kommen und die gesundheitsökonomische Evaluation prüft das Kosten/Nutzenverhältnis unter Berücksichtigung der verfügbaren therapeutischen Alternativen (Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger 2004). Die Bewertung erfolgt durch die Heilmittellevaluierungskommission (HEK). Der Hauptverband entscheidet schließlich, auf Basis der Empfehlungen der HEK, über die Aufnahme in den grünen oder gelben Bereich (auch „Boxen“ genannt).

Arzneyspezialitäten, die nicht im Erstattungskodex enthalten sind (No Box), müssen lediglich eine Preismeldung vornehmen bei grundsätzlich freier Preisgestaltung (GÖG 2019). Gemäß § 351c (9a) ASVG 1955 gibt es aber eine Sonderbestimmung. Wird ein Jahresumsatz von 750.000 Euro auf Kosten der österreichischen Krankenkassen überschritten, führt die Preiskommission die Ermittlung des EU-Durchschnittspreises für die Arzneyspezialität durch. Der EU-Durchschnittspreis darf nicht überschritten werden. Im Falle einer Überschreitung sind die Differenzbeträge ab Jahresumsatzübertretung an die Sozialversicherungsträger zurückzuzahlen.

Im Erstattungskodex werden die Arzneimittel in Boxen eingestuft (Pharmig - Erstattung von Arzneimitteln o. J.). Wie in Abbildung 4 ersichtlich gibt es eine grüne Box, in der sich Arzneimittel befinden, die ohne spezielle Bewilligung von den Krankenkassen erstattet werden (Pharmig - Erstattung von Arzneimitteln o. J.). Die gelbe Box unterteilt sich in einen dunkelgelben Bereich, Arzneimittel dieser Kategorie unterliegen der chefärztlichen Bewilligungspflicht, und in einen hellgelben Bereich mit Kontrolle im Nachhinein (Pharmig - Erstattung von Arzneimitteln o. J.). In der roten Box befinden sich Arzneimittel, deren Antrag auf Aufnahme in den EKO überprüft wird (Pharmig - Erstattung von Arzneimitteln o. J.). Eine Erstattung ist in dieser Zeit nur durch eine chefärztliche Bewilligung möglich (Pharmig - Erstattung von Arzneimitteln o. J.). Alle übrigen Arzneimittel, die nicht in den EKO aufgenommen wurden, können nur in ausführlich begründeten Einzelfällen bewilligt werden (ÖGK o. J.).

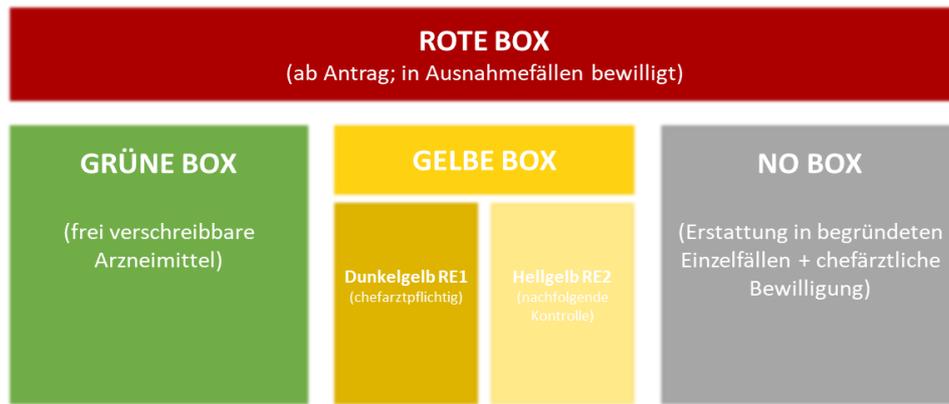


Abbildung 4: Boxensystem des Erstattungskodex in Anlehnung an Pharmig (Pharmig - Erstattung von Arzneimitteln o. J.)

4.2 Kostenerstattung generischer Arzneimittel

Die Preiserstattung für Generika hängt davon ab wann sie auf den Markt kommen, bzw. wie viele Generika des Originalproduktes vor dem betroffenen Generikum bereits am Markt sind (Baumgärtel 2013). Der direkte Nachfolger muss, seit 2017, 50 Prozent weniger kosten als der einst patentgeschützte Originator (Baumgärtel 2013). Das zweite Generikum muss nochmal 18 Prozent weniger kosten als das Erste und der Preis des dritten Generikums muss abermals 15 Prozent unter dem Preis des Zweiten liegen (Baumgärtel 2013). Drei Monate nach Aufnahme des ersten Generikums in den EKO, muss sich der Originatorpreis um 30 Prozent reduzieren, um im EKO bleiben zu dürfen (Baumgärtel 2013). Darüber hinaus müssen alle Präparate ihren Preis, drei Monate nach EKO-Aufnahme des dritten Generikums, an den Preis des dritten Generikums angleichen (Baumgärtel 2013). Jedes weiter folgende Generikum muss 10 Cent billiger sein als die Vorgänger (Baumgärtel 2013).

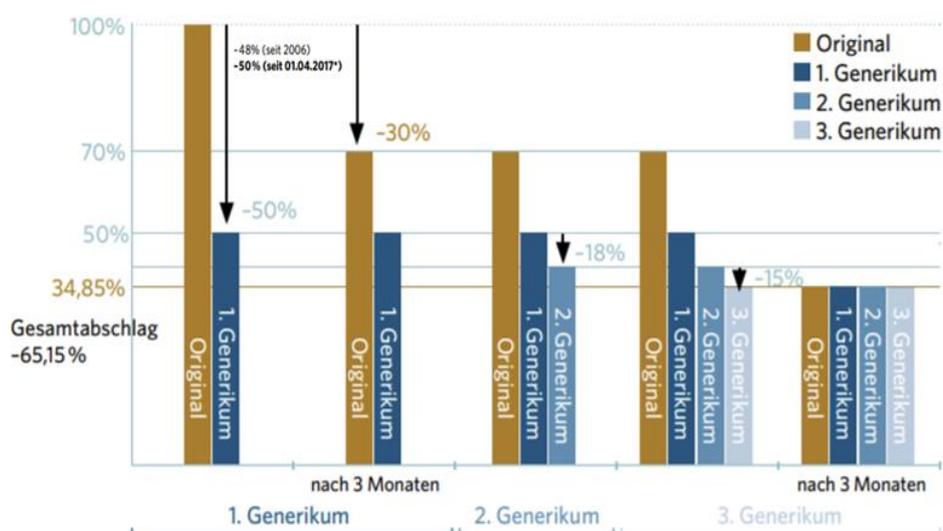


Abbildung 5: Preisreduktion von Generika zur Aufnahme in den Erstattungskodex (Pharmig 2019). Der Hinweis der vorgeschriebenen Preisreduktion für das erste Generikum wurde von mir an diese Stelle verschoben. * ASVG Novelle aus BGBl Nr. I, 49/2017 § 351c (10) ASVG per 01.04.2017, befristet bis 31.12.2021

5 ARZNEIMITTELVERSORGUNG in ÖSTERREICH

Die Arzneimittelversorgung in Österreich wird durch 150 Pharmaunternehmen (Pharmig - Pharmastandort Österreich o. J.), 23 Großhändlerstandorte (Phago o. J.) und etwa 1400 Apotheken (Österreichische Apothekerkammer o. J.) sichergestellt. Der Weg über den Großhandel macht es möglich, dass Bestellungen lagernder Ware innerhalb weniger Stunden den Kunden erreichen (Herba Chemosan Apotheker-AG o. J.).

5.1 Der Weg vom MAH zum Patienten

In Österreich setzt sich die Versorgungskette wie folgt zusammen:

Pharmaunternehmen → Arzneimittelgroßhandel → abgabeberechtigte Stelle → Patient

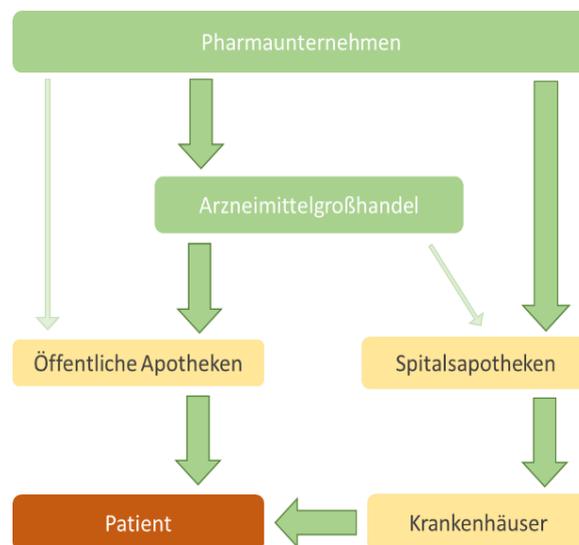


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Arzneimittelversorgungsstruktur in Österreich, eigene Darstellung nach Pharmig (Pharmig 2019)

Um den Patienten eine Arzneyspezialität zugänglich zu machen, vertreiben Pharmaunternehmen ihre Produkte hauptsächlich über den Großhandel. Dieser beliefert vor allem öffentliche Apotheken, aber auch Anstaltsapotheken. Eine andere Möglichkeit ist die direkte Belieferung der öffentlichen Apotheken oder Spitalsapotheken (BASG 2021; ÖGK Wien o. J.). Dieses sogenannte „direct to pharmacy“ (DTP) wird vor allem von Spitalsapotheken und bei hochpreisigen Arzneimitteln genutzt (BASG 2021; ÖGK Wien o. J.).

Das Inverkehrbringen von Arzneimitteln oder Wirkstoffen sowie der Großhandel damit obliegt dem „Pharmazeutischen Unternehmer“, der seinen Sitz im EWR haben muss § 2 (13a) AMG.

Arzneimittel-Großhändler haben aufgrund ihrer Lagerhaltung, Sortimentgestaltung sowie einer entsprechenden Versorgungsbereitschaft, -regelmäßigkeit und -intensität eine wichtige Rolle für die Sicherstellung der Arzneimittelversorgung §2 (3) AMG. Arzneimittel werden vom Großhändler nicht an die Öffentlichkeit abgegeben.

Arzneispezialitäten dürfen im Einzelhandel mit wenigen Ausnahmen (unter bestimmten Bedingungen dürfen auch Ärzte Arzneimittel abgeben, siehe Apothekengesetz § 28) nur über Apotheken abgegeben werden. Diese Voraussetzung ist eine Absicherung für die Apotheke, weil sie auch wirtschaftlich uninteressante Arzneimittel zur Einhaltung ihrer Versorgungspflicht vorrätig halten muss.

5.2 Übersicht zugelassener Arzneispezialitäten

Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht der zugelassenen bzw. registrierten Arzneispezialitäten in Österreich in den Jahren 2019 und 2020. Es sind sowohl die Gesamtzahl der Zulassungen bzw. Registrierungen als auch deren Aufteilung in die einzelnen Arzneimittelkategorien angeführt.

Anzahl der zugelassenen Humanarzneimittel 2019	
Zugelassene Humanarzneispezialitäten	11.784
Biologika	1.173
Homöopathika	531
Medizinische Gase	37
Phytoarzneimittel	181
Radiopharmazeutika	57
Standardarzneimittel (chemisch synthetisiert)	9.805

Tabelle 1: Gesamtzahl der Zulassungen im Jahr 2019 und deren Aufteilung in die jeweiligen Arzneimittelkategorien.

Anzahl der registrierten Humanarzneimittel 2019	
Registrierte Humanarzneispezialitäten	3.903
Apothekeneigene Arzneimittel	680
Homöopathika	2.947
Traditionell pflanzliche Registrierungen	209
Allergenherstellverfahren	67

Tabelle 2: Gesamtzahl der Registrierungen im Jahr 2019 und deren Aufteilung in die jeweiligen Arzneimittelkategorien.

Anzahl der zugelassenen Humanarzneimittel 2020	
Zugelassene Humanarzneispezialitäten	12.448
Biologika	1.229
Homöopathika	534
Medizinische Gase	38
Phytoarzneimittel	184
Radiopharmazeutika	59
Standardarzneimittel (chemisch synthetisiert)	10.404

Tabelle 3: Gesamtzahl der Zulassungen im Jahr 2020 und deren Aufteilung in die jeweiligen Arzneimittelkategorien.

Anzahl der registrierten Humanarzneimittel 2020	
Registrierte Humanarzneispezialitäten	3.971
Apothekeneigene Arzneimittel	680
Homöopathika	3.003
Traditionell pflanzliche Registrierungen	215
Allergenherstellverfahren	73

Tabelle 4: Gesamtzahl der Registrierungen im Jahr 2020 und deren Aufteilung in die jeweiligen Arzneimittelkategorien.

Arzneimittel unterscheiden sich auch in ihrem Rezeptpflichtstatus. Es gibt rezeptpflichtige und rezeptfreie Arzneimittel. Die Einstufung der Rezeptpflicht erfolgt während des Zulassungsprozesses auf Grundlage des Rezeptpflichtgesetzes und der Rezeptpflichtverordnung. Die nachstehende Abbildung zeigt den Anteil rezeptpflichtiger bzw. rezeptfreier Arzneimittel an der Gesamtzahl der zugelassenen und registrierten Arzneimittel. Wie aus Abbildung 7 ersichtlich, sind rund 32 % (2019) bzw. 31 % (2020) der Zulassungen und Registrierungen rezeptfrei erhältlich.

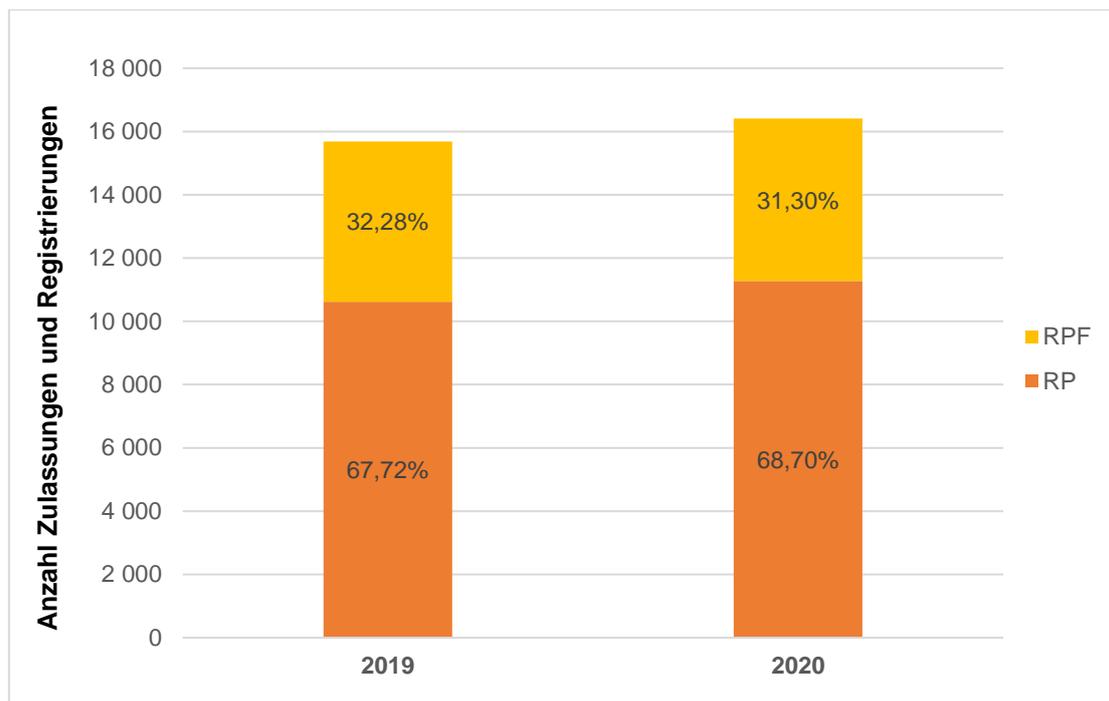


Abbildung 7: Rezeptpflichtstatus der zugelassenen und registrierten Humanarzneimittel. RP = rezeptpflichtig; RPF = rezeptfrei

5.3 Gemeldete Lieferengpässe in Österreich

Tritt eine Einschränkung der Lieferfähigkeit ein, müssen Zulassungsinhaber sowohl aufgrund der Arzneimittelbetriebsordnung (AMBO) 2009 als auch durch die Verordnung über die Sicherstellung der Arzneimittelversorgung dies sofort melden. Mit Ausnahme einer verpflichtenden Meldung gemäß AMBO 2009, bleibt die Meldung für Vertriebsbeschränkungen nicht rezeptpflichtiger Arzneimittel sowie für Veterinärarzneimittel weiterhin freiwillig (BASG 2020b).

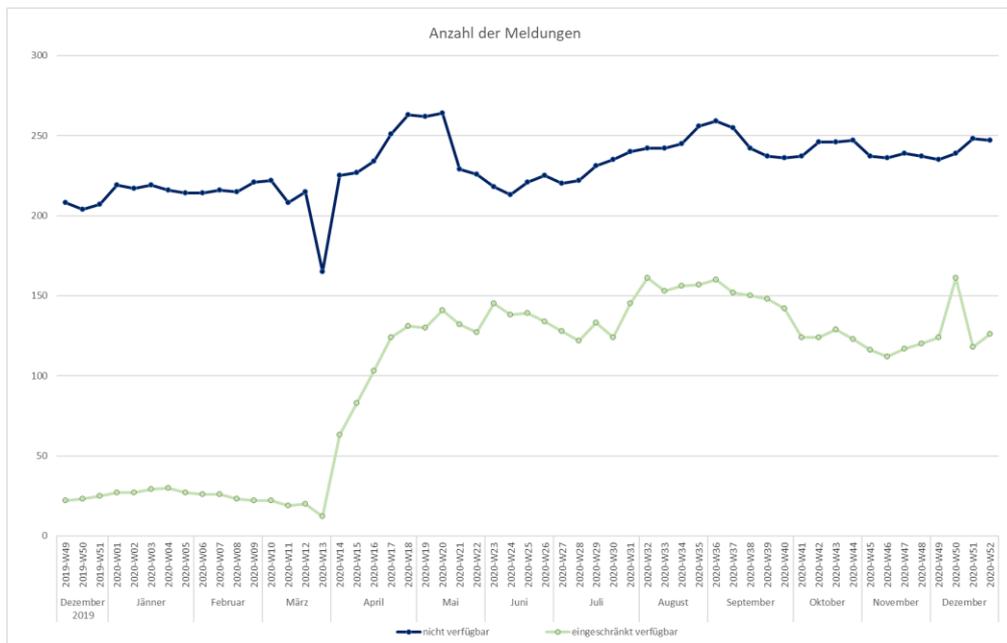


Abbildung 8: Anzahl der gemeldeten Lieferengpässe von Dezember 2019 bis Dezember 2020.

In Abbildung 8 werden die gemeldeten Lieferengpässe pro Woche (mit Ausnahme der KW 52 von 2019) dargestellt. Es sind sowohl eingeschränkt verfügbare als auch nicht verfügbare Arzneimittelmeldungen zu sehen.

Gemäß BASG-Homepage bedeutet „Nicht verfügbar: Die Packungsgröße der Arzneyspezialität kann nicht mehr von Apotheken in Österreich abgegeben werden“ und „Eingeschränkt verfügbar: Die Packungsgröße der Arzneyspezialität kann nicht mehr kontinuierlich und in ausreichendem Maße von Apotheken in Österreich abgegeben werden.“ (BASG 2020c).

Die Anzahl der „nicht verfügbaren“ Arzneimittel lag im Schnitt bei 206 Meldungen im Jahr 2019 und bei 232 Meldungen im Jahr 2020. Dies entspricht 1,75 % bzw. 1,87 % der zugelassenen Arzneimittel. Trotz einem Marktanteil von 50 % betreffen laut Österreichischem Generikaverband nur etwa 1/3 der gemeldeten Lieferengpässe Generika (Wollny 2020).

6 ARZNEIMITTELLIEFERENGPÄSSE

6.1 Definition

Derzeit existiert keine international einheitliche Definition für einen Arzneimittelengpass (Pock u. a. 2019). Aufgrund der Vielseitigkeit dieses Problems findet man europaweit über 26 Definitionen (De Weerd, Simoens, Casteels, u. a. 2015). Auch die World Health Organisation (WHO) hat sich mit diesem Phänomen auseinandergesetzt und schlägt in einem Projektbericht diese Definition vor (WHO 2016a):

“On the supply side:

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

“On the demand side:

A ‘shortage’ will occur when demand exceeds supply at any point in the supply chain and may ultimately create a ‘stockout’ at the point of appropriate service delivery to the patient if the cause of the shortage cannot be resolved in a timely manner relative to the clinical needs of the patient.”

Erst 2019 haben EMA und HMA die erste harmonisierte Definition für einen „Mangel“ im europäischen Wirtschaftsraum veröffentlicht. Auf europäischer Ebene lautet die Definition folgendermaßen (EMA und HMA 2019):

“A shortage of a medicinal product for human or veterinary use occurs when supply does not meet demand at a national level.”

Auf nationaler Ebene sind folgende Definitionen im Positionspapier des BASG festgelegt (BASG 2020b):

Lieferfähigkeit

„Sicherstellung der angemessenen und kontinuierlichen Bereitstellung der Arzneyspezialität für die Abgabe durch Apotheken oder für sonst zur Abgabe gemäß § 59 AMG Berechtigte, damit der Bedarf der Patienten im Inland gedeckt ist.“

Vertriebseinschränkung

„Vertriebseinschränkung ist eine begrenzte Lieferfähigkeit, aus der sich ein Versorgungs-/Lieferengpass ergeben kann.“

Lieferengpass

„Lieferengpass ist eine über voraussichtlich zwei Wochen hinausgehende Nichtverfügbarkeit oder eine über voraussichtlich vier Wochen hinausgehende Unterbrechung der angemessenen und kontinuierlichen Bereitstellung der Arzneispezialität gem. § 57a AMG zur Deckung des Bedarfs der Patienten im Inland. Sofern keine alternativen Arzneispezialitäten zur Behandlung der Patienten im Inland zur Verfügung stehen, kann ein Lieferengpass zu einem Versorgungsengpass führen.“

6.2 Ursachen

Das Auftreten eines Lieferengpasses kann einen oder mehrere Gründe haben. Oft sind es mehrere Ursachen, deren Zusammenwirken die Marktverfügbarkeit eines Arzneimittels beeinflusst (Pock u. a. 2019). Die folgenden Abschnitte zeigen eine Auflistung einiger möglicher Ursachen.

Herstellung:

Um auf den europäischen Markt zu gelangen, müssen Arzneimittel eine ausreichende Qualität belegen. Gesetzliche Vorgaben zur guten Herstellungspraxis (Good manufacturing practice, GMP) sowie weitere strenge Maßgaben gewährleisten die Herstellung von Arzneimittel höchster Qualität (2003/94/EC o. J.). Wird bei einem Audit ein Verstoß gegen GMP offenkundig kann es, abhängig vom Schweregrad, zu einem Produktionsstopp und letztendlich zu einem Lieferengpass kommen, sofern nicht andere Hersteller zur Verfügung stehen, die den Bedarf decken können (De Weerd, Simoens, Hombroeckx, u. a. 2015). Diese strikten Vorgaben und die steigende Zahl behördlicher Auflagen ist einerseits notwendig um zu verhindern, dass Arzneimittel minderer Qualität auf den Markt kommen, generiert jedoch andererseits eine Komplexität für Herstellung, Zulassung und Distribution, die wiederum leichter zu Lieferengpässen führen kann (Pock u. a. 2019).

Dass das Auftreten eines Lieferengpasses vor allem mit Herstellungs- oder GMP-Konformitätsproblemen in Verbindung gebracht wird, zeigt sich in einem von der EMA 2012 verfassten Reflexionspapier, das von akuten und langfristigen Liefermängeln aufgrund von Herstellungs- oder GMP-Konformitätsproblemen berichtet (EMA 2012). Auch die WHO berichtet als zunehmende Ursache Probleme auf Herstellerebene (WHO 2016b). Andere

qualitätsunabhängige Probleme bei der Herstellung inkludieren einen Mangel an Rohmaterialien, beschränkte Herstellungskapazität, technische Defekte oder Umstrukturierungen der Prozesse und Geräte (Iyengar u. a. 2016; Pauwels u. a. 2014).

Akuter Gesundheitsbedarf:

Ein akuter Gesundheitsbedarf, der beispielsweise durch Katastrophen oder Krankheitsausbrüche wie die derzeit grassierende COVID-19 Pandemie hervorgerufen wird, kann ebenfalls einen Lieferengpass hervorrufen (Iyengar u. a. 2016). Die plötzliche Flut an schwer Erkrankten und Patienten, die wegen COVID eine Beatmung benötigten, führten zu einem hohen Bedarf einiger Arzneimittel, unter ihnen Propofol und Fentanyl (Shuman u. a. 2020). Ein Anstieg in diesen Dimensionen und in so kurzer Zeit hatte unweigerlich eine Verknappung essentieller Arzneimittel zur Konsequenz (Shuman u. a. 2020).

Ein erhöhter Bedarf kann beispielsweise auch durch Änderungen in den Empfehlungen zur klinischen Praxis auftreten wie es etwa im Vereinigten Königreich eingetreten ist (Iyengar u. a. 2016). Dort wurde 2015 die Impfung gegen Meningitis B in den Impfplan für Kinder aufgenommen und man hat damit einen Nachfrageschub ausgelöst, der zu einem Liefermangel führte (Iyengar u. a. 2016).

Preis- und Kostenerstattungspolitik:

In den meisten EU-Mitgliedsstaaten werden die Preise für Arzneimittel reguliert und haben eigentlich zum Ziel, Arzneimittel für jeden verfügbar zu machen (De Weerd, Simoens, Hombroeckx, u. a. 2015). Dadurch werden aber möglicherweise weniger attraktive Märkte generiert, die Hersteller abwandern lässt und so neue und innovative Arzneimittel dem Markt entzieht (De Weerd, Simoens, Hombroeckx, u. a. 2015). Gebräuchliche Preisfindungsverfahren wie das externe Preisreferenzieren oder die Preisdeckelung sind mitverantwortlich, dass der Markt anfälliger für Lieferengpässe ist. Das externe Preisreferenzierungsverfahren ist die am häufigsten angewendete Methode der EU-Mitgliedstaaten (Kanavos u. a. 2011). Es orientiert sich an den durchschnittlichen oder den niedrigsten Arzneimittelpreisen verschiedener Referenzländer (De Weerd, Simoens, Hombroeckx, u. a. 2015). Kommt es zu einer Preisreduktion in einem Referenzland führt dies zu einer allgemeinen Preisreduktion (De Weerd, Simoens, Hombroeckx, u. a. 2015). Beim Preisdeckelungsverfahren werden, nach Ablauf der Patente des Originators, Preisobergrenzen für generische und Originatorprodukte festgelegt (De Weerd, Simoens, Hombroeckx, u. a. 2015). Oft orientiert sich der Preis für Generika am patentierten Produkt und Generika müssen in einigen Ländern einen bestimmtem Prozentsatz unter dem Originatorpreis liegen (Kanavos u. a. 2011; De Weerd, Simoens, Hombroeckx, u. a. 2015).

Nimmt der Hersteller des Originators so weit Preisreduktionen vor, dass die Herstellung von Generika nicht mehr finanzierbar ist, zwingt es diese Hersteller den Markt zu verlassen (Bongers & Carradinha 2009). Als Konsequenz verbleiben nur wenige Hersteller und damit ein höheres Risiko für Lieferengpässe (De Weerd, Simoens, Hombroeckx, u. a. 2015). Auch das interne Preisreferenzieren, das jedoch eher zur Festlegung der Kostenerstattung, meist für Generika, angewendet wird, kann in ähnlicher Weise zu Lieferengpässen führen wie das externe Preisreferenzieren (Vogler u. a. 2008). Die Preisfindung bezieht sich auf ähnliche oder identische Arzneimittel in demselben Land (Vogler u. a. 2008). Vermindert sich nun der Preis eines Arzneimittels vermindert sich auch der Preis der ähnlichen und gleichen Arzneimittel (De Weerd, Simoens, Hombroeckx, u. a. 2015).

Nach Patentablauf eines Arzneimittels dürfen Generika hergestellt und vermarktet werden (Pharmig 2019). Dadurch mindert sich zum einen die Nachfrage des Originalpräparates und zum anderen erfährt der bisher erstattete Preis des Originators eine drastische Reduktion. Originalprodukte erbringen daher im Regelfall nach Ablauf des Patentschutzes keine Refinanzierung von Forschungs- und Entwicklungskosten mehr (Pharmig 2019). Im schlimmsten Fall kann solch ein Preisdruck es unrentabel machen das Präparat am Markt zu behalten.

Parallelhandel:

Der freie Warenverkehr ist eine der vier Grundfreiheiten der Europäischen Union. Alle Arten von Waren sind für den Handel innerhalb Europas eingeschlossen (De Weerd, Simoens, Hombroeckx, u. a. 2015). Im Unterschied zum freien Markt wird der Preis für Arzneimittel durch die nationalen Behörden festgelegt und kann damit einerseits hohe Profite für Parallelhändler bewirken und andererseits Lieferengpässe aufgrund vom Parallelexport begünstigen (De Weerd, Simoens, Hombroeckx, u. a. 2015).

Parallelhandel ist deshalb rentabel, weil es aufgrund der unterschiedlichen Kostenerstattung in den unterschiedlichen Mitgliedsstaaten vorkommen kann, dass der Preis ein und desselben Arzneimittels innerhalb Europas variiert (Musazzi u. a. 2020). Treibende Kraft ist also ein innereuropäisches Preisgefälle. Solange dadurch die innerstaatliche Arzneimittelversorgung nicht beeinflusst wird, ist der Parallelhandel eine gute Lösung zur Behebung von Lieferengpässen im Empfangsland (De Weerd, Simoens, Hombroeckx, u. a. 2015). Übersteigt der Anteil an exportierter Ware jedoch einen kritischen Wert und geht zulasten des nationalen Bedarfs, was oft der Fall ist, induziert der Parallelexport einen Arzneimittelangel (De Weerd, Simoens, Hombroeckx, u. a. 2015). Besonders Niedrigpreisländer wie Griechenland, Polen oder die Slowakei sind vulnerabel für Parallelexport (Killick und Schulz 2006; Melck 2012).

Daher wird seitens der von Lieferengpässen betroffenen Länder versucht die rechtlichen Rahmenbedingungen zu ändern, um damit den Arzneimittelexport zu erschweren (De Weerd, Simoens, Hombroeckx, u. a. 2015). Österreich hat hierzu, auf Grundlage der Verordnung über die Sicherstellung der Arzneimittelversorgung, die Möglichkeit geschaffen in bestimmten Fällen ein Parallelexportverbot auszusprechen (BASG 2020b). Der Export der Arzneispezialität in eine andere Vertragspartei des Europäischen Wirtschaftsraumes ist dann untersagt (BASG 2020b). Die Bewertung erfolgt mithilfe der Überprüfung der Vertriebsbeschränkungsmeldung (BASG 2020b).

Außenpolitik:

Auch außenpolitische Faktoren, wie das aktuelle Beispiel Brexit zeigt, können einen Einfluss auf die Lieferfähigkeit von Arzneimitteln haben. Nachdem das Vereinigte Königreich (UK) am 29. März 2017 seine Absicht, die EU zu verlassen, verkündet hatte, wurde UK schließlich am 31. Jänner 2020 zum Drittstaat (EMA 2020a). Da dies mit rechtlichen Auswirkungen verbunden ist, müssen Firmen in UK nun umfassende Änderungen vornehmen um den europäischen Vorgaben zu entsprechen und die Versorgung in der EU fortführen zu können (EMA 2020a). Der damit entstandene bürokratische Mehraufwand kann Lieferengpässe generieren oder im schlimmeren Fall, aufgrund der dadurch ebenfalls steigenden Kosten, die Unrentabilität eines Arzneimittels bewirken und dessen Marktrücknahme verursachen (Dayan 2020).

Globalisierung:

Die Globalisierung und Spezialisierung von Herstellungsprozessen haben zur Folge, dass viele Arzneimittel eine ausgedehnte Herstellungs- und Lieferkette haben, was wiederum das Risiko einer Lieferunterbrechung fördert (EMA 2012). Viele Wirkstoffhersteller, insbesondere Hersteller lebensrettender Arzneimittel wie etwa Antibiotika produzieren außerhalb der EU (EMA 2012). Zum Problem wird dies bei Ansässigkeit in Ländern mit instabilen politischen Verhältnissen oder Ländern, die häufig Naturkatastrophen ausgesetzt sind (EMA 2012). So nahm beispielsweise 2011 ein Tsunami in Japan Einfluss auf die Arzneimittellieferketten (EMA 2012).

Die Fusion und Delokalisierung von Herstellungsbetrieben wird durch die Globalisierung ebenfalls vorangetrieben und trägt zum Problem der Lieferengpässe bei (Musazzi u. a. 2020). Sie induziert eine Abhängigkeit von diesen wenigen Herstellern und reißt im Falle von Lieferausfällen dieser Betriebe nachgestellte Herstellerbetriebe mit, was letztendlich zur Nichtverfügbarkeit vieler Arzneimittel führt. In den letzten Jahren gab es einige Vorkommnisse wie den „Acetonitrilmangel“ oder den „Valsartanskandal“, die diese Abhängigkeit verdeutlicht

haben (Musazzi u. a. 2020). Aber die Zusammenlegung der Herstellerfirmen zu einigen wenigen Großen fordert auch regulatorische Maßnahmen (Iyengar u. a. 2016). Es müssen neue Anträge für die Transfers eingereicht werden, deren Erstellung und Begutachtung einen gewissen Zeitaufwand erfordern und potenziell, zumindest kurzfristig, eine nationale Knappheit der Arzneimittelversorgung verursachen können (Iyengar u. a. 2016).

6.3 Auswirkungen

Arzneimittellieferengpässe haben sowohl einen Einfluss auf die öffentliche Gesundheit als auch auf die Wirtschaft (De Weerdts u. a. 2017). Sie bewirken, dass Therapiepläne nicht eingehalten werden oder die Versuche das Problem abzuschwächen ein erhöhtes Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Falschmedikationen hervorrufen können. Auf wirtschaftlicher Ebene können sie erhöhte Kosten für die Substitutionsmedikation oder für die Behandlung der Auswirkungen einer verspäteten Therapie verursachen (Iyengar u. a. 2016).

Besonders die Abwesenheit einer gleichwertigen therapeutischen Alternative hat direkte Konsequenzen für Patientinnen und Patienten (Pock u. a. 2019). Die Risiken, die von Arzneimittelengpässen ausgehen, reichen von dem Grundrisiko, den Patienten nicht mit dem Arzneimittel versorgen zu können bis hin zur Versorgung mit inadäquater Ersatzmedikation, wodurch sich das Risiko für Medikationsfehler erhöht, weil das Alternativpräparat möglicherweise weniger vertraut ist als die bisherige Standardmedikation (De Weerdts, Simoens, Casteels, u. a. 2015; Miljković u. a. 2020). Darüber hinaus könnte die Alternativmedikation weniger effektiv wirken oder eine erhöhte Neben- bzw. Wechselwirkungsrate besitzen (Pock u. a. 2019). Als Folge könnten eine Hospitalisierung bzw. eine längere Hospitalisierung erforderlich werden (De Weerdts u. a. 2017).

Der Austausch durch ein Generikum ist eine Möglichkeit den Ausfall eines Arzneimittels zu ersetzen. Handelt es sich bei dem Austausch um Arzneimittel mit einer engen therapeutischen Breite, so können Generika ebenfalls einen klinischen Einfluss haben (De Weerdts u. a. 2017). Als Beispiel seien hier Immunsuppressiva genannt. Es könnte gegebenenfalls Tage bis Wochen dauern, um die Plasmakonzentration im therapeutischen Bereich einzustellen (De Weerdts u. a. 2017).

Probleme, die durch das Ausbleiben der Arzneimittellieferung eintreten können, sind mitunter Verzögerungen beim Therapiebeginn, Dosen müssen vermindert oder ausgelassen werden, oder sie führt zu Schwierigkeiten die Therapie fortzuführen bis hin zum Abbruch bzw. Wegfall

der medikamentösen Therapie (Pock u. a. 2019; Bochenek u. a. 2018). Patienten müssten im schlimmsten Fall selektiert werden (Bochenek u. a. 2018).

Als wirtschaftliche Konsequenz steigen die Therapiekosten, weil ein erhöhter administrativer Aufwand für das medizinische Fachpersonal entsteht, um alternative Präparate zu finden und anzuschaffen bzw. die Therapieumstellung umzusetzen und zu überwachen (Bochenek u. a. 2018). Krankenhäuser sind daher gezwungen verschiedenste Managementstrategien zu entwickeln, um diesem Problem zu begegnen (Bochenek u. a. 2018). Die wichtigsten Kostentreiber als Konsequenz von Lieferengpässen in Krankenhäusern sind der erhöhte Arbeitsaufwand, die Erweiterung des Lagerbestands, der Erwerb teurerer Substitutionsmedikation oder der Erwerb eines knappen Arzneimittels von einem anderen Lieferanten zu einem höheren Preis (Goldsack u. a. 2014). Wirtschaftliche Folgen treffen auch den Hersteller, denn dieser verliert durch den Ausfall der Lieferfähigkeit einen Teil seines Gewinns (De Weerdts u. a. 2017).

Abgesehen davon sind Lieferengpässe auch eine ethische und politische Angelegenheit. Sie gefährden, dass Klinikärzte und Regierungen ihre moralischen Verpflichtungen, nämlich den Patienten und die Gesellschaft zu versorgen, Schäden zu minimieren und Gleichheit zu fördern, erfüllen (Bochenek u. a. 2018). Zum Politikum wird dieses Problem, weil Lieferengpässe zu einem Teil aus den Entscheidungen wie der Markt, das Gesundheitssystem und das regulatorische Umfeld in einer Gesellschaft organisiert sind, resultieren (Bochenek u. a. 2018).

Solange die Lieferengpässe Therapiebereiche betreffen, in denen gute Alternativtherapien zur Verfügung stehen, sind minimale Auswirkungen auf den Patienten zu erwarten (De Weerdts u. a. 2017). Schwieriger wird es die Folgen für Patienten bei einem Mangel von Biologika und Biosimilars abzuschätzen, besonders im Hinblick auf die wachsenden Entwicklungen in diesem Bereich (De Weerdts u. a. 2017). Ihre speziellen Herstellungsverfahren machen Biologika und Biosimilars anfällig für Lieferprobleme mit möglicherweise schweren gesundheitlichen Auswirkungen für die Patienten (De Weerdts u. a. 2017).

6.4 Maßnahmen

Die Herausforderung bei der Steuerung dieses Phänomens liegt darin begründet, dass Arzneimittellieferengpässe mit einer ungeplanten Nichtverfügbarkeit, oft ist es nicht sicher wann bzw. ob das Arzneimittel wieder lieferbar sein wird, welche Alternativen verfügbar sind und ob Risiken bei der Anwendung des Alternativarzneimittels bestehen, in Verbindung stehen (Beck u. a. 2020).

Die am häufigsten getroffene Maßnahme ist die Einrichtung von Lieferengpasslisten durch die jeweiligen Behörden (Beck u. a. 2020). Es existiert jedoch keine zentralisierte Datenbank, die Lieferengpässe in den europäischen Ländern abbildet (Pauwels u. a. 2014). Außerdem sind in den national verfügbaren Listen oft zu geringe Angaben über die Gründe, wodurch die Findung von Lösungsansätzen zur Linderung der Lieferengpässe erschwert ist (Pauwels u. a. 2014). Die EMA hat in ihrer 2019 veröffentlichten Guidance ein Template für die Meldung vorgeschlagen, das unter anderem auch die Nennung einer Begründung erfordert (EMA und HMA 2019).

Um jedoch die gesammelten Informationen auch auf supranationaler Ebene vergleichen, interpretieren und darauf reagieren zu können bedarf es primär einer einheitlichen Definition. De Weerd et. al empfiehlt nachstehende ausschlaggebende Elemente in einer einheitlichen Definition für Arzneimittelengpässe beziehungsweise bei den Vorgaben zur Meldung zu berücksichtigen (De Weerd, Simoens, Casteels, u. a. 2015).

Die Definition sollte einen festgelegten Ausdruck zur Beschreibung eines Lieferengpass enthalten (De Weerd, Simoens, Casteels, u. a. 2015). Gefunden wurden derzeit folgende Ausdrucksweisen (De Weerd, Simoens, Casteels, u. a. 2015):

- (i) das Angebot erfüllt nicht die Nachfrage
- (ii) Unterbrechung der Zulieferung
- (iii) das Arzneimittel ist nicht lieferbar
- (iv) das Arzneimittel ist nicht verfügbar

Teil der Definition sollte auch die Ebene, auf der ein Lieferengpass ermittelt wird, sein (De Weerd, Simoens, Casteels, u. a. 2015). Es macht folglich in der Meldungsanzahl einen Unterschied, ob ein Lieferengpass auf Ebene der öffentlichen Apotheken, Krankenhausapotheken, Großhändler oder auf Patientenebene erfasst wird.

Des Weiteren sollte erwogen werden, ob dauerhafte Unterbrechungen in die Definition miteinbezogen werden. Es ist wichtig, dass Patienten über Zurückziehungen von Arzneimitteln informiert sind, aber die Meldung dauerhafter Unterbrechungen folgt anderen Regeln.

Vorgaben zur Meldung könnten die Angabe eines zeitlichen Rahmens sowie die Beachtung einer Typologie für betroffene Krankheitsklassen beinhalten. Beide Bedingungen sind mögliche Methoden zur Reduktion des Arbeitsaufkommens für Behörden im Zusammenhang mit Lieferengpassmeldungen.

Im Umgang mit Arzneimittellieferengpässen werden neben Datensammelsystemen, die Informationen über den Lieferengpass selbst liefern, auch proaktive Lösungen für bestehende und auftretende Lieferengpässe angeraten (Acosta u. a. 2019).

Die Einrichtung eines Risikomanagementsystems beispielsweise erlaubt es aktiv das Risiko zu identifizieren, abzuschätzen und zu kontrollieren und dadurch den Schaden für Patienten zu mindern (Miljković u. a. 2020). Die Risikoabschätzung ist essentiell um ausgehende Risiken eines Lieferengpasses verstehen und zuordnen zu können (Miljković u. a. 2020). Sie sollte laut Miljkovic et al. die Ursache, Dauer, Art und Umfang der Nutzung des betroffenen Arzneimittels sowie verfügbare Ersatzmedikation berücksichtigen (Miljković u. a. 2020). Unterstützend ermöglicht eine Risikoselektion (Triage) einen proaktiven Umgang mit Engpässen indem es eine Kategorisierung der kritischen Eigenschaften eines Arzneimittels vornimmt (Miljković u. a. 2020). Die Einstufung erfolgt aufgrund seiner Indikation, dessen Bedarf, der Eintrittswahrscheinlichkeit eines Engpasses und der verfügbaren Alternativmedikation (Miljković u. a. 2020). Die Risikobewertung ist sowohl rück- (z.B. Fehler-Ursachen-Analyse, RCA) als auch vorausblickend (Fehlermöglichkeits- und -einflussanalyse, FMEA und speziell für das Gesundheitssystem HFMEA bzw. Gefahrenanalyse und kritische Kontrollpunkte, HACCP) möglich (Miljković u. a. 2020). Bei der RCA werden die Vorkommnisse retrospektiv und sorgfältig untersucht, um deren Ursache in Zukunft zu vermeiden (Miljković u. a. 2020). Der Fokus dieser Methode liegt eher auf dem Ereignis (Chiozza & Ponzetti 2009). FMEA, HFMEA und HACCP beurteilen Prozesse und Ursachen möglicher Risiken/Fehler, um deren Eintreten zu verhindern (Chiozza & Ponzetti 2009).

Musazzi et al. präsentieren einen Algorithmus, der den Einfluss des Lieferengpasses auf die Patientengesundheit bestimmt (Musazzi u. a. 2020). Dieser berücksichtigt für das betroffene Arzneimittel (Musazzi u. a. 2020):

- 1) die Art der damit behandelten Erkrankung,
- 2) verfügbare Alternativmedikation
- 3) und dessen Marktanteile verglichen zur Alternativmedikation.

Je nach errechnetem Wert (niedrig, mittel, hoch) können dazu Entscheidungsbäume für angepasste Risikomanagementstrategien (z.B. für Hersteller, Großhändler, Krankenhaus, Apotheke) folgen (Musazzi u. a. 2020). Als mögliche Strategien für Hersteller werden beispielsweise eine Erhöhung der Rohstofflieferanten oder ein Ausbau der Lager genannt (Musazzi u. a. 2020).

Eine andere Strategie, um kritische Lieferengpässe abzuschwächen ist der Import aus anderen EU-Ländern oder Nicht-EU-Ländern (Said u. a. 2018). Speziell für kleine Länder, die für den Arzneimittelmarkt weniger attraktiv sind, kann der Parallelimport den Zugang zu Behandlungen ermöglichen.

Auf regulatorischer Ebene sind es Zulassungen nach Art. 126a der Richtlinie 2001/83/EC, die Gewährleistung der Versorgung nach § 57a (1) AMG, die Meldepflicht bei einer Einschränkung der Vertriebsfähigkeit gemäß § 1 (1) sowie die Verhängung eines Parallelexportverbots gemäß § 5 (1) der Verordnung über die Sicherstellung der Arzneimittelversorgung, die eine Linderung des Problems ermöglichen.

Bei Zulassungen nach Art. 126a der Richtlinie 2001/83/EC bzw. § 7b (1) AMG ist es einem Mitgliedstaat möglich einem Arzneimittel, für das es weder eine Zulassung noch einen Antrag auf Zulassung in dem betroffenen Land gibt, die Inverkehrbringung aus Gründen der öffentlichen Gesundheit zu genehmigen, sofern dieses in einem anderen Mitgliedstaat zugelassen ist.

Die Etablierung eines „Parallelexportverbots“ ist in Österreich seit 1. April 2020 in der Verordnung über die Sicherstellung der Arzneimittelversorgung verankert. Nach § 5 (1) ist der Export in ein anderes EWR-Land für rezeptpflichtige Arzneyspezialitäten, die in der Liste „Liste gemäß Verordnung über die Sicherstellung der Arzneimittelversorgung“ veröffentlicht sind, untersagt. Die Entscheidung eines solchen Parallelexportverbots folgt einem „Entscheidungsfindungsbaum“, der gemäß § 1 (4) der Verordnung

- die Marktabdeckung,
- die durchschnittlichen Verkaufszahlen,
- den errechneten Bedarf und den Lagerbestand
- die Anzahl der betroffenen Patientinnen und Patienten,
- sowie verfügbare potentielle alternative Arzneimittel

berücksichtigt.

§ 57a (1) AMG schreibt die Gewährleistung einer fortdauernden Versorgung durch MAH und Großhändler vor und § 1 (1) der Verordnung über die Sicherstellung der Arzneimittelversorgung verpflichtet den MAH jede Einschränkung der Vertriebsfähigkeit rezeptpflichtiger Arzneimittel sofort dem BASG zu melden.

Prophylaktische Maßnahmen zur Verhinderung von Engpässen wären zum einen nachhaltige Erstattungspreise, die die Herstellungskosten decken und die Einhaltung der Qualitätsstandards ermöglichen, zum anderen die Schaffung von Anreizen, die die Arzneimittelproduktion in Europa halten oder wieder nach Europa bringen (Pock u. a. 2019).

7 ANALYSE DER GEMELDETEN LIEFERENGPÄSSE in ÖSTERREICH

Gemäß §1 (3) der Verordnung über die Sicherstellung der Arzneimittelversorgung werden die Arzneyspezialitäten am Tag der beginnenden Vertriebsbeschränkung im „Vertriebsbeschränkungen Register“ veröffentlicht.

Das Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikationssystem (ATC) unterteilt Wirkstoffe nach seinen anatomischen, therapeutischen und chemischen Eigenschaften auf fünf Ebenen (WHO 2021). In der ersten Ebene existieren 14 anatomische bzw. pharmakologische Hauptgruppen (WHO 2021). Die Zuteilung erfolgt entsprechend dem Organ oder System auf das der Wirkstoff seine Hauptwirkung entfaltet (WHO 2021). Die zweite Ebene ist eine pharmakologische oder therapeutische Untergruppe während die dritte und vierte Ebene chemische, pharmakologische oder therapeutische Untergruppen sein können (WHOCC 2018). Ebene 5 definiert die chemische Substanz (WHOCC 2018).

ATC-Code	ATC-Bedeutung
A	Alimentäres System und Stoffwechsel
B	Blut und blutbildende Organe
C	Kardiovaskuläres System
D	Dermatika
G	Urogenitalsystem und Sexualhormone
H	Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insuline
J	Antiiinfektiva zur systemischen Anwendung
L	Antineoplastische und immunmodulierende Mittel
M	Muskel- und Skelettsystem
N	Nervensystem
P	Antiparasitäre Mittel, Insektizide und Repellenzien
R	Respirationstrakt
S	Sinnesorgane
V	Varia

Abbildung 9: Übersicht der 14 ATC-Hauptgruppen, 1. Ebene (WHO 2021)

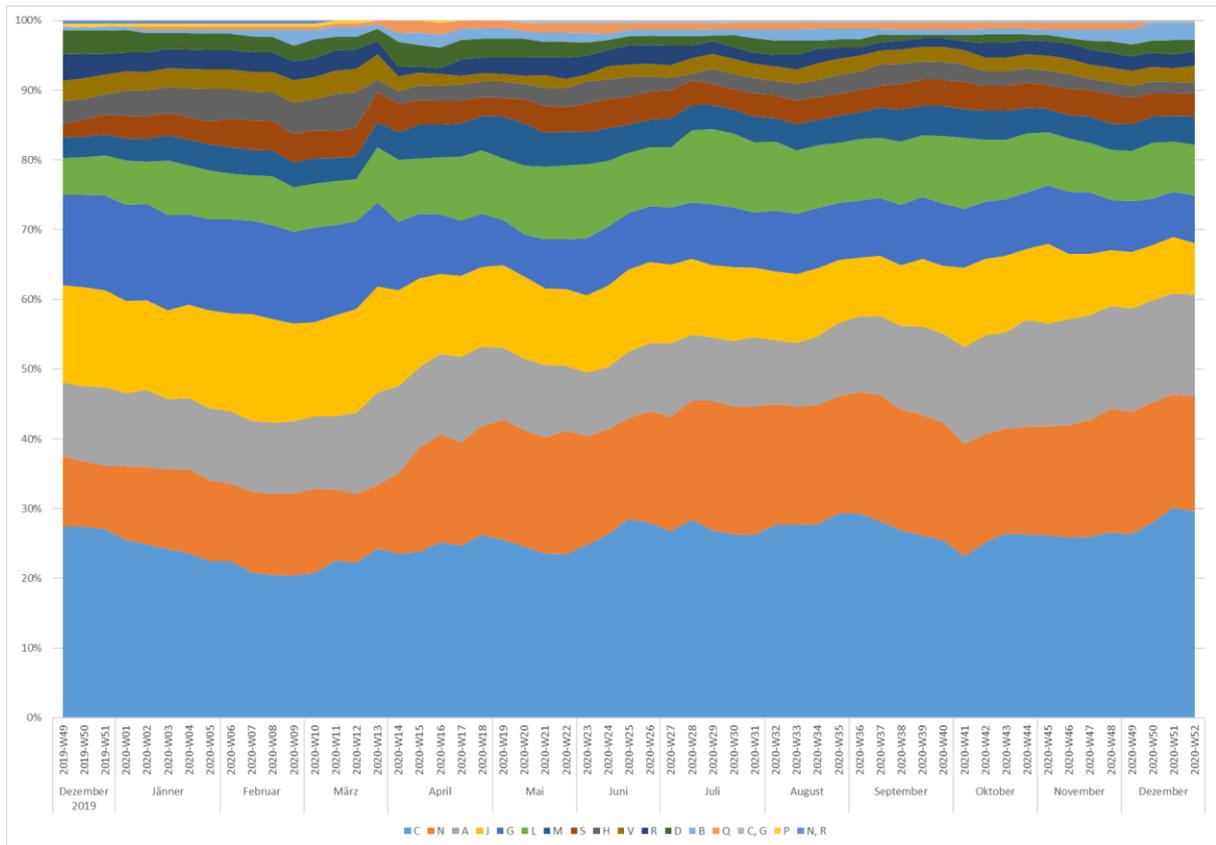


Abbildung 10: Gemeldete Lieferengpässe nach ATC-Code

Abbildung 10 zeigt den prozentuellen Anteil der ATC-Codes der „nicht verfügbar“ gemeldeten Arzneimittel von Dezember 2019 bis Ende 2020 (mit Ausnahme der KW 52 von 2019) pro Woche. Besonders betroffen waren die ATC-Codes „C“, „N“, „A“, „J“, „G“ und „L“. Der ATC-Code „C“ nahm den Hauptteil der Meldungen ein.

Die nachfolgenden Abbildungen 11 bis 13 präsentieren die Anzahl der gemeldeten „nicht verfügbaren“ Arzneimittel nach ATC-Code.

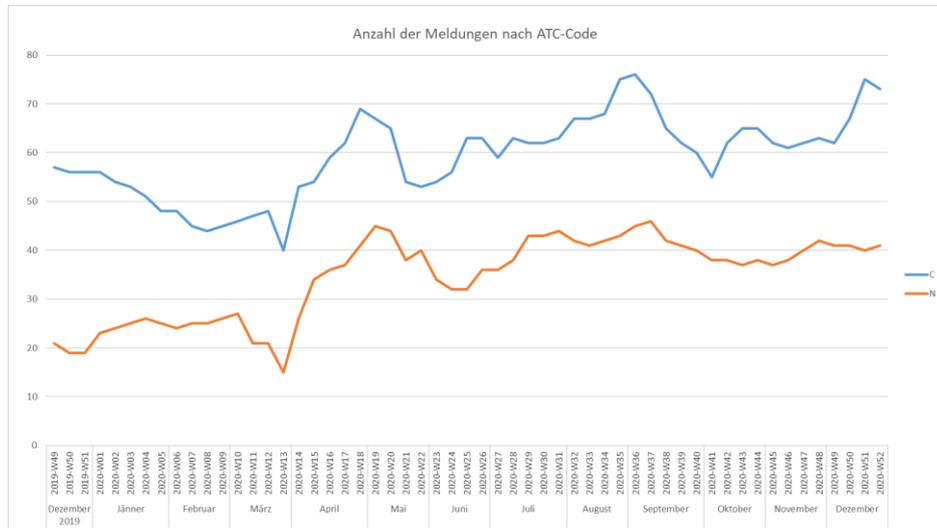


Abbildung 11: Anzahl der Meldungen der ATC-Codes C und N

Die Anzahl der Meldungen für „C“ befindet sich bei Beginn der Beobachtungen auf einem hohen Niveau, erreicht Peaks rund um April bis Mai sowie September und bleibt bis zum Beobachtungsende im hohen Bereich. Auch für „N“ wurde April bis Mai eine abrupte Zunahme der Meldungen registriert, die bis zum Analysenende bei dieser hohen Anzahl verblieben.

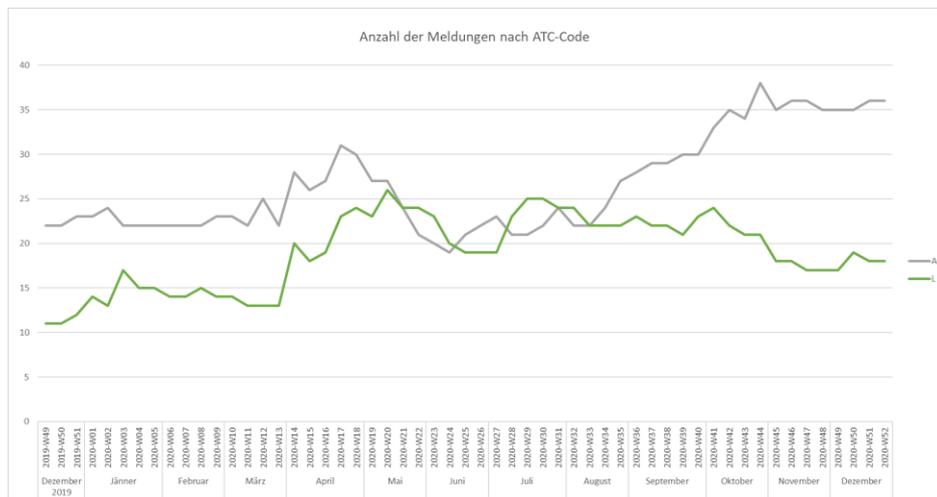


Abbildung 12: Anzahl der Meldungen der ATC-Codes A und L

Die Kurvenverläufe der ATC-Codes „A“ und „L“ lassen ebenfalls eine Steigerung der Meldungen im April bis Mai erkennen. Gegensätzlich zu „L“, das nach diesem Anstieg ein etwa doppelt so hohes Niveau beibehält, zeigt sich bei „A“ ab August eine kontinuierliche Zunahme der Meldungen bis Analysenende.

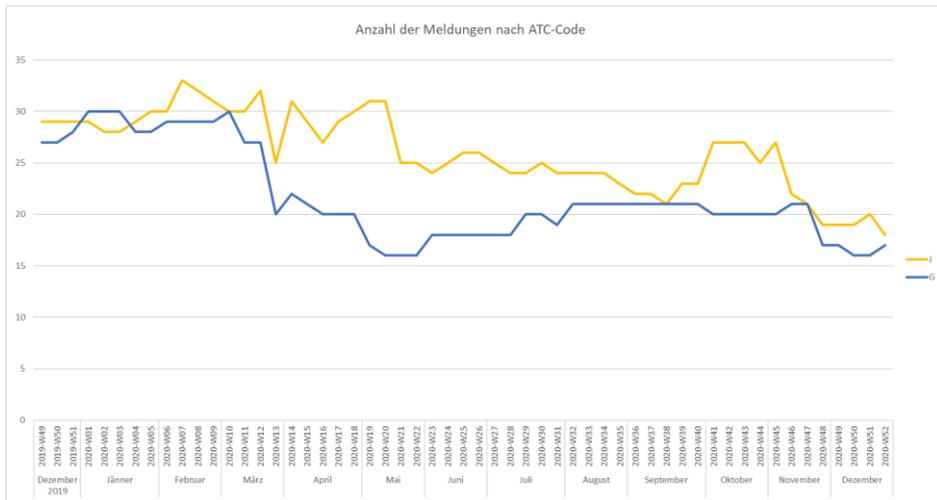


Abbildung 13: Anzahl der Meldungen der ATC-Codes J und G

Für die ATC-Codes „J“ und „G“ weisen die Verläufe keine verbleibenden Anstiege auf. Lediglich rund um September bis November zeigen die Meldungen für „J“ einen Peak. Beide Kurven verlaufen eher flach und mit sinkender Tendenz.

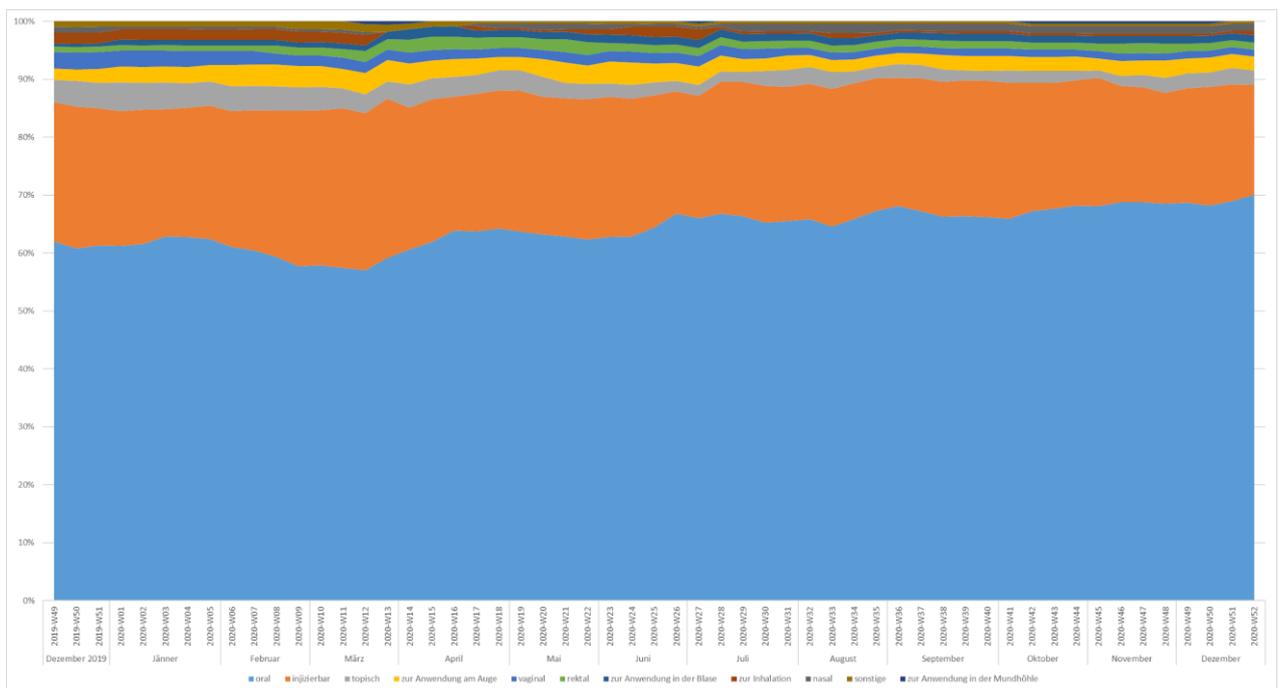


Abbildung 14: Gemeldete Lieferengpässe nach Darreichungsform

In Abbildung 14 werden die prozentuellen Anteile der Darreichungsformen von den „nicht verfügbar“ gemeldeten Lieferengpässen pro Woche (mit Ausnahme der KW 52 von 2019) präsentiert. Der Hauptanteil der Meldungen betraf orale Darreichungsformen, gefolgt von injizierbaren Darreichungsformen.

8 WIRKSTOFFVERUNREINIGUNGEN DURCH NDMA UND LIEFERENGPÄSSE

N-Nitrosodimethylamin (NDMA) ist eine bekannte Kontaminante, die in unserer Umwelt vorkommt und sich in der Umwelt bildet (CHMP 2020). In der Luft entsteht es hauptsächlich durch Verbrennung, im Wasser bildet es sich durch biologische Prozesse und in der Nahrung formt es sich durch Reaktionen von Nitrit und nitrosierbaren Aminen in Fleisch, Fisch und anderen Produkten, wenn diese hohen Temperaturen ausgesetzt werden (CHMP 2020). Basierend auf tierexperimentellen Studien, in denen karzinogene Effekte durch NDMA nachgewiesen wurden, stuft die Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) NDMA als vermutlich karzinogen für den Menschen ein (CHMP 2020).

8.1 Valsartan

Valsartan wird zur Behandlung der Hypertonie (Bluthochdruck) und bei bestimmten Herz- oder Nierenerkrankungen eingesetzt (BASG 2019a). Sein Wirkmechanismus beruht auf der Blockade der Angiotensin-II-Rezeptoren wodurch verhindert wird, dass das Hormon Angiotensin II an den Rezeptoren bindet (BASG 2019a). Die damit vermittelte Gefäßverengung und folglich Blutdrucksteigerung bleibt aus (BASG 2019a).

Nachdem in valsartanhaltigen Arzneimitteln NDMA gefunden wurden, folgten im Juli 2018 europaweite Rückrufe (Pock u. a. 2019). Bei neun von elf Valsartan-Anbietern in Österreich führte dies zur Marktrücknahme aller Chargen (Pock u. a. 2019). Davon sind zu einem Großteil Generika betroffen (Pock u. a. 2019). Die Nachfrage in Österreich konnte erst nach einigen Monaten durch den Originatoranbieter und einen einzelnen slowenischen Generika-Hersteller gedeckt werden (Pock u. a. 2019).

Es ist nun bekannt, dass NDMA durch bestimmte Herstellungsprozesse des Wirkstoffes in valsartanhaltige Produkte gelangt (Yoon u. a. 2021). Davon betroffen sind Sartane mit Tetrazolring (siehe Abbildung 15), da sich bei Syntheseschritten des Tetrazolringes Nitrosamine bilden können (CHMP 2020).

Im Juli 2018 hat das EDQM (Europäisches Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln) mit der Überprüfung der CEP (Certificate of Suitability) Dossiers begonnen (EDQM 2018). Das EDQM hat daraufhin 11 von 125 Sartan-CEPs aufgehoben. Olmesartan und Candesartan-CEPs sind weiterhin gültig und können somit als Alternativmedikation herangezogen werden (CHMP 2020).

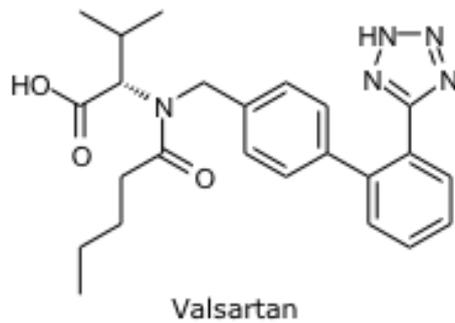


Abbildung 15: Struktur des Wirkstoffes Valsartan (PharmaWiki - Valsartan o. J.)

8.2 Ranitidin

Ranitidin ist ein H₂-Rezeptorantagonist, der durch Blockade der Histaminrezeptoren im Magen die Produktion von Magensäure reduziert (BASG 2019b). Es findet eine breite Anwendung bei der Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen, die durch überschüssige Magensäure verursacht werden, wie zum Beispiel Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) und peptische Ulzera (PUD) (BASG 2019b; Lipy u. a. 1990).

Im September 2020 hat das CHMP (committee for human medicinal products) der EMA seine Empfehlung zur Zurückziehung aller ranitidinhaltiger Arzneimittel aufgrund geringer Mengen von NDMA bestätigt (EMA 2020b). NDMA wurde in einigen ranitidinhaltigen Arzneimitteln gefunden und hatte zur Folge, dass alle CEPs für den Wirkstoff Ranitidinhydrochlorid vom EDQM entzogen wurden (EMA 2020b). Waren zwischenzeitlich für Monate viele Arzneimittel mit dem Wirkstoff Ranitidin nicht mehr verfügbar, weil sie von den nationalen Behörden vorsorglich vom Markt genommen wurden, sind nun, durch die europäische Entscheidung, inzwischen die Zulassungen aller Ranitidin-haltigen Arzneimittel suspendiert. (EMA 2020b).

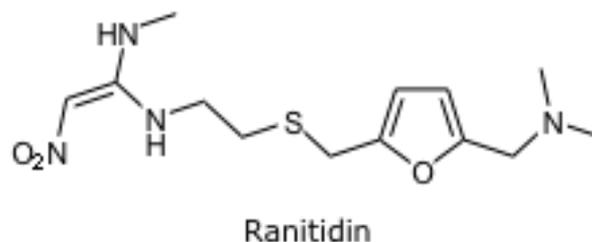


Abbildung 16: Struktur des Wirkstoffes Ranitidin (PharmaWiki - Ranitidin o. J.)

8.3 Certificate of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia

Wirkstoffhersteller haben drei Möglichkeiten, um zu beweisen, dass die Qualität ihrer Substanzen durch die entsprechende Monografie des Europäischen Arzneibuchs ausreichend geprüft wird und mit den regulatorischen Vorgaben übereinstimmt (EDQM 2018). Eine davon ist das sogenannte Certificate of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia, kurz CEP (EDQM 2018). Um ein CEP zu erlangen, stellt der Hersteller einen Antrag beim EDQM und reicht diesen zusammen mit einem Dossier, in dem die Herstellungsprozesse, sowie die Methoden zur Qualitätskontrolle, einschließlich der Prüfung möglicher Verunreinigungen beschrieben werden (EDQM 2018). Nach positiver Bewertung durch die Gutachter, wird ein CEP ausgestellt (EDQM 2018).

Die Kopie kann dann bei einem Zulassungsantrag vorgelegt werden, der den Wirkstoff dieses Herstellers verwendet (EDQM 2018). Das CEP ist nach Ausstellung fünf Jahre gültig (EDQM - Certificate of Suitability o. J.). Danach folgt ein Renewal mit anschließender unbefristeter Gültigkeit (EDQM - Certificate of Suitability o. J.). Zwischenzeitlich können Revisionen stattfinden (EDQM - When is a CEP revised? o. J.).

Die beiden anderen Möglichkeiten sind die Vorlage eines ASMFs (active substance master file) oder eine vollständige Beschreibung im Qualitätsabschnitt des Dossiers (EDQM 2018).

NDMA und auch das ebenfalls in manchen Fällen nachgewiesene, eng verwandte NDEA (N-Nitrosodiethylamin) waren vor Juni 2018 nicht Teil der Verunreinigungen, die bei sartanhaltigen Arzneimitteln kontrolliert wurden und konnten daher in den Routineuntersuchungen nicht aufscheinen (BASG 2019a).

9 RESUMÉ

Lieferengpässe von Arzneimitteln können eine Gefahr für die Gesundheit des Patienten sein (De Weerdts u. a. 2017). Die meisten Lieferengpässe können, dank der Verfügbarkeit generischer Präparate, leicht umgangen werden (De Weerdts u. a. 2017). Solange Generika vorhanden sind, betrachten einige Organisationen Lieferschwierigkeiten sogar nicht als „wirklichen Lieferengpass“ (De Weerdts u. a. 2017). Dennoch sind Generika nur bedingt eine Lösung. Zum einen kann die Lieferschwierigkeit eines Arzneimittels auch zu Lieferschwierigkeiten der verfügbaren Generika führen, weil es zu einem abrupten Anfrageanstieg der Generika kommt (De Weerdts u. a. 2017). Zum anderen gibt es für manche Wirkstoffe nur noch wenige Hersteller, was bei einem Ausfall dieser Hersteller globale Lieferengpässe zur Folge haben kann (Österreichischer Generikaverband 2019). Grund dafür ist der steigende Preisdruck in den europäischen Gesundheitssystemen bei gleichzeitig hohem Kostenaufwand, um die Herstellung nach GMP einzuhalten und damit den europäischen Qualitätskriterien zu entsprechen (Österreichischer Generikaverband 2019). Folglich kommt es zur Abwanderung der Hersteller in kostengünstigere asiatische Länder z.B. China und Indien (Österreichischer Generikaverband 2019). Die hohen Arbeits- und Investitionskosten in Europa erweisen sich als eindeutige Wettbewerbsnachteile (Österreichischer Generikaverband 2019). Darüber hinaus soll über Firmenkonsolidierungen das Produktionsvolumen erhöht und damit die Produktionskosten weiter herabgesenkt werden, mit der Konsequenz einiger weniger verbleibender Hersteller (Österreichischer Generikaverband 2019). Denn wie auch für andere Produkte und Dienstleistungen gibt es auch für Arzneimittel ein wirtschaftliches Interesse, zumal für die Entwicklung, Forschung und Herstellung enorme Summen anfallen. Eine rentable und mit Planungssicherheit verbundene Preisgestaltung ist daher notwendig, um Engpässe zu vermeiden. Zudem würden auch lokale Produktionsstandorte Europas Unabhängigkeit von den asiatischen Produktionsländern stärken und die Kontrolle der Standorte sowie den Eingriff bei drohenden Lieferengpässen erleichtern.

Lieferengpässe sind meist das Resultat mehrerer Einflussfaktoren. Produktionsprobleme werden aber als die häufigste Ursache für Lieferengpässe erachtet (Pauwels u. a. 2014). Musazzi et al. haben in diesem speziellen Fall, wenn die Ursache seitens des Herstellers bedingt ist, im Rahmen eines Risikomanagementsystems einen Entscheidungsbaum zusammengestellt, der je nach Risikoeinstufung Strategien vorschlägt. Für Hersteller werden demzufolge die Erhöhung der Anzahl der Rohstofflieferanten oder der Ausbau der Lager vorgeschlagen. Aufgrund ihrer wirtschaftlichen Auswirkungen, etwa durch die Zunahme der Inspektionen und Audits oder durch die Wartung der großen Lager, sind Maßnahmen dieser

Art aber nicht in allen Situationen umsetzbar. Speziell für Hersteller von Niedrigpreisarzneimitteln könnten sie nicht tragbar sein. Die Maßnahmen sollten daher, dem Einfluss des Lieferengpasses auf den Patienten und der wirtschaftlichen Nachhaltigkeit des Herstellers angepasst, vollzogen werden.

Die zugrundeliegenden Ursachen für das Auftreten von Problemen bei der Herstellung sind vielfältig und einige davon sind schwer vorauszusagen (Miljković u. a. 2020). Zu einem weitreichenden Problem werden Schwierigkeiten bei der Produktion vor allem, wenn ein oder wenige Hersteller für etliche MAHs produzieren (Miljković u. a. 2020). Besonders auffällig wurde diese Gegebenheit im Zusammenhang mit dem Auffinden von Nitrosaminen in valsartan- und ranitidinhaltenen Arzneimitteln, dem unerwartete Arzneimittelknappheiten folgten (Miljković u. a. 2020). Ungeachtet der Vorhersagbarkeit der Ursachen müssen Beteiligte des Gesundheitssystems darauf vorbereitet sein und die ausgehenden Risiken abschätzen können (Miljković u. a. 2020). Die Implementierung einer Risikoanalysemethode als Strategie zur Risikominimierung eines Arzneimittelversorgungsengpasses ist in einigen europäischen Staaten im Falle eines auftretenden Mangels rechtlich verankert (Miljković u. a. 2020).

Eine RCA ist eine retrospektive Methode, geeignet bei häufig auftretenden Fehlern, die keine schädliche Auswirkung auf die Gesundheit des Patienten haben (Miljković u. a. 2020). Prospektive Methoden, wie zum Beispiel FMEA und HFMEA, wurden im Gesundheitsbereich zur Handhabung hoher Risiken bisher besser angenommen, weil eine proaktive Fehlersuche medizinischem Fachpersonal erlaubt therapeutische Alternativen vorab zu ermitteln und damit besser bei Auftreten eines Engpasses vorbereitet zu sein (Miljković u. a. 2020). Dadurch können Schäden begrenzt, die Patientensicherheit gesichert und die gesundheitlichen Ergebnisse verbessert werden (Miljković u. a. 2020).

Um jedoch vollen Nutzen aus diesen Methoden zu schöpfen, ist die Festlegung einer einheitlichen Definition fundamental. Eine Risikoabschätzung sowie zwischenstaatliche Vergleiche dieses Phänomens, die zur Beurteilung des Ausmaßes beitragen, sind schwierig, da unterschiedliche Definitionen für einen „Lieferengpass“ existieren (Bogaert u. a. 2015). De Weerd et al. fanden bei ihrer Literaturrecherche 26 Definitionen. Darüber hinaus findet man derzeit zwei voneinander abweichende Varianten, eine betreffend für allgemeine Definitionen eines Lieferengpasses und eine andere für Definitionen zur Meldung eines Lieferengpasses (De Weerd, Simoens, Casteels, u. a. 2015). Ziel sollte daher eine Zusammenlegung beider Definitionen sowie eine Vereinheitlichung sein. Denn eine übereinstimmende Definition mit homogenen Vorgaben zur Meldung eines Lieferengpasses würde, vor allem bei öffentlich

zugänglichen nationalen Datenbanken, den Vergleich ermöglichen und ersichtlich machen, ob ein Lieferengpass bisher von nationaler Relevanz ist oder sich bereits zum internationalen Problem entwickelt hat.

Die Anzahl der gemeldeten, nicht verfügbaren Arzneimittel ist in Österreich mit einem durchschnittlichen Anteil von 1,75 % (2019) und 1,87 % (2020) der zugelassenen Arzneimittel als durchaus beherrschbar einzustufen. Aufgrund der Entwicklungen einzelner Arzneimittelgruppen sind aber dennoch Beobachtungen und Maßnahmen erforderlich. Wie aus Abbildung 8 ersichtlich, ist rund um den erstmaligen Corona-Lockdown in Österreich (Beginn am 16.3.2020, KW 12 bis KW 18) zu beobachten, dass die Meldungen der Nichtlieferbarkeit, inklusive der eingeschränkt verfügbaren Arzneimittel deutlich anstiegen und in KW 20 mit 264 Meldungen nicht verfügbarer Arzneimittel ihren Höhepunkt erreichten. Bereits zuvor gab es einen deutlichen Anstieg der Absatzzahlen in den Apotheken, die durch die erhöhte Nachfrage (sog. Hamsterkäufe) zur Situation beigetragen haben könnten (Baumgartner 2020). Diese Entwicklung kann aber auch mit dem Inkrafttreten der Verordnung über die Sicherstellung der Arzneimittelversorgung am 1. April 2020 zusammenhängen, da dadurch die Zulassungsinhaber nun zur sofortigen Meldung jeder Einschränkung der Vertriebsfähigkeit einer verschreibungspflichtigen Arzneyspezialität im Inland verpflichtet sind. Ein weiterer Anstieg war rund um KW 29 mit einem absoluten Maximalwert der Meldungen während des gesamten Beobachtungszeitraums in KW 36, Anfang September, zu verzeichnen. Etwa um diesen Zeitraum (Juli 2020) meldete Indien, das bereits im April vorsorglich Exportverbote für diverse Fertigprodukte und Wirkstoffe erlassen hatte (Indien schränkt Export von 13 Wirkstoffen ein 2020) eine Million Coronainfizierte, deren Anzahl im September zu sinken begann (Coronavirus: India's Covid-19 cases surge past one million 2020). Rund um den zweiten Lockdown (KW 47-49) waren derartige Anstiege nicht mehr zu beobachten. Es ist eine steigende Meldungsanzahl eingeschränkt verfügbarer Arzneimittel zu sehen, aber sie liegt weit unter den Beobachtungen vom März 2020.

Die Aufteilung der Lieferengpassmeldungen nach ATC-Klasse zeigt, dass der überwiegende Anteil der gemeldeten Lieferengpässe kardiovaskuläre Arzneimittel (ATC-Code „C“) betrifft. Dies könnten noch Folgen des, im Sommer 2018 aufgetretenen, Valsartanskandals sein als Nitrosamine in valsartanhaltigen Arzneimitteln nachgewiesen und daraufhin nahezu alle vom Markt genommen wurden. Wie aus Abbildung 11 ersichtlich erstreckt sich diese Entwicklung noch bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes (Dezember 2020).

Der ATC-Code „N“ ist die nächstfolgende Gruppe der häufig gemeldeten Lieferengpässe. „N“ erfuhr ab April eine Zunahme der Lieferschwierigkeiten, die bis zum Ende des

Analysenzeitraumes auf einem doppelt so hohem Niveau als zu Beginn verblieb. Dieser ATC-Code beinhaltet Allgemeinanästhetika wie Propofol, Opioidanalgetika sowie Schlaf- und Beruhigungsmittel, die auch im Rahmen einer COVID-Therapie Anwendung finden. Der Anstieg dieses ATC-Codes ab April könnte damit korrelieren.

Generell sind die Peaks in April bis Mai, wie sie bei „C“, „N“, „A“, „L“ und „J“ zu beobachten sind, möglicherweise auf Hamsterkäufe oder dem coronavirusbedingten Einbruch der Produktion zurückzuführen. Der Produktionsrückgang könnte auch an den bleibend hohen Zahlen der Lieferengpassmeldungen bei „C“, „N“ und „A“ beteiligt sein. Meldungszunahmen bzw. Peaks im August/September, zu verzeichnen bei „A“ und „C“, sind eventuell die Folge der massiven Infektionszahlen in Indien, das ein wichtiger Wirkstoffhersteller für Europa ist.

Der Meldungsverlauf für „J“ weist einen Peak im April bis Mai sowie September bis November auf, ist aber tendenziell, ebenso wie für „G“ sinkend. ATC-Code „G“ umfasst die Gruppe der Kontrazeptiva, deren Nachfrage aufgrund der verpflichteten sozialen Distanz herabgesetzt gewesen sein könnte. „J“ inkludiert unter anderem Antibiotika, deren Bedarf, vermutlich wegen reduzierter Ansteckung und Übertragung durch das Ausbleiben sozialer Kontakte und Homeoffice, ebenso wie durch die Hygienemaßnahmen und die Verwendung der Masken, deutlich geringer ausgefallen sein könnte.

Der Peak in April bis Mai und September bis November im Kurvenverlauf des ATC-Codes „J“, also rund um die erste und zweite COVID-Welle könnte mit einer erhöhten Erfordernis im Hospitalbereich zusammenhängen, weil Antibiotika dort zur Verhinderung bakterieller Co-Infektionen eingesetzt werden (Gross 2021). Der Anstieg rund ab September könnte aber auch saisonbedingt an der Zunahme anderer Infektionen liegen, weil durch die Sommerpause die Bereitschaft zur Maßnahmeneinhaltung gesunken ist.

Bei Betrachtung der Lieferengpässe betreffend ihre Darreichungsform ist auffällig, dass es hauptsächlich bei oralen Darreichungsformen zu einem Mangel kam. Dies liegt eventuell daran, dass Valsartan, das aufgrund des Vorhandenseins von Nitrosaminen vom Markt zurückgezogen wurde und zeitweise für bis zu fünfzehn Prozent aller gelisteten nicht verfügbaren Arzneimittel in Österreich verantwortlich war, und dessen Äquivalente zur Behandlung von Bluthochdruck, großteils oral verabreicht werden. Auch in ranitidinhaltigen Arzneimitteln wurden Nitrosamine gefunden, die ebenfalls häufig oral gegeben werden. Als nächste Kategorie waren besonders auch injizierbare Arzneimittel oft nicht verfügbar. Dafür verantwortlich könnten zum Teil die aufwändige Herstellung und die hohen Qualitätsansprüche bei derartigen Darreichungsformen sein.

Gemeldete Arzneimittel waren wenige Wochen bis mehrere Monate nicht verfügbar, was vor allem im Bereich der Onkologika und Antiinfektiva dramatisch ist, da hier Therapien nur bedingt hinausgezögert werden oder Patienten alternativ behandelt werden können. Problematisch ist ein Lieferengpass bei Onkologika auch deshalb, weil es hier meist nur wenige Generika gibt und der Wechsel auf eine Alternative aufgrund der engen therapeutischen Breite innerhalb dieser Substanzklassen vorsichtig und mit engmaschiger, klinischer Beobachtung erfolgen muss, das wiederum einen erhöhten administrativen Aufwand und Mehrkosten bedeutet. Lieferengpässe in diesem Bereich sind daher sehr heikel und sollten möglichst zeitnah gemeldet werden, damit darauf optimal reagiert werden kann.

Lieferengpässe treffen Patienten aber nicht in jedem Fall direkt. Wie aus Abbildung 6 (Arzneimittelversorgungsstruktur) ersichtlich, ist ein Lieferengpass auf Ebene des Pharmaunternehmens nicht unmittelbar für den Patienten spürbar, weil Depots des Pharmagroßhandels und der Apotheken noch dazwischenliegen. Dennoch ist eine frühzeitige Meldung seitens des MAHs notwendig, um geeignete Maßnahmen treffen und negative Auswirkungen gering halten zu können. Zulassungsinhaber sind deshalb über gesetzliche Regelungen dazu verpflichtet, eine fortdauernde Versorgung zu gewährleisten bzw. Einschränkungen der Lieferfähigkeit umgehend zu melden.

10 ZUSAMMENFASSUNG

Arzneimittellieferengpässe sind kein neues, aber ein komplexes, mittlerweile globales Problem. Die Entwicklungen am Arzneimittelmarkt und weltgesundheitliche Faktoren haben die Lage jedoch verschärft. Vorfälle wie etwa der „Valsartanskandal“ und die aktuelle Coronaviruspandemie hatten zur Konsequenz, dass ganze Arzneimittelproduktgruppen nicht oder teilweise nicht lieferbar waren. Daran beteiligt ist der Trend zur Fusionierung von Pharmaunternehmen und Herstellern zu einigen wenigen großen, globalen Konzernen ebenso wie deren Abwanderung aus Europa in den asiatischen Raum.

Das Auftreten eines Lieferengpasses kann einen oder mehrere Gründe haben, die von Schwierigkeiten bei der Herstellung über Lieferkettenschwächen bis hin zu kommerziellem Interesse reichen. Ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache sind Lieferengpässe von Arzneimitteln eine Gefahr für die Gesundheit der Patienten. Die Risiken, die von Arzneimittelengpässen ausgehen, reichen von dem Grundrisiko, die Patienten nicht mit Arzneimitteln versorgen zu können bis hin zur Versorgung mit inadäquater Ersatzmedikation. Zudem könnte die Alternativmedikation weniger effektiv wirken oder eine erhöhte Neben- bzw. Wechselwirkungsrate besitzen. Als Folge könnten eine Hospitalisierung bzw. eine längere Hospitalisierung erforderlich werden.

Es müssen daher Maßnahmen ergriffen werden, um das Problem in den Griff zu bekommen. Sie reichen vom Reporting über Risikomanagementsysteme bis hin zu gesetzlichen Schritten. Ebenso sollten prophylaktische Maßnahmen wie etwa nachhaltige Erstattungspreise, oder die Schaffung von Anreizen, die die Arzneimittelproduktion in Europa halten beziehungsweise wieder nach Europa bringen, zur Verhinderung von Engpässen angedacht werden. Auch Generika könnten eine Abhilfe schaffen. Solange Generika vorhanden sind, betrachten einige Organisationen Lieferschwierigkeiten sogar nicht als „wirklichen Lieferengpass“.

Die Untersuchung der Anzahl gemeldeter Lieferengpässe in Österreich zeigte einen Anteil von unter 2 % der Gesamtzulassungen. Bei Betrachtung der Meldungen hinsichtlich des ATC-Codes fiel auf, dass kardiovaskuläre Arzneimittel mit ATC-Code „C“ den größten Teil der Meldungen einnahmen. Diesem folgten die ATC-Codes „N“, „A“, „J“, „G“ und „L“. Mit Ausnahme von „G“ sind in den Kurvenverläufen rund um den ersten Lockdown in Österreich Peaks zu sehen.

Für die Erstellung der Masterthese wurde die Methode der Literaturrecherche herangezogen. Außerdem wurde wöchentlich eine Liste der öffentlich zugänglichen Vertriebsbeschränkungen („Liste der Meldungen zu Vertriebsbeschränkungen von Arzneyspezialitäten“) von der Homepage des BASG gezogen und die gesammelten Meldungen nach Anzahl, ATC-Code und Darreichungsform evaluiert.

10.1 Abstract

Medicine shortages are neither recent nor unknown, but meanwhile a complex problem with global relevance. The problem worsened due to developments in the pharmaceutical market and worldwide health issues. The scandal around Valsartan or the current SARS-CoV-2 pandemic caused partial, but also absolute supply problems for entire medicine categories. Involved in this is the ongoing consolidation of pharmaceutical manufacturers to a few big and global companies as well as their decisions to move manufacturing plants from Europe to Asian region.

Medicine shortages can occur due to one or multiple reasons ranging from production problems or supply chain weaknesses to commercial interests. Despite the underlying reasons, medicine shortages are a health hazard, including the basic risk of supply failure up to inadequate substitution. Moreover, alternative treatments could result in being less effective or associated with additional or stronger side effects. Consequently, hospitalization or extension of hospitalization may be necessary.

Therefore, measures need to be taken to mitigate the risks of emerging shortages. Possible actions involve reporting, risk management systems as well as legislative measures. Likewise, prophylactic procedures such as sustainable pricing or creation of incentives for keeping medicine manufacturers in Europe or luring them back should be considered. Generic medicines could also provide a remedy, as for some organizations a medicine shortage is not recognized as “real supply shortage” if generics are available.

The investigation of the reported supply shortages in Austria showed that less than 2 % of the total authorizations were affected. Analysis of the ATC-code proportions revealed that most of the reports concerned cardiovascular medicines that is ATC-code “C” followed by ATC-codes “N”, “A”, “J”, “G” and “L”. Except for “G” all curves had a peak around the first lockdown in Austria.

The preparation of this master thesis is based on literature research and evaluation of the weekly gathered data from the publicly available list „Liste der Meldungen zu Vertriebsbeschränkungen von Arzneispezialitäten“ from the BASG homepage including their quantity, ATC-code and dosage form.

11 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AMBO	Arzneimittelbetriebsordnung
AMG	Arzneimittelgesetz
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
BMSGPK	Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines
GÖG	Gesundheit Österreich GmbH
IARC	International Agency for Research on Cancer
ÖGK	Österreichische Gesundheitskasse
PHAGO	Verband der österreichischen Arzneimittelvollgrosshändler
PHARMIG	Verband der pharmazeutischen Industrie Österreichs
WHO	World Health Organisation
WHOCC	WHO Collaborating Centre
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK

12 QUELLENVERZEICHNIS

12.1 Literaturverzeichnis

§ 1 (1), Verordnung über die Sicherstellung der Arzneimittelversorgung,
<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20010928>.

§ 1 (4), Verordnung über die Sicherstellung der Arzneimittelversorgung,
<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20010928>.

§ 1 (19) AMG, Arzneimittelgesetz,
<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441&FassungVom=2021-02-20>.

§ 1 (20) AMG, Arzneimittelgesetz,
<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441&FassungVom=2021-02-20>.

§ 2 (3) AMG, Arzneimittelgesetz,
<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441&FassungVom=2021-02-20>.

§ 2 (13a) AMG, Arzneimittelgesetz,
<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441&FassungVom=2021-02-20>.

§ 5 (1), Verordnung über die Sicherstellung der Arzneimittelversorgung,
<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20010928>.

§ 7b (1) AMG, Arzneimittelgesetz,
<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441>.

§ 8 (1) Z 2 AMG, Arzneimittelgesetz,
<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441&FassungVom=2021-02-20>.

§ 8a AMG, Arzneimittelgesetz,
<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441&FassungVom=2021-02-20>.

§ 10 (1) AMG, Arzneimittelgesetz,
<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441&FassungVom=2021-02-20>.

§ 11 AMG 1983, Arzneimittelgesetz,
<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441&FassungVom=2021-02-20>.

§ 11a AMG, Arzneimittelgesetz,
<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441&FassungVom=2021-02-20>.

§ 12 AMG, Arzneimittelgesetz,
<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441&FassungVom=2021-02-20>.

§ 21 (1) AMG, Arzneimittelgesetz,
<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441&FassungVom=2021-02-20>.

§ 21 (2) AMG, Arzneimittelgesetz,
<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441&FassungVom=2021-02-20>.

§ 22 (1) AMG, Arzneimittelgesetz,
<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441&FassungVom=2021-02-20>.

§ 22 (1) Patentgesetz 1970,
<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10002181>.

§ 57a (1) AMG, Arzneimittelgesetz,
<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441&FassungVom=2021-02-20>.

§ 351c (10) ASVG, Allgemeines Sozialversicherungsgesetz,
<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10008147>.

§ 351c (9a) ASVG 1955, Allgemeines Sozialversicherungsgesetz,
<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10008147>.

2003/94/EC, Europäische Kommission, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0094&qid=1620160864330&from=DE>.

Acosta, A u. a. 2019, „Medicine Shortages: Gaps Between Countries and Global Perspectives“, *Frontiers in Pharmacology*, vol. 10.

AMBO 2009, Arzneimittelbetriebsordnung,
<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20005989>.

BASG 2019a, „Valsartan / Sartan-haltige Arzneimittel: Pharmazeutische Unternehmen sollen Herstellungsverfahren überprüfen, um Auftreten nitrosaminhaltiger Verunreinigungen zu vermeiden“, abgerufen am 27. Februar 2021,
<https://www.basg.gv.at/marktbeobachtung/amtliche-nachrichten/detail/valsartan-sartan-haltige-arzneimittel-pharmazeutische-unternehmen-sollen-herstellungsverfahren-ueberpruefen-um-auftreten-nitrosaminhaltiger-verunreinigungen-zu-vermeiden>.

BASG 2019b, „Überprüfung von Ranitidin-haltigen Arzneimitteln aufgrund möglicher Verunreinigung mit NDMA“, abgerufen am 26. Februar 2021,
<https://www.basg.gv.at/marktbeobachtung/amtliche-nachrichten/detail/ueberpruefung-von-ranitidin-haltigen-arzneimitteln-aufgrund-moeglicher-verunreinigung-mit-ndma>.

BASG 2020a, „Klinische Studien“, abgerufen am 8. März 2021,
<https://www.basg.gv.at/konsumentinnen/klinische-studien>.

BASG 2020b, „Positionspapier Vertriebseinschränkungen“, Version 1.0, Stand 02.10.2020, abgerufen am 8. März 2021, <https://www.basg.gv.at/marktbeobachtung/amtliche-nachrichten/detail/positionspapier-vertriebseinschraenkungen>.

BASG 2020c, „FAQ Meldung Vertriebseinschränkung“, abgerufen am 18. April 2021, https://www.basg.gv.at/fuer-unternehmen/online-service/leitfaeden-und-faq/faq-meldung-vertriebseinschraenkung?sword_list%5B0%5D=eingeschraenkt&sword_list%5B1%5D=verfuegbar.

BASG 2021, „Vertriebseinschränkungen“, abgerufen am 16. Jänner 2021, https://www.basg.gv.at/marktbeobachtung/meldewesen/vertriebseinschraenkungen?sword_list%5B0%5D=vertriebseinschraenkungen#c21188.

Baumgartner, S 2020, „Entwicklung des Pharmamarktes in Österreich“, IQVIA, besucht am 12.06.2021, http://www.thehealthcareprof.com/covid-19_update/.

Baumgärtel, C 2013, „Generika in Österreich und ihre Bedeutung für das Gesundheitssystem“, AK Akademikerverlag.

Beck, M, Buckley, J, & O'Reilly, S 2020, „Managing pharmaceutical shortages: an overview and classification of policy responses in Europe and the USA“, *International Review of Administrative Sciences*, vol. 86, no. 4, S. 622–640, <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0020852318815330>.

Bochenek, T u. a. 2018, „Systemic measures and legislative and organizational frameworks aimed at preventing or mitigating drug shortages in 28 European and Western Asian Countries“, *Frontiers in Pharmacology*, vol. 8.

Bogaert, P u. a. 2015, „A qualitative approach to a better understanding of the problems underlying drug shortages, as viewed from Belgian, French and the European Union's perspectives“, *PLoS ONE*, vol. 10, no. 5.

Bongers, F & Carradinha, H 2009, „How to Increase Patient Access to Generic Medicines in European Healthcare Systems“, European Generic Medicines Association.

Budding Regulatory Professionals o. J., abgerufen am 4. Mai 2021, <http://budding-regulatory-professionals.blogspot.com/search?q=how+to+calculate+patent>.

BMSGPK o. J., „Arzneimittelpreise“, abgerufen am 6. März 2021, <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Medizin-und-Gesundheitsberufe/Medizin/Arzneimittel/Arzneimittelpreise.html>.

Chiozza, ML & Ponzetti, C 2009, „FMEA: A model for reducing medical errors“, *Clinica Chimica Acta*, vol. 404, S. 75–78, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2009.03.015>.

CHMP 2020, „Assessment report - Nitrosamine impurities in human medicinal products“, 25.6.2020, https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjwhND465TxAhUICsAKHYEPDX0QFjABegQIHRAD&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Freferral%2Fnitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report_en.pdf&usq=AOvVaw1Lu-ba6upd9qv2H92XnWOC.

„Coronavirus: India's Covid-19 cases surge past one million“ 2020, *BBC News*, 17. Juli 2020, abgerufen am 27. April 2021, <https://www.bbc.com/news/world-asia-india-53440913>.

Dayan, M 2020, „How will Brexit affect the supply of medicines?“, *The BMJ*, vol. 371, S. 1–3.

DiMasi, JA, Grabowski, HG, & Hansen, RW 2016, „Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs“, *Journal of Health Economics*, vol. 47, S. 20–33, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26928437/>.

EDQM - Certificate of Suitability o. J., „Certificate of Suitability: New applications“, abgerufen am 20. März 2021, <https://www.edqm.eu/en/certificate-suitability-new-applications>.

EDQM - When is a CEP revised? o. J., „When is a CEP revised? - EDQM FAQs“, abgerufen am 20. März 2021, <https://faq.edqm.eu/pages/viewpage.action?pageId=1377070>.

EDQM 2018, „Update on EDQM's actions following detection of impurity in valsartan“, 28. August 2018, abgerufen am 27. Februar 2021, <https://www.edqm.eu/sites/default/files/pressrelease-update-on-edqm-actions-following-detection-of-impurity-in-valsartan-august2018.pdf>.

EMA 2012, „Reflection paper on medicinal product supply shortages caused by manufacturing/Good Manufacturing Practice Compliance problems“, 22. November 2012, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/11/WC500135113.pdf.

EMA 2020a, „European authorities working to avoid shortages of medicines due to Brexit – questions and answers“, 3. Februar 2020, https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiyk4KE15XxAhUfBGMBHShsCkYQFjABegQIAxAD&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fother%2FEuropean-authorities-working-avoid-shortages-medicines-due-brexit-questions-answers_en.pdf&usg=AOvVaw0i8hqMwxWYC6rzcXr4ctli.

EMA 2020b, „EMA confirms recommendation to suspend all ranitidine medicines in the EU“, 24. November 2020, https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjup2V2pXxAhUi2uAKHRr3CEgQFjABegQIBRAD&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Freferral%2Franitidine-article-31-referral-ema-confirms-recommendation-suspend-all-ranitidine-medicines-eu_en.pdf&usg=AOvVaw15VFjfqj3m-05hxb4a19vi.

EMA und HMA 2019, „Guidance on detection and notification of shortages of medicinal products for Marketing Authorisation Holders (MAHs) in the Union (EEA)“, 1. Juli 2019, https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-detection-notification-shortages-medicinal-products-marketing-authorisation-holders-mahs_en.pdf.

GÖG 2019, „Wie Arzneimittelpreise gebildet werden“, abgerufen am 6. März 2021, <https://www.gesundheit.gv.at/gesundheitsleistungen/medikamente/arzneimittelpreise>.

Goldsack, JC u. a. 2014, „Impact of shortages of injectable oncology drugs on patient care“, *American Journal of Health-System Pharmacy*, vol. 71, S. 571–578.

Gross, G 2021, „Antibiotika-Einsatz bei Covid-19 - Drohen mehr Resistenzen?“, *Apotheken Umschau*, 24. Februar 2021, abgerufen am 27. April 2021, <https://www.apotheken-umschau.de/krankheiten-symptome/infektionskrankheiten/coronavirus/antibiotika-einsatz-bei-covid-19-drohen-mehr-resistenzen-769945.html>.

Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger 2004, „Verfahrensordnung zur Herausgabe des Erstattungskodex nach § 351g ASVG - VO-EKO“, https://www.ris.bka.gv.at/Dokumente/Avsv/AVSV_2004_0047/AVSV_2004_0047.pdf.

Herba Chemosan Apotheker-AG o. J., „Vollsortierter Arzneimittelgroßhandel“, abgerufen am 20. März 2021, <https://www.herba-chemosan.at/hc->

de/unternehmen/leistungsportfolio/arzneimittelgrosshandel.

„Indien schränkt Export von 13 Wirkstoffen ein“, *arznei-telegramm*, 5. März 2020, abgerufen am 09. Juni 2021, https://www.arznei-telegramm.de/html/2020_03/2003502_01.html.

Iyengar, S u. a. 2016, „Medicine shortages: A commentary on causes and mitigation strategies“, *BMC Medicine*, vol. 14, no. 1, <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-016-0674-7>.

Kanavos, P u. a. 2011, „Arzneimittel in der EU – Unterschiede bei Kosten und Zugänglichkeit“, [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/etudes/join/2011/451481/IPOL-ENVI_ET\(2011\)451481\(SUM01\)_DE.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/etudes/join/2011/451481/IPOL-ENVI_ET(2011)451481(SUM01)_DE.pdf).

Killick, J und Schulz, A 2006, „Parallel Trade in Europe - the Tide is Turning“, *Brussels Legal*, abgerufen am 21. Februar 2021, https://www.brusselslegal.com/article/display/2556/Parallel_Trade_in_Europe_the_Tide_is_Turning.

Lipsy, RJ, Fennerty, B, & Fagan, TC 1990, „Clinical Review of Histamine2 Receptor Antagonists“, *Archives of Internal Medicine*, vol. 150, no. 4, S. 745–751.

Melck, B 2012, „Parallel Exports Lead to Drug Shortage Problems in the Heart of Europe“, IHS Markit, abgerufen am 3. Mai 2021, <https://ihsmarkit.com/research-analysis/parallel-exports-lead-to-drug-shortage-problems-in-the-heart-of-europe.html>.

Miljković, N u. a. 2020, „Prospective Risk Assessment of Medicine Shortages in Europe and Israel: Findings and Implications“, *Frontiers in Pharmacology*, vol. 11.

Musazzi, UM, Di Giorgio, D, & Minghetti, P 2020, „New regulatory strategies to manage medicines shortages in Europe“, *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 579.

ÖGK o. J., „Erstattungskodex und Arzneimittelbewilligungsservice (ABS)“, abgerufen am 7. März 2021, <https://www.gesundheitskasse.at/cdscontent/?contentid=10007.849156&portal=oegksportal>.

ÖGK Salzburg o. J., „Was sind Generika?“, abgerufen am 2. Mai 2021, <https://www.gesundheitskasse.at/cdscontent/?contentid=10007.847941&portal=oegksportal>.

ÖGK Wien o. J., „Anstaltsapotheke“, abgerufen am 20. März 2021, <https://www.gesundheitskasse.at/cdscontent/?contentid=10007.836564&portal=oegkwportal>.

Österreichische Apothekerkammer o. J., „Apotheken in Österreich“, abgerufen am 6. Februar 2021, <https://www.apothekerkammer.at/infothek/zahlen-daten-fakten/apotheken-in-oesterreich>.

Österreichischer Generikaverband 2019, „Brennpunkt Versorgungssicherheit - Ursachen und Lösungsansätze“, <https://generikaverband.at/wp-content/uploads/2019/11/oegvwhitepaperversorgungssicherheit.pdf>.

Pauwels, K u. a. 2014, „Drug shortages in European countries: A trade-off between market attractiveness and cost containment?“, *BMC Health Services Research*, vol. 14, no. 438.

Phago o. J., *PHAGO Homepage*, abgerufen am 6. Februar 2021, <https://www.phago.at/>.

PharmaWiki - Valsartan o. J., *PharmaWiki*, abgerufen am 20. März 2021, <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=valsartan>.

PharmaWiki - Ranitidin o. J., *PharmaWiki*, abgerufen am 20. März 2021, <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=ranitidin>.

Pharmig - Erstattung von Arzneimitteln o. J., *Pharmig*, abgerufen am 6. März 2021, <https://www.pharmig.at/arsneimittel/erstattung-von-arsneimitteln/>.

Pharmig - Pharmastandort Österreich o. J., *Pharmig*, abgerufen am 6. Februar 2021, <https://www.pharmastandort.at/>.

Pharmig 2019, „Daten & Fakten 2019, Arzneimittel und Gesundheitswesen in Österreich“, https://www.dbb.de/fileadmin/pdfs/2019/zdf_2019.pdf.

Pock, M, Stegner, C, & Cypionka, T 2019, „Lieferengpässe bei Arzneimitteln - Ein globales Problem mit nationalen Folgen“, *Health System Watch* 4.

Said, A u. a. 2018, „Drug shortages may compromise patient safety: Results of a survey of the reference pharmacies of the Drug Commission of German Pharmacists“, *Health Policy*, vol. 122, S. 1302–1309.

Shuman, AG, Fox, E, & Unguru, Y 2020, „Preparing for COVID-19-related Drug Shortages“, *Annals of the American Thoracic Society*, vol. 17, no. 8, S. 928–931.

Tschabitscher, D u. a. 2008, „Generika: Qualität, Wirksamkeit, Sicherheit und Austauschbarkeit“, *Wiener Klinische Wochenschrift*, vol. 120, S. 63–69.

Videau, M u. a. 2019, „Drug Shortages in Canada and Selected European Countries: A Cross-Sectional, Institution-Level Comparison“, *Can J Hosp Pharm.*, vol. 72, no. 1, S. 7–15.

Vogler, S u. a. 2008, „PPRI Report“, Gesundheit Österreich GmbH, <https://repository.publisso.de/resource/fri:4927978-1/data>

De Weerd, E, Simoens, S, Casteels, M, u. a. 2015, „Toward a European definition for a drug shortage: A qualitative study“, *Frontiers in Pharmacology*, vol. 6, no. 253.

De Weerd, E, Simoens, S, Hombroeckx, L, u. a. 2015, „Causes of drug shortages in the legal pharmaceutical framework“, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 71, no. 2, S. 251–258.

De Weerd, E u. a. 2017, „Clinical, Economic and Policy Implications of Drug Shortages in the European Union“, *Applied Health Economics and Health Policy*, vol. 15, no. 4, S. 441–445.

WHO 2016a, „Meeting Report: Technical Definitions of Shortages and Stockouts of Medicines and Vaccines“, 5. Oktober 2016, https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiF94O6iZjxAhWJhVwKHc7CAwAQFjABegQIAxAD&url=https%3A%2F%2Fwww.who.int%2Fmedicines%2FAreas%2FAccess%2FMeeting_report_October_Shortages.pdf&usg=AOvVaw1MoWYsdzn8hFFUr9sMwE8W.

WHO 2016b, „Medicine shortages - Global approaches to addressing shortages of essential medicines in health systems“, *WHO Drug Information*, vol. 30, no. 2, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331028>

WHO 2021, „Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification“, abgerufen am 17. April

2021, <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>.

WHOcc 2018, „Structure and principles“, abgerufen am 17. April 2021, https://www.whooc.no/atc/structure_and_principles/.

WIdO 2021, „Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen“, Fassung 2021, <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arsneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2021.pdf>.

Wollny, B 2020, „Marktanteil von Generika in Österreich von 2009 bis 2018“, abgerufen am 12. März 2021, <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/863509/umfrage/marktanteil-von-generika-in-oesterreich/>.

Yoon, HJ u. a. 2021, „Risk of Cancer Following the Use of N-Nitrosodimethylamine (NDMA) Contaminated Ranitidine Products: A Nationwide Cohort Study in South Korea“, *Journal of Clinical Medicine*, vol. 10, no. 153.

12.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklungsphasen und Entwicklungsdauer eines Arzneimittels (BASG 2020a)

Abbildung 2: Exemplarische SPC-Gültigkeitsdauer von 3 Jahren, wenn die Zulassung 8 Jahre nach Patentbeginn erlangt wurde. Eigene Darstellung nach Budding (Budding Regulatory Professionals o. J.)

Abbildung 3: Darstellung der Arzneimittelpreisbildung. Eigene Darstellung nach Pharmig (Pharmig 2019).

Abbildung 4: Boxensystem des Erstattungskodex in Anlehnung an Pharmig (Pharmig – Erstattung von Arzneimitteln o. J.)

Abbildung 5: Preisreduktion von Generika zur Aufnahme in den Erstattungskodex (Pharmig 2019). Der Hinweis der vorgeschriebenen Preisreduktion für das erste Generikum wurde von mir an diese Stelle verschoben. * ASVG Novelle aus BGBl Nr. I, 49/2017 § 351c (10) ASVGo. J. per 01.04.2017, befristet bis 31.12.2021

Abbildung 6: Schematische Darstellung der Arzneimittelversorgungsstruktur in Österreich, eigene Darstellung nach Pharmig (Pharmig 2019)

Abbildung 7: Rezeptpflichtstatus der zugelassenen und registrierten Humanarzneimittel. RP = rezeptpflichtig; RPF = rezeptfrei

Abbildung 8: Anzahl der gemeldeten Lieferengpässe von Dezember 2019 bis Dezember 2020.

Abbildung 9: Übersicht der 14 ATC-Hauptgruppen, 1. Ebene (WIdO 2021)

Abbildung 10: Gemeldete Lieferengpässe nach ATC-Code

Abbildung 11: Anzahl der Meldungen der ATC-Codes C und N

Abbildung 12: Anzahl der Meldungen der ATC-Codes A und L

Abbildung 13: Anzahl der Meldungen der ATC-Codes J und G

Abbildung 14: Gemeldete Lieferengpässe nach Darreichungsform

Abbildung 15: Struktur des Wirkstoffes Valsartan (PharmaWiki – Valsartan o. J.)

Abbildung 16: Struktur des Wirkstoffes Ranitidin (PharmaWiki - Ranitidin o. J.)

12.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gesamtzahl der Zulassungen im Jahr 2019 und deren Aufteilung in die jeweiligen Arzneimittelkategorien.

Tabelle 2: Gesamtzahl der Registrierungen im Jahr 2019 und deren Aufteilung in die jeweiligen Arzneimittelkategorien.

Tabelle 3: Gesamtzahl der Zulassungen im Jahr 2020 und deren Aufteilung in die jeweiligen Arzneimittelkategorien.

Tabelle 4: Gesamtzahl der Registrierungen im Jahr 2020 und deren Aufteilung in die jeweiligen Arzneimittelkategorien.