

Rapport



# Geneesmiddeltekorten



Instituut voor  
Verantwoord Medicijngebruik



## Colofon

### *Auteur*

dr. J. de Metz

M. Dirven

drs. H. de Vos Burchart

Wij danken de meelezers voor hun commentaar.

december 2012

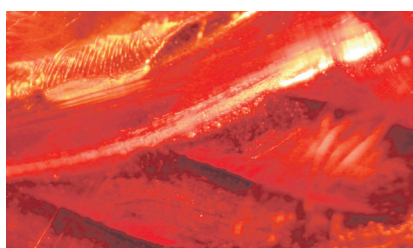
Het onderzoek naar het voorkomen en de oorzaken van geneesmiddeltekorten is uitgevoerd in opdracht van het ministerie van VWS. Het onderzoek maakt deel uit van het onderzoek Borging van de continuïteit van de geneesmiddelenvoorziening.

Wij hebben de grootst mogelijke zorg besteed aan deze uitgave. Aan de inhoud hiervan kunnen echter geen rechten worden ontleend. Het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik is niet aansprakelijk voor directe of indirecte schade die het gevolg is van het gebruik van de informatie die door middel van deze uitgave is verkregen. Niets uit deze uitgave mag worden gebruikt zonder vooraf verkregen toestemming.

Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik  
Postbus 3089, 3502 GB Utrecht  
Churchillaan 11, 3527 GV Utrecht  
tel 0888 800 400 fax 030 296 29 12  
info@medicijngebruik.nl www.medicijngebruik.nl



Instituut voor  
Verantwoord Medicijngebruik



	<b>Geneesmiddeltekorten</b>
4	<b>Leeswijzer</b>
5	<b>Managementsamenvatting</b>
10	<b>Aanbevelingen</b>
13	<b>1. Inleiding</b>
15	<b>2. Definitie geneesmiddeltekort en typen tekorten</b>
17	<b>3. Gevolgen van geneesmiddeltekorten</b>
19	<b>4. Het vóórkomen van geneesmiddeltekorten</b>
19	4.1 Ervaringen met geneesmiddeltekorten in Nederland
20	4.2 Ervaringen met geneesmiddeltekorten in andere Europese landen
21	4.3 Ervaringen met geneesmiddeltekorten in de VS
22	4.4 Conclusies
23	<b>5. Oorzaken van geneesmiddeltekorten</b>
24	5.1 De farmaceutische bedrijfskolom in relatie tot geneesmiddeltekorten
26	5.2 Regelgeving: toelating tot de markt en inspectie
29	5.3 Prijsregulering
32	5.4 Conclusies
34	<b>6. Situatie in Nederland</b>
34	6.1 Inleiding
34	6.2 Beleids- en systeemfactoren: wet- en regelgeving
37	6.3 Economische factoren: de farmaceutische bedrijfskolom
40	6.4 Conclusies
41	<b>7. Mogelijkheden voor de aanpak van geneesmiddeltekorten</b>
42	7.1 Regelgeving en regulering - mogelijkheden binnen bestaande wetgeving
44	7.2 Regelgeving en regulering - te ontwikkelen maatregelen
48	7.3 Samenwerking
48	7.4 Informatievoorziening
50	7.5 Mogelijkheden in het economische verkeer
51	<b>Literatuur</b>
	<b>Bijlagen</b>
53	1 Analyse door Farmanco van data meldingen geneesmiddeltekorten in Nederland 2004-2011
54	2 Wettelijk kader
55	3 Lijst van geïnterviewden
57	4 Afkortingen

# Leeswijzer

Het rapport is gebaseerd op een literatuuronderzoek en interviews met stakeholders. De meningen en opmerkingen van de geïnterviewden staan in een kader in de tekst.

Het rapport begint met een managementsamenvatting. Daarin wordt de inhoud van het rapport en de daaruit volgende conclusies van het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM) weergegeven. De daarop volgende paragraaf Aanbevelingen bevat de opties voor de aanpak en het voorkómen van geneesmiddeltekorten die het IVM realiseerbaar acht.

Hoofdstuk 1 beschrijft de plaats van dit rapport in de activiteiten die het Ministerie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport onderneemt op het gebied van geneesmiddeltekorten. De deelelementen die in het rapport aan de orde, worden genoemd. Aangegeven wordt hoe het onderzoek is uitgevoerd.

Hoofdstuk 2 presenteert de werkdefinitie van geneesmiddeltekorten en de aanvullingen daarop van gesprekspartners. Gekeken wordt naar definities zoals deze in de VS worden gehanteerd. Het hoofdstuk gaat in op de bruikbaarheid van de werkdefinitie in relatie tot gezondheidsproblemen. Ten slotte wordt een indeling van typen geneesmiddeltekorten gegeven.

Hoofdstuk 3 geeft een overzicht van de uitkomsten van onderzoeken naar de gevolgen van geneesmiddeltekorten in nationale en internationale literatuur.

Hoofdstuk 4 gaat in op de specifieke ervaringen met geneesmiddeltekorten in Nederland, een aantal Europese landen en de VS.

In hoofdstuk 5 worden de oorzaken van geneesmiddeltekorten beschreven aan de hand van een model dat onderscheid maakt tussen oorzaken in de farmaceutische bedrijfskolom en oorzaken die samenhangen met regelgeving en regulering betreffende kwaliteit en prijzen.

Hoofdstuk 6 beschrijft de situatie in Nederland, gebruik makend van zowel het in hoofdstuk 5 gepresenteerde model als van de tijdens interviews opgedane informatie. In de conclusies bij dit hoofdstuk worden de voor Nederland belangrijkste factoren bij het ontstaan van geneesmiddeltekorten opgesomd.

Hoofdstuk 7 ten slotte geeft een aantal mogelijkheden om geneesmiddeltekorten aan te pakken en/of te voorkomen. Het betreft zowel oplossingen die genoemd worden in de literatuur als oplossingen die ter sprake zijn gekomen in de interviews.



# Managementsamenvatting

Dit rapport beschrijft de bevindingen van het onderzoek naar het voorkomen en de oorzaken van geneesmiddeltekorten dat het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM) heeft uitgevoerd in opdracht van het ministerie van VWS. Het onderzoek maakt deel uit van het onderzoek Borging van de continuïteit van de geneesmiddelenvoorziening van het ministerie. Dit onderzoek is mede geïnitieerd naar aanleiding van de motie van kamerlid Wiegman van Meppelen Scheppink (29 477, nr. 156) waarin de regering wordt gevraagd te onderzoeken of door parallelhandel in geneesmiddelen een tekort op de Nederlandse markt zou kunnen ontstaan. De minister gaf in haar reactie op deze motie aan dat zij onderzoek ging initiëren naar de borging van de continuïteit in de geneesmiddelenvoorziening. Dit onderzoek dient de volgende elementen te omvatten:

- ▶ analyse van hoe de continuïteit van de geneesmiddelenvoorziening is gewaarborgd
- ▶ inventarisatie van oorzaken van (dreigende) tekorten, problemen en risico's welke zijn verbonden aan de huidige organisatie van de geneesmiddelenvoorziening (qua continuïteit en levering)
- ▶ inventarisatie van juridische en praktische mogelijkheden in Nederland en internationaal om tekorten tegen te gaan of te voorkomen en het in beeld brengen van de verantwoordelijkheden van betrokken partijen

Het rapport van het IVM is gebaseerd op een literatuurstudie en interviews met relevante partijen in Nederland. Het rapport beschrijft het voorkomen en de oorzaken van geneesmiddeltekorten en doet aanbevelingen voor de aanpak van geneesmiddeltekorten (Hoofdstuk 1).

Een werkdefinitie van een geneesmiddeltekort is het (tijdelijk) niet of onvoldoende beschikbaar zijn van een bepaald geregistreerd geneesmiddel. Hierbij valt op te merken dat een (tijdelijk) tekort niet altijd problematisch hoeft te zijn. Een tekort wordt echter een probleem, wanneer er geen alternatief op de markt is of het tekort leidt tot ernstige gezondheidsschade (Hoofdstuk 2). Er is relatief weinig bekend of er gezondheidsschade ontstaat als gevolg van geneesmiddeltekorten (Hoofdstuk 3). Het door het RIVM voorgestelde risicomodel, dat in een parallel traject is ontwikkeld, kan daar in de toekomst mogelijk meer inzicht in geven.

Wel is het duidelijk dat er in Nederland veel geneesmiddeltekorten voorkomen, zoals onder meer blijkt uit de data die Farmanco, een activiteit van de KNMP, verzamelt (Hoofdstuk 4). Dit betrof in 2010 174 geneesmiddelen die niet leverbaar waren en dit steeg in 2011 naar 242. Het oplossen van deze tekorten, zodat de behandeling van de patiënt zo min mogelijk problemen ondervindt, zorgt voor extra werkbelasting voor de apothekers. Bovendien geeft dit aanzienlijke kosten vanwege de inzet van personele capaciteit hiervoor. Volgens schatting 60 tot 70 miljoen euro op jaarbasis in openbare en ziekenhuis farmacie.

Het zich voordoen van geneesmiddeltekorten is overigens een internationaal fenomeen dat al jaren bestaat, maar de laatste jaren lijkt toe te nemen (Hoofdstuk 3).

Oorzaken van geneesmiddeltekorten zijn multifactorieel. Het is daardoor vaak moeilijk inzicht te krijgen welke factoren het belangrijkste zijn voor het ontstaan van een tekort. Het betreft onder meer factoren van productie-technische aard en economische aard (bijvoorbeeld assortiment beslissingen en fusies). Ook wetgeving en regulering op gebied van kwaliteit en prijzen, en kwaliteitstoezicht (GMP-eisen) spelen vaak een rol.

In dit rapport wordt een model gehanteerd dat oorzaken bestudeert op het niveau van de farmaceutische bedrijfskolom (van fabrikant tot apotheker), op het niveau van registratie van geneesmiddelen en het kwaliteitstoezicht, prijsregulering en vergoedingsstelsel. De literatuur laat een wisselwerking zien tussen de farmaceutische bedrijfskolom en de regelgeving (regulering kwaliteit en regulering prijzen). De afgenomen interviews bevestigen het model.

Tekorten in de bedrijfskolom kunnen worden verklaard door problemen met de productie van geneesmiddelen en economische beslissingen door het management. Het blijkt dat problemen en beslissingen in de bedrijfskolom, prijs- en kwaliteit regelgeving en regulering elkaar versterken bij het veroorzaken van geneesmiddeltekorten. Indien prijzen te laag worden, worden onvoldoende opbrengsten gegenereerd om te voldoen aan kwaliteitseisen en om te kunnen investeren in het productieproces. Lage prijzen betekent ook dat aanbieders zich terugtrekken uit de markt. Te weinig aanbieders op een markt betekent dat deze markt kwetsbaar wordt voor tekorten als een overgebleven aanbieder productieproblemen heeft (hoofdstuk 5).

Hoe een en ander elkaar beïnvloedt kan duidelijk worden gemaakt met het volgende voorbeeld. Een fabrikant meldt dat hij een productieprobleem heeft. Er zijn deeltjes aangetroffen in een injectievloeistof. Een nadere analyse laat zien dat het machinepark verouderd is, omdat de fabrikant weinig investeringen kan doen vanwege de lage prijzen voor zijn geneesmiddelen vanwege prijsreguleringen er sprake is van toenemende vraag die de machines zwaar belast.

Bij problemen van productietechnische aard betreft het zowel problemen met de productie van de grondstoffen als het eindproduct. Ook beperkte productiecapaciteit speelt een rol, zeker als de vraag naar een product toeneemt. Hoge benutting van beperkte productiecapaciteit bemoeilijkt het handhaven van het kwaliteitsniveau. Een ontwikkeling die wordt gezien is dat vooral bij werkzame bestanddelen leveranciers er steeds meer sprake is van een oligopolie. De productie van werkzame bestanddelen wordt door een beperkt aantal leveranciers verzorgd en daardoor is deze productie kwetsbaar voor verstoringen, bijvoorbeeld wanneer een van de overgebleven producenten uitvalt. Gevolg van het optreden van dergelijke verstoringen is dat werkzaam bestanddeel- en daardoor geneesmiddeltekorten gaan ontstaan.

Het hoger management wordt gedreven door economische belangen. Dat is begrijpelijk gezien het streven naar continuïteit van de onderneming. Bij het streven naar winstmaximalisatie en continuïteit van de onderneming ontstaat spanning met de algemene, steeds meer gangbare opvatting dat ondernemingen ook een maatschappelijke verantwoordelijkheid hebben. Commerciële belangen in de farmaceutische bedrijfskolom en de regulering ten behoeve van de volksgezondheid kunnen tegengesteld zijn. Afhankelijk van het prevalerend belang kunnen daardoor gemakkelijk geneesmiddeltekorten ontstaan (hoofdstuk 5). Een voorbeeld daarvan is het verminderen van productiefaciliteiten en vervolgens uitval van overgebleven productiecapaciteit.

Vanaf 2010 hebben geneesmiddeltekorten in de VS de publiciteit gehaald. De tekorten in de VS laten de rol zien die kwaliteitstoezicht en prijsregulering kunnen spelen bij het optreden van geneesmiddeltekorten (Hoofdstuk 5). Het beleid van de FDA in deze is een voorbeeld van hoe kwaliteits(over)regulering tot geneesmiddeltekorten kan leiden en een (leer)punt waaraan de EU landen aandacht moeten besteden wil niet hetzelfde gebeuren.

Regulering van kwaliteit betekent verhoging van de kosten. Dit kan tot geneesmiddeltekorten leiden wanneer vanwege prijsregulering de kosten niet kunnen worden doorberekend in de kostprijs. Het gevolg kan zijn dat fabrikanten besluiten geneesmiddelen van de markt terug te trekken. Een belangrijk effect van prijsregulering is dat er concentratie optreedt van aanbieders. Indien een van de overgebleven aanbieders uitvalt, bestaat het risico dat de andere aanbieders de vraag niet kunnen opvangen.

In hoofdstuk 6 wordt de situatie in Nederland besproken aan de hand van de interviews die zijn gehouden met stakeholders. De interviews bevestigen dat ook de oorzaken van geneesmiddeltekorten in Nederland multifactorieel zijn. Bij het benoemen van de oorzaken kwam in de interviews sterk naar voren dat de farmaceutische marktstructuur de laatste tien jaar gewijzigd is en daardoor minder in staat om geneesmiddeltekorten te voorkomen. Door gesprekspartners werd veel aandacht geschonken aan het preferentiebeleid, betere samenwerking door stakeholders bij het aanpakken en voorkómen van geneesmiddeltekorten en uitbreiding van het bestaande informatiesysteem over geneesmiddeltekorten.

De veelheid aan kwaliteitsregulering werkt kostenverhogend en kan leiden tot geneesmiddeltekorten wanneer aanbieders niet aan de kwaliteitseisen willen of kunnen voldoen. In dit kader zijn de geïnterviewden bezorgd over de terughoudendheid van producerende landen om te willen voldoen aan richtlijn 2011/62/EU die zich erop richt dat vervalste geneesmiddelen niet op de markt komen en per 1 juli 2013 ingaat. Dit kan ertoe leiden dat de export van werkzame bestanddelen stagneert met als gevolg tekorten in importerende landen.

Het preferentiebeleid werkt volgens het merendeel van de geïnterviewden versturend op het marktevenwicht en leidt daardoor tot tekorten, omdat door de lage prijzen aanbieders de markt gaan verlaten en omdat het preferentiesysteem de productieplanning moeilijk maakt.

Met betrekking tot kwaliteitsregulering werd nog wel eens gerefereerd aan de stapeling van maatregelen die maakt dat snel en effectief handelen bij het oplossen van tekorten bemoeilijkt wordt. Een versoepeling op sommige punten van de kwaliteitsregulering zou dan ook wenselijk zijn.

Om geneesmiddeltekorten effectief te voorkómen is het volgens geïnterviewden noodzakelijk om al in een vroeg stadium bij de ontwikkeling van beleid en regelgeving met de effecten op de beslissingen van producenten rekening te houden. Daarbij moet men zich realiseren dat de producenten geleid worden door economische belangen en in veel mindere mate door maatschappelijke verantwoordelijkheid.

Bij het komen tot oplossingen voor geneesmiddeltekorten speelt mee dat Nederland een relatief kleine markt is voor de farmaceutische industrie en dat de geneesmiddel kwaliteitswetgeving op EU-niveau wordt gemaakt. Dit betekent in veel gevallen dat Nederland voor het realiseren van oplossingen voor geneesmiddeltekorten afhankelijk is van de EU.

Binnen Europees verband onderzoekt de EMA inmiddels welke stappen gezet moeten worden om tekorten op te lossen cq. in de toekomst te voorkomen en heeft ideeën daarover neergelegd in een Reflection Paper on Product Supply and Implementation Plan. In het plan wordt onderscheid gemaakt tussen korte termijn en middellange termijn acties.

Voorbeeld van korte termijn acties, genoemd in het plan, zijn:

- ▶ het realiseren van een catalogus van centraal en niet-centraal geregistreerde geneesmiddelen waaraan een tekort is geweest met als doel analyse van trends en communicatie over tekorten te faciliteren
- ▶ het realiseren van samenwerking met betrekking tot informatie over specifieke tekorten

De middellange termijn acties richten zich op:

- ▶ een risicobaten analyse wanneer het risico op een tekort moet worden afgewogen tegen het potentiële risico van product gebreken
- ▶ bevorderen van een beter en pro-actief risicomangement door handelsvergunninghouders door het opnemen van een onderdeel risico-analyse van het productieproces in het registratiedossier
- ▶ onderzoeken van methoden bruikbaar om de impact van tekorten te meten op patiëntniveau

In hoofdstuk 7 komt een groot aantal mogelijkheden aan bod waarmee het optreden en/of de effecten van geneesmiddeltekorten kunnen worden tegengegaan of aangepakt. Het betreft oplossingen die genoemd worden in de bestudeerde literatuur, en oplossingen die ter sprake zijn gekomen in de interviews.

Deze zijn niet alle even geschikt om uit te voeren. Naar de eventuele geschiktheid zal nader moeten worden gekeken. Bij de keuze van mogelijkheden moet de aanpak meegenomen die de EMA voor ogen heeft. Bij de oplossingen voor tekorten moet er mee rekening worden gehouden dat de meeste producenten multinationals zijn, de productie plaatsvindt in het buitenland en beslissingen worden genomen op buitenlandse hoofdkantoren. Het zal dan ook moeilijk zijn om op Nederlands en zelfs EU niveau invloed te hebben op productie-investeringen, productiebeslissingen en economische getinte beslissingen van het management.



Dit weerspiegelt zich in de mogelijkheden die in dit hoofdstuk aan bod komen. Geen enkele daarvan richt zich rechtstreeks op het productieproces en het management van de producenten.

Relatief eenvoudig te realiseren op Nederlands niveau zijn maatregelen om de import van geneesmiddelen en collegiale bereidingen te faciliteren, wanneer er geneesmiddeltekorten optreden. Maatregelen zoals het verplicht overdragen van handelsvergunningen of het aanleggen van buffervoorraden zijn moeilijker om te realiseren, omdat deze of aanzienlijke medewerking van producenten vereisen of hoge kosten met zich meebrengen. Voor de korte termijn aanpak komen verbetering van de samenwerking tussen stakeholders (op dit moment zijn patiëntenverenigingen en artsen beperkt betrokken bij het oplossen van tekorten) en het verbeteren van de registratie van tekorten en het opzetten van een database met oplossingen voor tekorten (Farmanco 2.0) in aanmerking, omdat dit relatief eenvoudig te realiseren is. De bestaande informele samenwerking tussen apothekers, CBG en IGZ en KNMP dient te worden uitgebreid met voorschrijvers en patiëntenorganisaties. De samenwerking moet een meer formeel karakter krijgen en er moet worden gekomen tot internationale samenwerking. Aangaande Farmanco 2.0 moet het informatiesysteem onder meer worden uitgebreid met een database met oplossingen voor eerdere tekorten.

Hierdoor kan ervoor worden gezorgd dat het optreden van tekorten zomin mogelijk tot effecten op de behandeling van patiënten leidt en de werkbelasting voor apothekers door tekorten vermindert. Voor meer samenwerking en Farmanco 2.0 bestaat een breed draagvlak bij de geïnterviewden.

Speciale aandacht verdient verder het preferentiebeleid dat door veel geïnterviewden wordt gezien als oorzaak van geneesmiddeltekorten. Volgens gesprekspartners dient het preferentiebeleid zodanig te worden aangepast, dat het minder het markevenwicht verstoort.

In de hierna volgende paragraaf worden de door het IVM opgestelde aanbevelingen voor de aanpak of tegengaan van geneesmiddeltekorten weergegeven.

Met betrekking tot de korte termijn wordt onder meer aanbevolen om stappen te zetten om de samenwerking tussen stakeholders te verbeteren bij het voorkómen van tekorten en de informatievoorziening over tekorten uit te breiden. Het ministerie en de zorgverzekeraars wordt aanbevolen om te kijken naar mogelijkheden om het preferentiebeleid dusdanig in te richten dat dit tot minder tekorten leidt.



# Aanbevelingen

In deze paragraaf staan - in de vorm van aanbevelingen - de door het IVM realiseerbaar geachte mogelijkheden voor de aanpak en het tegengaan van geneesmiddeltekorten. Deze zijn gebaseerd op de opties uit hoofdstuk 7 van dit rapport en gebaseerd op de literatuurstudie en interviews. Niet alle in hoofdstuk 7 genoemde opties zijn opgenomen in Aanbevelingen. De meeste aanbevelingen zijn bestemd voor het ministerie van VWS. Deze zijn verdeeld in aanbevelingen voor de korte termijn, aanbevelingen met betrekking tot aanpassing van wet- en regelgeving en verdere aanbevelingen.

## Voor het ministerie van VWS: voor de korte termijn

### **Inzichtelijk maken van het probleem**

Hoewel het duidelijk is dat geneesmiddeltekorten in Nederland veel voorkomen en het oplossen daarvan veel werk van bijvoorbeeld de apotheken met zich meebrengt, is de omvang van mogelijke schade voor de medicijngebruikers niet inzichtelijk. Een eerste stap zou kunnen zijn om meer inzicht daarin te krijgen voordat overgegaan wordt tot maatregelen om tekorten tegen te gaan. Dan wordt voorkomen dat maatregelen worden ingezet die later niet nodig bleken te zijn, maar wel moeilijk terug te draaien zijn. Ook wordt voorkomen dat oplossingsrichtingen worden ingeslagen die disproportioneel zijn.

### **Samenwerking**

Onderzoek op welke wijze de basis verbreed kan worden van de private en publieke organisaties die zich momenteel in Nederland bezig houden met geneesmiddeltekorten en hoe deze organisaties nog sterker kunnen samenwerken. Stimuleer dat de samenwerking wordt verbreed. Hiermee kan zoveel mogelijk problematiek door geneesmiddeltekorten voorkomen worden. Op dit moment zijn met name de KNMP via Farmanco en in het algemeen de apothekers, het CBG en de IGZ betrokken bij het oplossen en voorkomen van geneesmiddeltekorten. Minimaal moeten hier voorschrijvers en patiëntenorganisaties bij worden betrokken. Ga na of voor deze verbreding aparte financiering nodig is.

### **Informatievoorziening**

Organiseer in het verlengde van versterkte nationale samenwerking, een structuur die registratie van en communicatie over actuele en verwachte geneesmiddeltekorten mogelijk maakt. Breid het door Farmanco gehanteerde registratiesysteem zodanig uit dat geregistreerd kan worden hoe bepaalde tekorten (tijdelijk) zijn opgelost waardoor in volgende gevallen sneller de "procedure" gevolgd kan worden. Geef alle relevante partijen toegang tot deze gegevens. Ga na of hiervoor aparte financiering nodig is. Zoek hierbij aansluiting bij bestaande structuren (Farmanco).

## Voor het ministerie van VWS : wet- en regelgeving

### Beschikbaarheid van geneesmiddelen en ontwikkeling wet- en regelgeving

Regelgeving heeft een belangrijke rol gespeeld om de huidige kwaliteit van de geneesmiddelen te realiseren. Men moet zich wel realiseren dat regelgeving de markt en de marktwerking kan beïnvloeden. Voer daarom in een zo vroeg mogelijk stadium een expliciete risicoafweging uit van de gevolgen van nieuw te ontwikkelen regelgeving op de beschikbaarheid van geneesmiddelen.

Omdat regelgeving op het terrein van de kwaliteit van de geneesmiddelen EU-regelgeving betreft betekent dit dat in de fase van ontwikkeling een actieve houding van Nederland vereist is in het stadium van opstelling en consultatie door de Europese Commissie.

### Aanpassingen in wet- en regelgeving

- ▶ Onderzoek of de bevoegdheden van het CBG en van de IGZ in samenwerking met de registratieautoriteiten uit andere EU lidstaten of EMA kunnen worden vergroot. Denk daarbij onder meer aan de mogelijkheid om aan producenten van geneesmiddelen de verplichting op te leggen om verwachte tekorten minimaal zes maanden van tevoren te melden of aan voorwaarden welke geneesmiddelen men niet van de markt mag halen. Overwogen dient te worden om het CBG of de IGZ de bevoegdheid te geven om dit te monitoren en zo nodig sancties op te leggen. Factor is wel dat de producent vaak niet van tevoren weet of een tekort gaat ontstaan.
- ▶ Geef een meer nadrukkelijker rol van het CBG en de IGZ bij het aspect "hebben van voldoende voorraad van een geneesmiddel door de fabrikant (Geneesmiddelenwet artikel 49, lid 8)" en het toezien hier op. Nu is dit conform de Geneesmiddelenwet de verantwoordelijkheid van de minister. Middels aanpassing van de wet zouden het CBG en de IGZ hierin als partij aangewezen kunnen worden. Deze aanbeveling staat ook in relatie met wat later wordt opgemerkt ten aanzien van het aanhouden van buffervoorraden voor kritische geneesmiddelen.
- ▶ Pas de Geneesmiddelenwet zodanig aan dat collegiale bereiding zonder registratie onder voorwaarden kan worden toegestaan, bijvoorbeeld totdat het geregistreerde geneesmiddel weer beschikbaar is. Men zou ook de IGZ circulaire uit 2007 in de wet kunnen opnemen. In deze circulaire staan de strikte voorwaarden waaronder doorlevering van zelfbereide geneesmiddelen is toegestaan.
- ▶ Onderzoek de mogelijkheden van het inzetten van een dwanglicentie als het op de markt blijven van een 'single source' geneesmiddel essentieel wordt geacht, terwijl de registratiehouder heeft aangegeven het geneesmiddel niet langer te willen produceren en de registratie terug te willen trekken. Dan moet wel een andere fabrikant bereid zijn een betrokken geneesmiddel te produceren. Voor deze fabrikant zal de productie van het betrokken geneesmiddel rendabel moeten zijn of rendabel moeten worden gemaakt. Dwanglicentie is nu al mogelijk. Onderzoek ook de mogelijkheid om in de Geneesmiddelenwet te regelen dat handelsvergunningen verplicht kunnen worden overgedragen (mandatering).

## Voor het ministerie van VWS: verder

### **Inventarisatie Nederlandse en Europese productiecapaciteit**

Onderzoek hoeveel productiefaciliteiten in Europa en Nederland aanwezig zijn om in noodsituaties beter voorbereid te zijn om de productie van kritische geneesmiddelen op gang te krijgen. Ga na of momenteel sprake is van overcapaciteit die niet wordt ingezet, maar wel in noodsituaties kan worden benut. Hierbij valt op te merken dat het merendeel van de grondstoffen buiten de EU wordt geproduceerd. Daarvoor kunnen de Europese productie-faciliteiten niet worden ingezet.

### **Importprocedure**

Formaliseer een te verstrekken vergoeding voor gemaakte transportkosten als een geneesmiddel moet worden geïmporteerd als gevolg van een tekort. Vereenvoudig de procedure die nodig is om een niet in Nederland geregistreerd geneesmiddel te importeren als dit noodzakelijk is als gevolg van een tekort. Dit kan name gelden voor geneesmiddelen die wel in een ander EU-land zijn geregistreerd.

## Voor ministerie en zorgverzekeraars

### **Preferentiebeleid**

Onderzoek hoe het preferentiebeleid dusdanig kan worden ingericht dat er geen geneesmiddeltekorten door gaan optreden. Het preferentiebeleid heeft een belangrijke rol gespeeld bij het realiseren van de verlaging van de geneesmiddelprijzen (realiseren dat de bruto lijstprijzen een netto karakter hebben gekregen). Er zijn echter nu verschillende redenen waarom het preferentiebeleid kan gaan leiden tot tekorten. Als de kostprijs van geneesmiddelen hoger wordt dan de verkoopprijs kan dit leiden tot terugtrekking van aanbieders. Het preferentiebeleid bemoeilijkt ook de planning van de productie door producenten. Een goede planning van de productie vereist dat je afzet te schatten is. Door het preferentiebeleid gaat de afzet fluctueren en daardoor leiden tot geneesmiddeltekorten. Op het ogenblik zijn er signalen dat de geneesmiddelprijzen op een dusdanig laag niveau zijn gekomen dat de groothandel en apotheken financieel in de knel komen. Ook dit kan leiden tot tekorten. Daarmee kan het preferentiebeleid tot geneesmiddeltekorten gaan leiden.

## Voor het ministerie van VWS en farmaceutische industrie

### **Buffervoorraden**

Ga na of het mogelijk is om een lijst van (kritische) geneesmiddelen op te stellen die in ieder geval voorhanden moeten zijn. Uitgangspunt hierbij kan de 'list of essential medicines' van de WHO zijn. Een dergelijke lijst kan als basis dienen om maatregelen te nemen waardoor deze kritische geneesmiddelen altijd verkrijgbaar zijn. Het aanhouden van een hogere voorraad door de fabrikant kan zo'n maatregel zijn. Het aanleggen van een buffervoorraad is een kostbare zaak, zeker als het producten met een korte houdbaarheid betreft. Overwogen moet worden of een (gedeeltelijke) compensatie in de kosten voor dit voorraadbeheer noodzakelijk en mogelijk is.

# 1 Inleiding

Dit rapport beschrijft de bevindingen van het onderzoek naar het voorkomen en de oorzaken van geneesmiddeltekorten dat het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM) heeft uitgevoerd in opdracht van het ministerie van VWS. Het onderzoek maakt deel uit van het onderzoek Borging van de continuïteit van de geneesmiddelenvoorziening van het ministerie van VWS.

Het is mede geïnitieerd naar aanleiding van de motie van kamerlid Wiegman-van Meppelen Scheppink (TK 2011-2012, 29477, nr. 156) waarin de regering wordt gevraagd te onderzoeken of door parallelhandel in geneesmiddelen een geneesmiddeltekort op de Nederlandse markt zou kunnen ontstaan. In haar reactie op deze motie gaat de minister van VWS in op zowel de effecten van parallelhandel als op andere mogelijke oorzaken van (tijdelijke) geneesmiddeltekorten en deelde zij mee tezamen met de IGZ en het CBG nader onderzoek te zullen doen naar de borging van de continuïteit in de beschikbaarheid van geneesmiddelen (TK 2011-2012, 29477, nr. 181). De minister gaf aan dat het onderzoek de volgende elementen diende te omvatten:

- ▶ analyse van hoe de continuïteit van de geneesmiddelenvoorziening is gewaarborgd
- ▶ inventarisatie van oorzaken van (dreigende) tekorten, problemen en risico's welke zijn verbonden aan de huidige organisatie van de geneesmiddelenvoorziening (qua continuïteit en levering)
- ▶ inventarisatie van juridische en praktische mogelijkheden in Nederland en internationaal om tekorten tegen te gaan of te voorkomen en het in beeld brengen van de verantwoordelijkheden van de betrokken partijen.

Geneesmiddeltekorten zijn een probleem dat al jaren voorkomt (zie bijvoorbeeld Charatan, 2001), maar dat de laatste jaren grote belangstelling heeft gekregen vanwege de tekorten in de VS, waar deze zelfs de aandacht hebben gekregen van het Congres en president Obama. Hoewel geneesmiddeltekorten veel voorkomen, is er weinig over bekend in hoeverre dit tot schade leidt voor patiënten. Geneesmiddeltekorten verdienen in ieder geval de aandacht omdat de indruk bestaat dat deze de laatste jaren toenemen (Morrison).

Ook binnen EU-verband heeft het onderwerp geneesmiddeltekorten aandacht gekregen. De EMA onderzoekt welke stappen gezet moeten worden om tekorten op te lossen c.q. in de toekomst te voorkomen en heeft ideeën daarover neergelegd in een Reflection Paper on Product Supply and Implementation Plan.

Het rapport van het IVM is gebaseerd op een literatuurstudie en interviews met relevante partijen in Nederland. In onze analyse wordt veel lering getrokken uit de ervaringen in de VS met geneesmiddeltekorten. De literatuur met betrekking tot Europa biedt relatief weinig aanknopingspunten. Naast de beschrijving van voorkomen en oorzaken van geneesmiddeltekorten, worden aanbevelingen gedaan voor de aanpak daarvan. Deze zijn gebaseerd op zowel de bevindingen in de internationale literatuur als de suggesties die werden gedaan in de vraaggesprekken met de stakeholders. De aanbevelingen zijn zowel gericht op een proactieve als reactieve aanpak. In de conclusies en aanbevelingen komen de bevindingen uit literatuur en interviews bijeen.



## 2 Definitie geneesmiddeltekort en typen tekorten

Een werkdefinitie van een geneesmiddeltekort is het (tijdelijk) niet of onvoldoende beschikbaar zijn van een bepaald geregistreerd geneesmiddel. Hierbij valt op te merken dat een (tijdelijk) tekort niet altijd problematisch hoeft te zijn. Een tekort wordt een probleem, wanneer er geen alternatief op de markt is of het tekort leidt tot ernstige gezondheidsschade. Men kan hierbij denken aan kwetsbare gebruikersgroepen of aan een grote gebruikersgroep wanneer er geen 'makkelijke' mogelijkheden zijn om uit te wijken.

In de interviews werden onder meer de volgende kanttekeningen en aanvullingen bij de definitie van tekorten geplaatst:

- ▶ Voor kwetsbare patiënten kan het moeten wisselen van een geneesmiddel, ook als sprake is van farmaceutische substitutie, lastig zijn. Therapeutische substitutie is onwenselijk bij deze patiënten. Hier gaat het niet over groepen patiënten maar over gevolgen op individueel niveau.
- ▶ Een geneesmiddeltekort hoeft niet te leiden tot problemen voor de volksgezondheid maar kan wel schrijnende en soms gevaarlijke situaties opleveren voor specifieke (kleine) groepen patiënten. Er is dan wel sprake van een volksgezondheidsbelang.
- ▶ Het grootste probleem bij een geneesmiddeltekort is het gebrek aan optimale zorg voor de patiënt. Een apotheker wil elk middel dat een patiënt nodig heeft en dat rationeel is kunnen leveren.

De American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) definieert een geneesmiddeltekort als "een aanbod vraagstuk dat gevolgen heeft voor de wijze waarop een apotheek een geneesmiddel bereidt of aflevert of dat patiëntenzorg beïnvloedt wanneer voorschrijvers een alternatief geneesmiddel moeten gebruiken" (Kaakeh et al).

De geneesmiddeltekorten website van de FDA focust op medisch noodzakelijke geneesmiddelen gedefinieerd als "elk geneesmiddel dat wordt toegepast om een ernstige ziekte of medische conditie te behandelen of te voorkomen waarvoor geen adequaat ander geneesmiddel beschikbaar is volgens de medische staf die dat beoordeelt" (Kaakeh et al).

Het is gemakkelijk om te constateren of er sprake is van een geneesmiddeltekort. Het is veel moeilijker om in te schatten of daardoor ook een gezondheidsprobleem ontstaat. Er is relatief weinig bekend of er gezondheidsschade ontstaat als gevolg van geneesmiddeltekorten. Onderdeel van het project Borging continuïteit van geneesmiddelenvoorziening is een tweede deelproject uitgevoerd door het RIVM waarbij een risicomodel wordt ontwikkeld om de ernst van de impact op de volksgezondheid van leveringsproblemen te bepalen.

Met betrekking tot het optreden van gezondheidsschade maakt Farmanco de opmerking dat

het begrip 'schade bij gebruikers' moeilijk definieerbaar en kwantificeerbaar is, en ook moeilijk in te schatten. Het begrip schade is niet goed hanteerbaar. Is er bijvoorbeeld sprake van gezondheidsschade bij een tekort aan een palliatief middel? In algemene zin is moeilijk aan te geven welke geneesmiddelen bij een tekort tot (ernstige) gezondheidsschade leiden.

De volgende indeling in type tekorten kan worden gehanteerd als maat voor voorkomen:

**1. Een permanent tekort met geen of weinig alternatieven**

Dit type tekort komt zeer beperkt voor maar is lastig voor bepaalde patiënten(groepen) of bij specifieke aandoeningen. Veelal betreft dit "oude" geneesmiddelen die van markt worden gehaald. Het echte probleem zit bij niet-rendabele geneesmiddelen voor kleine groepen patiënten waarvoor geen alternatief beschikbaar is.

**2. Een tijdelijk tekort en geen of weinig alternatieven**

Dit type tekort komt zeker voor en is lastig voor grotere groep patiënten. Dit speelt bijvoorbeeld bij oncolytica, antipsychotica, biosimilars en HIV-remmers. Het is mogelijk dat er in de therapeutische groep wel gelijksoortige geneesmiddelen zijn maar door de specificiteit en het nauwkeurig afgestemd zijn op de individuele patiënt is substitutie erg lastig.

**3. Een tijdelijk tekort waarbij alternatieven beschikbaar zijn**

Dit type tekort neemt toe. Hier is meer sprake van 'ongemak'. Vaak is veel tijd, energie en geld nodig om oplossingen of alternatieven te vinden die er wel zijn. Beschikbare alternatieven zijn niet altijd 'passend' voor (individuele) patiënten. In termen van oplosbaarheid van het tekort is er geen probleem. Als het niet gaat om een geneesmiddel voor een kleine groep patiënten waarvoor geen alternatief beschikbaar is, betreft het geen probleem maar meer een ongemak.



### 3 Gevolgen van geneesmiddeltekorten

De voornaamste zorg bij geneesmiddeltekorten is dat de kwaliteit van de behandeling van patiënten nadelig kan worden beïnvloed. Bij geneesmiddelen waarvoor geen therapeutische alternatieven bestaan, kan de klinische uitkomst worden gecompromitteerd en kunnen er levensbedreigende situaties ontstaan.

**Bij 1% van de meldingen bij Farmanco is geen enkele oplossing mogelijk.**

Het kan voorkomen dat de vervangende geneesmiddelen tot meer bijwerkingen leiden of minder effectief zijn. Er bestaat een toegenomen risico op bijwerkingen wanneer artsen een geneesmiddel moeten voorschrijven waarmee zij minder bekend zijn. Het feit dat de toevlucht moet worden genomen tot geneesmiddelen door artsen en apothekers waarmee deze minder ervaringen hebben, vergroot het risico op medicatiefouten (Kaakeh et al, Morrison).

Alspach noemt als gevolgen voor patiënten: vertraging of annulering van behandelingen en operaties, complicaties door uitstel van therapie of operatie, substandaard zorg (minder effectieve geneesmiddelen), duurdere zorg, gecompromitteerde patiëntveiligheid (aanpassingen in doseersterkte of doseervorm brengen fouten met zich mee), optreden van allergie door vervangende geneesmiddelen, en toegenomen duur van hospitalisatie en mortaliteit.

In juni 2011 heeft de American Hospital Association (AHA) een enquête onder 820 Amerikaanse ziekenhuizen uitgevoerd over de voorgaande zes maanden (Alspach). Bevindingen waren: 99,5% had een of meer geneesmiddeltekorten, 44% had 21 of meer geneesmiddeltekorten, meer dan 50% rapporteerde niet altijd in staat te zijn aanbevolen therapieën te kunnen geven, 78% rapporteerde de noodzaak om geneesmiddelen te rationeren of restricties in te zetten, 92% rapporteerde hogere kosten vanwege de noodzaak om duurdere alternatieven te moeten inkopen.

Er is weinig over bekend of en in hoeverre geneesmiddeltekorten daadwerkelijk tot schade voor patiënten hebben geleid. In een ander deeltraject van het onderzoek Borging van de continuïteit van de geneesmiddelenvoorziening van het ministerie van VWS, stelt het RIVM een model op dat moet helpen in de toekomst een betere inschatting te maken van de gevolgen van geneesmiddeltekorten voor de volksgezondheid.

Terwijl veel tekorten effectief kunnen worden afgehandeld, is wel aanzienlijke inzet van menskracht nodig om alternatieve producten of therapeutische equivalente geneesmiddelen te vinden en ervoor te zorgen dat de nodige operationele veranderingen worden doorgevoerd. De (arbeids)kosten die hiermee zijn verbonden worden geschat op ruim 200 miljoen dollar per jaar voor de ziekenhuizen in de VS (per week 12 uur).

Hoewel de apotheekafdeling vaak een leidende rol heeft, kan een gezamenlijke inzet van alle betrokken zorgprofessionals nodig zijn, in het bijzonder wanneer de nog aanwezige voorraad van geneesmiddelen moet worden toegewezen aan patiënten die deze het meest nodig hebben (Kaakeh). In het stadsziekenhuis van Bremen is de werklast in de periode tussen juli 2002 en juni 2004 onderzocht (Deutschmann 1). Er waren in deze periode 191 tekorten. In tien gevallen was het niet mogelijk een geneesmiddel met vergelijkbare bestanddelen af te leveren. Geschat wordt dat de activiteiten om vervangende geneesmiddelen te verzorgen 550 werkuren kostten. In een vervolgartikel worden de ervaringen beschreven over de periode 2002-2006. Per jaar traden plusminus 100 tekorten op met een extra werklast van 200 uur per jaar. In de meeste gevallen kon het tekort worden opgelost door overschakeling op een generieke variant (Deutschmann 2).

Voor Nederland wordt ingeschat dat bij een totaal van 100 ziekenhuislocaties zo'n 20 FTE nodig zijn om geneesmiddeltekorten op te vangen. Dit betreft voor circa 50% apothekerswerk en voor circa 50% assistentenwerk. In geld uitgedrukt zijn de kosten bruto € 1,5 tot € 2 miljoen. In de poliklinische apotheken leidt het niet-leverbaar zijn van geneesmiddelen als gevolg van het preferentiebeleid tot minimaal verdubbeling van dit getal. Wel is hier meer sprake van assistentenwerk waardoor extra kosten circa € 1 miljoen bedragen.

In een persbericht van 15 september 2012 meldt de SFK dat de Nederlandse apotheken per jaar 60 tot 70 miljoen euro aan kosten maken als gevolg van het niet-beschikbaar zijn van geneesmiddelen vanwege het preferentiebeleid.

In een analyse van Farmanco is gekeken naar de gevonden oplossingen bij tekorten. Deze zijn ingedeeld in vijf categorieën: niet oplosbaar, therapeutische substitutie, 'eigen bereidingen door de apotheek' ('compounding'), import of farmaceutische substitutie. Figuur 5 'Solutions for drug shortages' in bijlage 1 laat de verdeling van de oplossingen over de verschillende typen zien.

### Conclusies

- ▶ Er is weinig bekend of en in welke mate er daadwerkelijke schade voor patiënten door geneesmiddeltekorten.
- ▶ Het oplossen van geneesmiddeltekorten brengt een aanzienlijke werklast met zich mee voor (ziekenhuis)apotheken en daardoor kosten.

## 4 Het vóórkomen van geneesmiddeltekorten



Er is weinig recente literatuur te vinden over geneesmiddeltekorten in Europa. Wel is in 2004 en 2005 een aantal artikelen gepubliceerd over geneesmiddeltekorten. Het is de vraag in hoeverre de toen geconstateerde tekorten vergelijkbaar zijn met de tekorten van nu. In die jaren betrof het vaak 'obsolete' geneesmiddelen die uit de handel werden genomen. De tekorten vanaf 2010 in de VS hebben met name betrekking op generieke steriele injectiepreparaten. Deze preparaten worden gekenmerkt door een meer complexe wijze van productie dan orale geneesmiddelen. Problemen met de productie van geneesmiddelen in de VS hebben ook geleid tot tekorten in Nederland. Voorbeelden daarvan zijn geneesmiddelen van BenVenue Laboratories en agalsidase en imiglucerase van Genzyme. Vanaf augustus 2011 tot juli 2012 heeft het CBG informatie gepubliceerd over vijf DHCP-brieven van fabrikanten betreffend geneesmiddelen met kwaliteits- of leveringsproblemen. Vier daarvan betroffen door BenVenue geproduceerde geneesmiddelen.

In het vervolg wordt ingegaan op specifieke ervaringen met geneesmiddeltekorten in een aantal landen. De beschikbare informatie is, zoals hiervoor opgemerkt, beperkt, met uitzondering van de VS.

### 4.1 Ervaringen met geneesmiddeltekorten in Nederland

In een artikel uit 2004 (Liem et al) wordt ingegaan op geneesmiddeltekorten in het Erasmus Medisch Centrum over de jaren 2002 en 2003. Het blijkt dat een klein deel van de tekorten generica betrof, het overgrote deel betrof specialités. Voor minstens vier geneesmiddelen betekende dit volledig stoppen van de behandeling met deze geneesmiddelen. Als redenen voor de tekorten werden genoemd terugloop in orders, productieproblemen, economische redenen en betere alternatieven.

Voor Nederland speelt het volgens Liem et al een rol dat het een relatief klein land is met ook nog een relatieve lage geneesmiddelconsumptie. Wanneer een geneesmiddel van de markt gaat is de kans dat een alternatief op de markt aanwezig is kleiner dan in een groot land met een hoge geneesmiddelconsumptie.

**Nederland bepaalt 1% van de wereldmarkt. Beslissingen om middelen uit de markt te halen worden veelal mondiaal of Europees genomen. Lokale vestigingen worden hier ook regelmatig door overvallen.**

Het Geneesmiddelenbulletin bespreekt in 2010 het uit de handel gaan van geneesmiddelen in Nederland (Horikx). Uit de handel gaan wordt definitief als de producent van het geneesmiddel ook de handelsvergunning voor dit product intrekt (bij CBG of de EMA). Geneesmiddelen kunnen ook uit de handel worden genomen op initiatief van de registratieautoriteit.

Bijvoorbeeld wanneer de registratieautoriteit overgaat tot schorsing van de registratie (tijdelijke maatregel) vanwege een veiligheidsprobleem. Het aantal doorhalingen van in Nederland geregistreerde geneesmiddelen op initiatief van fabrikanten is veel groter dan die op initiatief van het CBG (in 2010 respectievelijk 223 en 16). Doorhalingen hoeven niet tot een probleem te leiden als het een multi-source product betreft. Dit kan anders zijn bij een single source product.

Het Geneesmiddelenbulletin heeft een tabel van doorhalingen van handelsvergunningen van geneesmiddelen met een uniek werkzaam bestanddeel in de periode 2002 tot en met augustus 2010 gepubliceerd (Horikx). Het betreft in totaal 56 werkzame bestanddelen. Redenen voor de doorhaling zijn meestal economische redenen. Verdere belangrijke redenen zijn bijwerkingen.

Uit cijfers van Farmanco over de periode 2004-2011 (zie figuur 1 'Reports made on type of drugs' in bijlage 1) blijkt dat van de tekorten in Nederland 65% specialités en 35% generica betroffen.

Figuur 2 van bijlage 1 laat zien dat er een duidelijke toename is van het aantal tekorten in de periode 2004 tot en met 2011. Dit betrof in 2010 174 geneesmiddelen die niet leverbaar waren en dit steeg in 2011 naar 242.

Analyse van de tekorten in de periode 2004 - 2011 door Farmanco laat zien dat de duur van de tijdelijke tekorten fluctueert, waarbij een duidelijk stijgende lijn zichtbaar is (figuur 3 'Duration of temporary drug shortages', bijlage 2).

In de ziekenhuisapotheek van het Erasmus Medisch Centrum is 10% van de benodigde geneesmiddelen niet meteen leverbaar waarvan 80% langer dan een week niet. Voor de Maartenskliniek is dit respectievelijk 5% en 80%.

## 4.2 Ervaringen met geneesmiddeltekorten in andere Europese landen

### 4.2.1 Duitsland

Een belangrijke oorzaak van tekorten in Duitsland was dat in de periode 2002-2006 veel "obsolete" geneesmiddelen uit de productie werden genomen. 5000 marketing licenties verliepen (Deutschmann 2).

### 4.2.2 Finland

Wahlroos (2004) beschrijft de ervaringen in Finland. Hoewel veel geneesmiddelen in Finland worden geregistreerd, kwam daarvan daadwerkelijk ongeveer 20% (op 260 registraties) op de markt. Van de centrale registraties van geneesmiddelen kwam ongeveer 40% op de Finse markt (periode vanaf 1995 tot 2004, 700 registraties). Als mogelijke verklaringen voor het feit dat een laag percentage van de geregistreerde geneesmiddelen ook daadwerkelijk op de Finse markt komt, geeft Wahlroos: Finland is een klein land en het feit dat de productinformatie en bijsluiters in het Fins en Zweeds moeten zijn opgesteld vormt een extra last. Verdere verklaring is dat het vergoedingssysteem in Finland prijsonderhandelingen vereist.

#### 4.2.3 Frankrijk

In het begin van deze eeuw begon het probleem van niet-beschikbaar zijn van geneesmiddelen in Frankrijk te spelen (Jolivet, 2004). De reden daarvoor was dat nieuwe regelgeving van kracht werd en de gezondheidsautoriteiten de farmaceutische industrie dwongen om te investeren in alle productie locaties, en dat als de industrie dat niet deed zij sluiting van deze locaties riskeerde. Dit leidde ertoe dat de industrie besloot sommige locaties te sluiten en nog vaker om niet-winstgevende productielijnen te stoppen. Verdere oorzaak waren de fusies van ondernemingen die in de periode van 1994-2004 zijn geïntensiveerd. Ook speelde het overgaan tot 'just in time' management. Just in time management kan leiden tot tekorten, wanneer een recall van een batch nodig is. Ook zag men dat de productie van sommige grondstoffen zonder duidelijke verklaring voor kortere of langere perioden stopte.

#### 4.2.4 Oostenrijk

Volgens Liem et al bleken geneesmiddeltekorten in Oostenrijk weinig voor te komen. Redenen voor tekorten in Oostenrijk waren fusies met vervolgens opschonen portfolio en productieproblemen. Ook kwam het stoppen met de verkoop van producten in Oostenrijk voor hoewel de verkoop in andere landen doorging. Verder speelt het gegeven dat Oostenrijk een klein land is. Soms werden registraties overgedragen aan firma's die niet echt in Oostenrijk opereren en dus daar niet gingen verkopen.

#### 4.2.5 Verenigd Koninkrijk

Hage (2004) beschrijft geneesmiddeltekorten in het Verenigd Koninkrijk en Ierland. Als redenen voor tekorten werden onder meer strengere registratieregels, het economische klimaat en globalisering genoemd. Globalisering betekent rationalisatie van productie en daarmee minder productiefaciliteiten. Ook worden minder voorraden aangehouden. Verder valt ook de rationalisering van product portfolio door producenten op. Recent is het gegeven dat er tekorten in het VK ontstaan door de goedkope prijzen voor generica. Dit maakt het lonend om geneesmiddelen door te verkopen naar andere Europese landen. In België doet zich een verwant fenomeen voor (De Standaard van 15 juli 2012). Farmaceutische industrieën verkopen geneesmiddelen geproduceerd voor de Belgische markt in andere landen, zodat in België geneesmiddeltekorten ontstaan.

Ook Ierland had te maken met geneesmiddeltekorten. Problemen worden daar verergerd omdat Ierland een klein land is en minder prioriteit krijgt van de in het Verenigd Koninkrijk actieve multinationals.

#### 4.3 Ervaringen met geneesmiddeltekorten in de VS

Het aantal geneesmiddelen met een aanbod tekort is gestegen van 56 in 2006 naar 230 in 2011. De tekorten blijken primair op te treden bij steriele injectiepreparaten, met inbegrip van de meer gangbare en relatief goedkope chemotherapeutische geneesmiddelen maar ook toenemend anesthetica, analgetica, antibiotica, sedativa, vitamine en elektrolyten additieven (Alspach). Hoewel steriele injectiepreparaten een klein percentage uitmaken van de prescriptie geneesmiddelenmarkt maken deze een onevenredig groot deel uit van de geneesmiddeltekorten in de VS. Tot de steriele injectiepreparaten behoren kritische geneesmiddelen zoals oncolytica, succinylcholine, naloxone, furosemide en 'emergency' injectiespuiten.

In 2010 betrof 74% van de geneesmiddeltekorten steriele injectiepreparaten (Haninger et al). Overigens waren er van de meeste geneesmiddelen geen tekorten. Zelfs in het steriele injectie oncolytica segment van de markt waar de tekorten nu het grootst zijn, was er slechts van een relatief beperkt deel van de in 2008 op de markt aanwezige preparaten in de periode van 2008-2012 op enig moment een tekort (Haninger et al).

#### 4.4 Conclusies

- De in paragraaf 4.1 en 4.2 besproken geneesmiddeltekorten in Europa zijn voor een belangrijk deel het gevolg van het uit de handel gaan van geneesmiddelen (intrekken van de registratie door de producent) met als redenen nieuwe regelgeving en herijking van het geneesmiddelenpakket door producenten na fusies. De meeste tekorten betreffen tekorten in de eerste decade van deze eeuw.
- De tekorten in de VS betreffen voor een groot deel injectiepreparaten. De tekorten spelen zich versterkt af vanaf 2006 naar 2011.

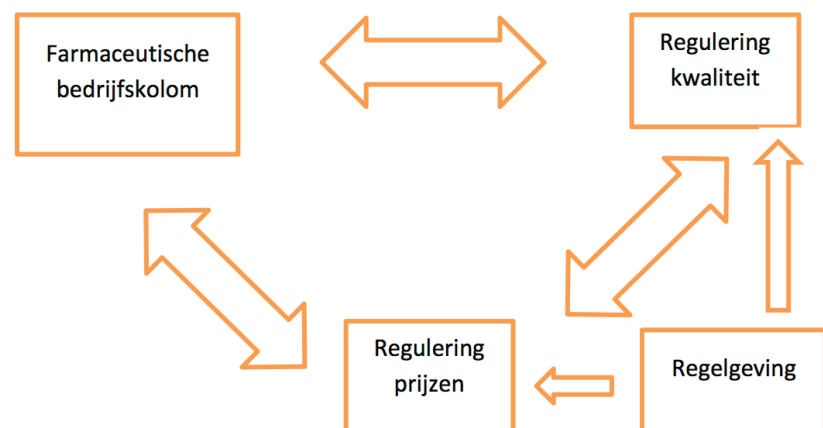
# 5 Oorzaken van geneesmiddeltekorten

Er zijn veel oorzaken voor geneesmiddeltekorten. Ook al lijkt één oorzaak de verklaring voor het tekort, vaak blijken andere oorzaken mede een rol te spelen. Het is daardoor soms moeilijk inzicht te krijgen welke factor verantwoordelijke is voor een geneesmiddeltekort. De literatuur weerspiegelt dit. Onze indruk op basis van de literatuur is dat oorzaken zich op verschillende niveaus afspelen die elkaar beïnvloeden. Om een voorbeeld te geven: een fabrikant meldt dat hij een productieprobleem heeft. Er zijn deeltjes aangetroffen in een injectievloeistof. Uit nadere analyse blijkt dat het machinepark verouderd is, omdat de fabrikant weinig investeringen kan doen vanwege lage prijzen voor zijn geneesmiddelen vanwege prijsregulering en er sprake is van toenemende vraag die de machines zwaar belast.

Op het moment dat bij Farmanco een tekort wordt gemeld registreert Farmanco de oorzaak. Figuur 4 in bijlage 1 'Causes of shortages' laat de door Farmanco geregistreerde oorzaken zien van zowel permanente als tijdelijke tekorten. Farmanco registreert één oorzaak per geneesmiddeltekort. Bijkomende oorzaken worden niet vermeld.

De literatuurstudie laat een wisselwerking zien tussen productie door de farmaceutische industrie, de distributie van geneesmiddelen in de farmaceutische bedrijfskolom, regulering kwaliteit en regulering prijzen. De afgenomen interviews bevestigen dit beeld.

De hierna afgebeelde figuur geeft schematisch de wederzijdse beïnvloeding door de farmaceutische bedrijfskolom en regulering van kwaliteit en prijzen (toezicht op kwaliteit, prijsregulering via zorgverzekeraars/zorginkopers).



In het vervolg worden achtereenvolgens besproken oorzaken van tekorten in de aanbodketen, oorzaken van tekorten in relatie tot kwaliteitsregulering en oorzaken van tekorten in relatie tot prijsregulering. Bij de bespreking van de oorzaken worden tekorten door calamiteiten en rampen buiten beschouwing gelaten.

### 5.1 De farmaceutische bedrijfskolom in relatie tot geneesmiddeltekorten<sup>1</sup>

De bedrijfskolom bestaat uit de aanbieders van grondstoffen, werkzame bestanddelen en hulpstoffen, de producenten van geneesmiddelen, groothandel, tussenhandel en apotheken. Geneesmiddeltekorten kunnen ontstaan op allerlei plaatsen in de bedrijfskolom.

#### 5.1.1 Grondstoffen, werkzame bestanddelen en eindproduct

In de westerse wereld treedt een afname op van de leveranciers van hulpstoffen, grondstoffen en werkzame bestanddelen en eindproduct. Inmiddels is ongeveer 80% van de werkzame bestanddelen toegepast in Amerikaanse en Europese geneesmiddelen, afkomstig uit China en India.

Tekorten ontstaan gemakkelijk door de concentratie van grondstofleveranciers en producenten van eindproducten. Tekorten worden met name veroorzaakt door het gegeven dat er vaak maar één leverancier is van het werkzame bestanddeel. Door schaalvergroting wordt het aantal toeleveranciers voor farmaceutische bedrijven sterk beperkt. Vaak zitten zij in China of India.

Met betrekking tot het in de nabije toekomst optreden van geneesmiddeltekorten, wordt het volgende opgemerkt:

Bij kleinere producten gaan de productieproblemen groter worden, zeker wanneer het producten betreft die moeilijk te produceren zijn. Voorbeeld hiervan zijn biologicals. Het betreft bij biologicals batchproducties en geen continue productie, waardoor vaker productieproblemen optreden.

Redenen waarom problemen met de productie leiden tot geneesmiddeltekorten

- ▶ Problemen met de productie van grondstoffen, werkzame bestanddelen en hulpstoffen. De bestanddelen kunnen dan onzuiverheden bevatten of besmet zijn. Dit leidt tot recalls. Het komt voor dat registratie-autoriteiten de toegang ontzeggen tot de markt aan geneesmiddelen omdat de grondstoffen, werkzame bestanddelen of hulpstoffen niet voldoen aan de GMP-eisen.
- ▶ Productieproblemen op het niveau van het eindproduct. Bij injectiepreparaten komt het geregeld voor dat er zich verontreinigingen (deeltjes) in de vloeistof bevinden, waardoor batches niet in de handel kunnen worden gebracht.
- ▶ Beperkte productiecapaciteit. Vaak worden meerdere geneesmiddelen geproduceerd op dezelfde productielijn. Vergrote productie van het ene middel kan leiden tot verminderde productie van een ander middel.

<sup>1</sup> Het deel over de aanbodketen is gebaseerd op een artikel van Morrison.



- ▶ Veranderingen in formulering of productieproces van het geneesmiddel betekenen niet alleen dat er ervaring moet worden opgedaan met een nieuwe werkwijze, maar ook dat er goedkeuring van registratie- autoriteiten moet worden verkregen. Dit kost tijd en kan ertoe leiden dat een geneesmiddel tijdelijk niet beschikbaar is.
- ▶ Soms is het nodig om zowel te produceren volgens een oud als een nieuw productieproces, omdat goedkeuring van registratie- autoriteiten op zich laat wachten. Dit compliceert de productie en daardoor de kans op problemen.
- ▶ Wanneer een producent de productie overhevelt naar andere productie- faciliteiten kan het voorkomen dat een geneesmiddel tijdelijk of permanent niet meer geproduceerd wordt.
- ▶ Recalls van geneesmiddelen door producenten (meestal korte termijn probleem), omdat een geneesmiddel niet blijkt te voldoen aan kwaliteitseisen. Problemen met kwaliteitseisen treden eerder op wanneer er sprake is van complexe productieprocessen of, verouderde machines.
- ▶ Hoge benutting van beperkte productiecapaciteit (vanwege bijvoorbeeld toegenomen vraag) bemoeilijkt het handhaven van het kwaliteitsniveau.
- ▶ Producenten kunnen een onverwachte toename van de vraag naar specifieke producten door bijvoorbeeld registratie van een nieuwe indicatie, nieuwe richtlijnen of uitbreken van een ziekte niet opvangen.

### 5.1.2 De rol van het management bij het ontstaan van geneesmiddel- tekorten

Aparte aandacht verdienen beslissingen van het hogere management om de productie van geneesmiddelen te staken. Redenen daarvoor zijn onder meer te weinig financiële opbrengst, geringe vraag naar het geneesmiddel en potentiële veiligheidsproblematiek. Het hogere management wordt gedreven door economische belangen. Dat is begrijpelijk gezien het streven naar continuïteit van de onderneming. Voor veel fusies de laatste twee decaden was een motief dat er onvoldoende innovatie van geneesmiddelen was. Om de winstgevendheid, onder meer nodig voor nieuwe investeringen verder op peil te houden, werden vervolgens de gefuseerde organisaties gereorganiseerd.

Bij het streven naar winstmaximalisatie en continuïteit van de onderneming ontstaat spanning met de algemene, steeds meer gangbare opvatting dat ondernemingen ook een maatschappelijke verantwoordelijkheid hebben.

Er zijn veel management beslissingen die kunnen leiden tot geneesmiddel- tekorten. Met name de globale situatie heeft geleid tot fusies van onder- nemingen, waarbij men productiefaciliteiten sluit (kan ertoe leiden dat een multi-source product single source wordt). Bij fusies ziet men ook dat minder winstgevende producten minder of helemaal niet meer worden geproduceerd.

**Door toenemende kwaliteitseisen neemt de bureaucratische druk op multinationals toe. Dit leidt tot verstarring. Op lokaal niveau is men met niets anders meer bezig dan met voldoen aan corporate eisen. Gevolg: geen ruimte om flexibel mee te denken over oplossingen voor lokale tekorten. Managers van farmaceutische bedrijven hebben merkbaar nauwelijks bewegingsruimte. Het hoofdkantoor, meestal gevestigd in de VS, dicteert. De betrokkenheid van fabrikanten bij het oplossen van tekorten lijkt te verminderen.**

Single source producten zijn het meest gevoelig voor tekorten. Problemen bij een single source producent betekenen dat het product niet meer voor handen is. Ook multi-source producten kunnen nog voor tekorten gevoelig zijn wanneer er sprake is van een dominante producent. Minder dominante producenten hebben soms niet de productiecapaciteit om tekorten op te vangen, wanneer de dominante producent uitvalt.

**Ook een fabrikant die tijdig zijn terugtrekking meldt, kan een leveringsprobleem veroorzaken omdat de overblijvende fabrikanten niet meer aan de vraag kunnen voldoen.**

In 2004 constateerden Liem et al dat multinationals steeds minder geneigd waren om verliesgevende producten in de handel te houden. Lang was het de gewoonte dat multinationals zogenaamde service-producten op de markt brachten: relatief kleine en commercieel minder interessante niche producten die beschikbaar werden gemaakt als deel van een breed producten aanbod. Het lijkt erop dat deze bedrijfsstrategie is veranderd. Wanneer een product onvoldoende winstgevend wordt geacht, wordt het uit de markt genomen. Wanneer grote farmaceutische ondernemingen fuseren schonen zij hun portfolio's op.

**De fusiegolf in de farmaceutische industrie heeft een verschuiving teweeggebracht van winstoptimalisatie naar winstmaximalisatie. Men ziet overigens dat bij het opschonen van het assortiment door grote ondernemingen kleinere bedrijven bereid worden gevonden om kleinere producten over te nemen.**

Bij geneesmiddeltekorten in de groothandel en de distributie moet men vooral denken aan voorraad management (voorraadoptimalisering) om kosten te beperken. Dit kan leiden tot tekorten omdat de capaciteit om onderbreking in aanlevering van producten op te vangen vermindert. Ook ziet men hamstergedrag door groothandel of apotheek wanneer men prijsverhogingen of geneesmiddeltekorten verwacht. Dit kan tot tekorten leiden, omdat dan voor andere groothandels of apotheken betrokken middelen niet meer verkrijgbaar zijn.

**Groothandelaren houden nu in Nederland een nul-voorraad aan. Tien jaar geleden werd nog een voorraad voor drie maanden aangehouden.**

Door de vrije handel in de EU is het relatief gemakkelijk om geneesmiddelen te verhandelen. Prijsverschillen tussen de verschillende landen kan het lonend maken om geneesmiddelen parallel te verhandelen (voorbeeld Verenigd Koninkrijk) of geneesmiddelen geproduceerd voor een bepaald land in een ander land op de markt te brengen (voorbeeld België). Hierdoor ontstaan geneesmiddeltekorten in betrokken landen.

## **5.2 Regelgeving: toelating tot de markt en inspectie**

In het vervolg wordt ingegaan op de gevolgen van regelgeving met betrekking tot toelating tot de markt van geneesmiddelen, kwaliteitseisen en prijzen. Met name de geneesmiddeltekorten in de VS worden daarbij gebruikt als illustratie van hoe regulering kan leiden tot geneesmiddeltekorten. Als voorbereiding daarop wordt eerst de ontwikkeling van de vraag en het aanbod van generieke steriele injectiepreparaten geschetst.

De huidige tekorten in de VS schijnen het gevolg te zijn van een substantiële toename van het aantal en het volume van de geneesmiddelen die is opgetreden in een korte tijdsperiode zonder een bijbehorende uitbreiding van de productiecapaciteit (Haninger et al).

De snelheid van de patentexpiraties die startten in 2008 en doorgingen in 2010, was hoog. Patentexpiraties maakt het vaak niet meer lonend voor te patenthouder om te produceren. Vanaf 2008 is er een toename van de registraties van nieuwe parenterale generica.

Hoewel de generieke industrie hoog competitief is op de lange termijn, is op de korte termijn het aanbod van producten beperkt, omdat het verscheidene jaren voor nieuwe ondernemingen kost om de markt te betreden en voor bestaande ondernemingen om de capaciteit uit te breiden. De snelle toename in volume en het aantal geneesmiddelen heeft geleid tot een hoge benutting van de aanwezige capaciteit. De hoge benutting bemoeilijkt het handhaven van het kwaliteitsniveau en verstoringen in het aanbod - bijvoorbeeld door kwaliteitsproblemen of vertragingen in de aanvoer van farmaceutische werkzame bestanddelen kunnen leiden tot hardnekkige tekorten. Volgens Haninger et al zullen de huidige tekorten worden opgelost, als de farmaceutische industrie haar capaciteit vergroot heeft. Verscheidene generica fabrikanten zijn bezig hun capaciteit uit te breiden (Hospira, Teva, Ben Venue) of bestaande capaciteit te upgraden, maar het kost tijd voor deze capaciteit beschikbaar is.

Gezien een concentratie van de tekorten bij de geneesmiddelen waarvan volume en prijzen omlaag gingen, lijkt het erop dat producenten de beschikbare capaciteit inzetten voor geneesmiddelen waarvan het volume groeit en de prijzen gelijk blijven of omhoog gaan (Haninger et al).

Hoge benutting van de capaciteit kan de mogelijkheden van producenten beperken om routine onderhoud uit te voeren en de productiefaciliteiten op orde te houden. Kwaliteitsproblemen zijn betrokken bij 54% van de tekorten van steriele injectiepreparaten. Sommige van de grootste producenten van steriele injectiepreparaten hebben te maken gehad met ernstige kwaliteitsproblematiek leidend tot tijdelijke sluitingen of renovatie van grote productiefaciliteiten. Dit kan leiden tot tekorten voor veel geneesmiddelen, omdat er geen extra productiecapaciteit is (Haninger et al).

Bij generieke oncolytica is sprake van concentratie van de productie bij weinig producenten (Teva, Bedford, APP Pharmaceuticals, Hospira). Deze hebben te maken gekregen met toegenomen vraag en productieproblemen (Chabner). In het algemeen worden generieke geneesmiddelen verkocht tegen een zeer beperkte winst. Deze middelen worden daarom zo goedkoop mogelijk geproduceerd en veelal in oudere en minder efficiënte productiefaciliteiten, omdat de beperkte winstmogelijkheden investering in nieuwe faciliteiten tegenhoudt. Er worden beperkte voorraden gehouden om de kosten verder te verminderen. Contaminatie van commerciële geneesmiddelflacons met deeltjes of biologisch materiaal heeft geleid tot de sluiting van verscheidene sleutel productiefaciliteiten bij Bedford en Hospira. De problemen worden vergroot doordat er een sterk toenemende wereldvraag is voor oncolytica (Chabner).

Op basis van het voorgaande zou men kunnen denken dat met name de toename van het volume en het aantal registraties heeft geleid tot de geneesmiddeltekorten in de VS. Het vervolg laat zien dat regulering van de kwaliteit door de FDA en prijsregulering een belangrijke zo niet beslissende rol hebben gespeeld, althans volgens de mening van het Congres van de VS.

### 5.2.1 Regulering van de kwaliteit en good manufacturing practice (GMP)

Basis voor de regulering van de kwaliteit van de geneesmiddelen is GMP (Good manufacturing practice). In de GMP-richtlijnen wordt de kwaliteit van geneesmiddelen gewaarborgd door eisen te stellen aan het productieproces. In de richtlijnen die wettelijk zijn vastgelegd wordt onder meer gesteld dat op elke productielocatie voldoende en gekwalificeerd personeel aanwezig moet zijn, dat de productieapparatuur deugdelijk is, dat er wordt gewerkt volgens vooraf vastgestelde procedures en protocollen, en dat de fabrikant een systeem voor kwaliteitscontrole opstelt (Horikx).

Om na te gaan of producenten voldoen aan de GMP-eisen, worden inspecties van de productiefaciliteiten uitgevoerd door overheden van onder meer de EU-landen en de VS. Indien deze niet aan de eisen voldoen betekent dit dat de geproduceerde werkzame bestanddelen en geneesmiddelen niet langer in de handel mogen worden gebracht (Morrison). Dit kan leiden tot tekorten. Indien een fabrikant iets wil veranderen aan het productieproces moeten deze veranderingen aan de registratie-autoriteiten kenbaar worden gemaakt en goedgekeurd. Indien deze veranderingen niet worden goedgekeurd of het goedkeuringsproces (te) lang duurt, kan dit consequenties hebben voor de productie en het op de markt brengen van betrokken geneesmiddelen. Deze zogenaamde productvarianties komen geregeld voor (Morrison).

Regulering van de geneesmiddelenproductie door de overheid (registratie-vereisten) hebben de productie van geneesmiddelen veiliger en meer betrouwbaar gemaakt, maar ook duur. Men kan zich ook afvragen of de eisen soms niet te ver gaan (Gottlieb<sup>1</sup>). Dit kwam ook in de interviews aan de orde.

**Hoe ver wil men gaan met de kwaliteitsregulering in Europa? Schiet deze regulering zo langzamerhand niet door?**

De FDA heeft het toezicht geïntensiveerd vanaf 2010. Voor zover de markt voor steriele injectiepreparaten bestond uit producenten met oudere productielijnen en minder kapitaalkrachtige producenten, konden deze niet gemakkelijk voldoen aan hogere standaarden. De FDA heeft soms van fabrikanten geëist dat zij grote productiefaciliteit renovaties uitvoerden, de productie opschortten of stopten met producten aan te voeren uit verdachte productielijnen. In 2010 waren productie vraagstukken - en de daaropvolgende acties van de FDA om deze problemen te adresseren - betrokken bij 42% van de geneesmiddeltekorten (Gottlieb 1).

Het Committee on Oversight and Government Reform van het Amerikaanse Congres geeft in een rapport van 15 juni 2012 zijn visie op de geneesmiddeltekorten in de VS (Issa). De geneesmiddel tekorten betreffen vooral generieke injecteerbare geneesmiddelen waarvan vele al tientallen jaren op de markt zijn.

"Hoewel de tekorten zijn toegeschreven aan een veelheid van factoren, van een gebrek aan grondstoffen tot toegenomen vraag, laat de informatie die het Committee on Oversight and Government Reform heeft verkregen zien dat de tekorten grotendeels zijn veroorzaakt door acties van de FDA." De activiteiten van de FDA hebben effectief 30% van de totale productiecapaciteit van vier van de VS grootste producenten van generieke injecteerbare geneesmiddelen stil gelegd. Het betreft Bedford Laboratories (BenVenue), Hospira Pharmaceuticals, Sandoz Pharmaceuticals, en Teva pharmaceuticals. Van de 219 geneesmiddelen die voorkomen op de tekortenlijst van de American Society of Health-System Pharmacists werden ten minste 128 (58% van de geneesmiddelen op de tekortenlijst) geproduceerd door een faciliteit die was betrokken bij een actie van de FDA. De geneesmiddeltekorten crisis begon in 2010. Dit valt samen met sterk toegenomen inspectie en compliance activiteiten van de FDA na het aantreden van een nieuwe 'commissioner'. Sinds die tijd heeft de FDA gefaald om ervoor te zorgen dat nalevings- en compliance activiteiten werden uitgevoerd op een wijze die niet leidde tot onnodige tekorten, aldus het Committee. Door de acties van de FDA hebben ondernemingen die generieke injectiepreparaten produceren de productie tegelijkertijd gestopt (Issa).

### 5.2.2 Kwaliteitsregelgeving in Europa

In de VS heeft de regulering van de kwaliteit door de FDA geleid tot grote geneesmiddeltekorten. De vraag is of regulering van de kwaliteit ook in Europa en Nederland ook tot tekorten kan leiden.

De basis voor de toelating tot de markt van geneesmiddelen wordt gevormd door EU-richtlijnen. Deze richtlijnen stellen strenge eisen met betrekking tot GMP. Een voorbeeld van zo een richtlijn is richtlijn 2011/62/EU<sup>2</sup>. Deze wordt per 1 juli 2013 van kracht. De richtlijn is erop gericht om het voorkomen van vervalste geneesmiddelen in de EU tegen te gaan. Reden voor de richtlijn is de toename is van geneesmiddelen in de EU met minderwaardige of vervalste werkzame bestanddelen of soms zelfs geen werkzame bestanddelen. Daarom worden in de richtlijn verplichtingen opgelegd aan de fabrikanten van geneesmiddelen. Veel werkzame bestanddelen worden in China en India geproduceerd en het is de vraag of betrokken fabrikanten aan de richtlijn gaan voldoen en de Indiase overheid heeft al uitgesproken niet te zullen meewerken (EGAgenerics, d.d. 15 oktober 2012). Dit kan betekenen dat in de tweede helft van 2013 grote geneesmiddeltekorten kunnen ontstaan. Of dat daadwerkelijk ook zal gebeuren, moet nog blijken.

### 5.3 Prijsregulering

Hoewel de hiernavolgende paragraaf zich concentreert op de VS, zijn er ook in Europa voorbeelden van regulering leidend tot tekorten. Een voorbeeld daarvan is Engeland. De vergoedingsprijzen van geneesmiddelen zijn daar zo laag, dat het voordelig is voor de Engelse groothandel en apotheken om de geneesmiddelen naar andere landen te verhandelen met als gevolg tekorten in Engeland<sup>3</sup>.

<sup>2</sup> RICHTLIJN 2011/62/EU VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD van 8 juni 2011 tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik, om te verhinderen dat vervalste geneesmiddelen in de legale distributieketen belanden.

<sup>3</sup> De parallel handel vanuit Engeland was de aanleiding voor de motie Wiegman-van Meppelen Schepping, genoemd in de Inleiding.



Economische theorie laat zien dat beleid met betrekking tot prijsregulering een belangrijke rol kan spelen in de totale hoeveelheid van de productie. Regulering van de kwaliteit heeft natuurlijk voordelen, maar brengt altijd kosten met zich mee. Nieuwe kwaliteitsregels betekenen meer kosten. Dit kan ertoe leiden dat industrieën minder kunnen produceren bij een gegeven prijs. Als prijzen niet kunnen stijgen vanwege prijsregulering, kunnen dus tekorten ontstaan (Issa). Zonder prijsregulering gaan als de prijs van geneesmiddelen zover is gedaald dat producenten de markt verlaten, de prijzen van betrokken producten omhoog en worden andere producenten gestimuleerd om de markt te betreden. Maar omdat de wetgeving in de VS prijsstijgingen beperkt tot maximaal zes procent elk jaar en deze stijgingen betrekking hebben op heel lage prijzen, stimuleren deze stijgingen de aanbieders niet tot uitbreiding van de productie (Issa).

Tussen de omzet en prijzen van geneesmiddelen en het optreden van geneesmiddeltekorten bestaat een duidelijke relatie in de VS (Haninger et al). Het blijkt dat vaak steriele oncolytica waarvan tekorten optraden een afname van de verkoop hadden in de voorafgaande periode. Daarentegen hadden de steriele oncolytica waarvan geen tekort optrad sinds 2008 een gemiddelde toename van het volume van 11% in de periode 2006-2008 en de periode 2008-2011. Verder bleek dat in de groep van geneesmiddelen met tekorten in de jaren voorafgaand aan het optreden daarvan de gemiddelde prijzen elk jaar afnamen. Onder de geneesmiddelen waarvan geen tekorten optraden in de beschouwde periode veranderden de gemiddelde prijzen niet substantieel. Het betreft 44 geneesmiddel met tekorten en 28 geneesmiddelen zonder tekorten (Haninger et al).

Met betrekking tot de prijsregulering van geneesmiddelen komt het Committee on Oversight and Government Reform van het Amerikaanse Congres tot de volgende conclusie. Hoewel de acties van de FDA over de afgelopen jaren de primaire reden van de geneesmiddelen tekorten crisis zijn, vindt de commissie ook dat de toenemende marktconcentratie van de producenten de afgelopen tien jaar de basis voor de crisis legde. Een reden voor de groeiende markt concentratie is een voorziening van de Medicare Modernization Act (MMA) waardoor de door Medicare betaalde prijzen voor veel generieke injectiepreparaten zeer sterk omlaag gingen. Dit betrof in het bijzonder oudere generica. Het resultaat is dat producenten van betrokken geneesmiddelen geld verliezen en daardoor gestimuleerd worden om het product niet langer te produceren. Dit betreft veel oncolytica die dan ook niet verrassend tekorten vertonen (Issa). Minder aanbieders betekent bij uitval van overgebleven aanbieders een grotere kans op tekorten.

Volgens de congrescommissie is de invloed van prijsregulering op het ontstaan van geneesmiddel tekorten minder belangrijk geweest dan de activiteiten van de FDA. Het grootste deel van de injectiepreparaten op de tekortenlijst wordt in de ziekenhuizen toegediend en wordt niet substantieel getroffen door de MMA.

Overigens spelen prijzen wel degelijk een rol bij de geneesmiddeltekorten in de VS door de invloed van inkoopcombinaties op de prijzen. In de VS worden door zorgaanbieders inkoopcombinaties ingezet om de koopmacht te vergroten. In 2007 waren zes inkoopcombinaties verantwoordelijk voor meer dan 90% van alle ziekenhuis aankopen via dit soort organisaties en twee daarvan hadden een marktaandeel van bijna 60%.

De inkoop is gericht op contracten die de voordelen benutten van productie op grote schaal. Het resultaat van deze contracten is dat slechts een paar grote producenten de generieke injectiepreparaten produceren. De prijzen dalen vanwege de intensieve concurrentie om de contracten te verkrijgen. Ondernemingen die niet in staat zijn tot productie op grote schaal stoppen met geneesmiddelen te produceren of de markt voor dat geneesmiddel te betreden. In 2010 werd 90% van de generieke parenterale oncolytica geproduceerd door drie of minder producenten. Zo een oligopolie betekent dat het tijdelijk stopzetten van een significant aantal productielijnen in de productiefaciliteiten van een of twee producenten gemakkelijk tot geneesmiddeltekorten kan leiden (Issa). De beschrijving van de invloed van de inkoopcombinaties op de prijzen doet sterk denken aan het preferentiebeleid van de Nederlandse zorgverzekeraars. Men kan zich dan ook afvragen of ook in Nederland het aantal aanbieders van generica omlaag zal gaan en of het preferentiebeleid zal leiden tot geneesmiddeltekorten.

Het huidige systeem in de VS maakt het producenten onmogelijk prijzen aan te passen. Omdat de marges en de winsten uit meerverkoop klein zijn, is er weinig stimulans om productie overcapaciteit te handhaven. Om lange-termijn kapitaalintensieve investeringen te kunnen doen om productiecapaciteit voor parenterale geneesmiddelen te vergroten moeten de generieke ondernemingen prijzen kunnen verhogen en op een hoger niveau kunnen handhaven gedurende een redelijke tijdsperiode (Gottlieb 1). Bij de productie van tabletten is een lage prijsstelling geen probleem en kan leiden tot aanzienlijke besparingen, maar het geeft significante risico's voor het optreden van tekorten in markten als die van steriele injectiepreparaten, waar de productie geen triviale zaak is. Er is geen stimulans om het productieproces te upgraden. Het resultaat van het beleid is dat de generieke prijzen niet kunnen stijgen om veranderende vraag of de behoefte voor grotere investeringen in productiecapaciteit op te vangen. Wanneer er sprake is van steeds hogere standaarden door de overheid, kiezen steeds meer producenten ervoor om productielijnen te sluiten. Om voldoende parenterale geneesmiddelen beschikbaar te houden is een prijssysteem nodig dat rekening houdt met de eisen die de overheid stelt aan GMP, dat wil zeggen rekening houdt met de kosten van de productie (Gottlieb 1).

### 5.3.1 Lage prijzen en de concentratie op de markt van de generieke steriele injectiepreparaten in de VS

Een half dozijn ondernemingen maakt de meerderheid van de parenterale generica, en ongeveer 71% daarvan wordt geleverd door de drie grootste ondernemingen. Er is dus sprake van een hoge concentratiegraad (Alspach).

Bij kleine markten zoals die voor generieke steriele oncolytica injectiepreparaten is er weinig plaats voor nieuwe producenten, omdat een producent meer of minder het verschil kan maken tussen winst of verlies. Het grootste deel van de generieke steriele injectabilia wordt geproduceerd door zes grote aanbieders (Gottlieb 2). Grotere markten kunnen vaak tien of meer producenten hebben, zodat de beslissing van een onderneming minder impact heeft op de winstgevendheid van andere producenten (Haninger et al).

Van de 168 producten die IMS Health heeft staan op zijn tekortenlijst worden er zeven door geen enkele producent geproduceerd, 56 hebben één producent, en nog eens 23 twee producenten (IMS). In de totale generieke markt in de VS heeft 31% van de 1026 verschillende werkzame bestanddelen twee of minder aanbieders, 36% van de generieke injectie geneesmiddelen hebben twee of minder aanbieders, 51% procent van de 168 producten op de geneesmiddeltekorten lijst heeft twee of minder aanbieders (IMS rapport).

Een typisch voorbeeld van de gevolgen van de hoge concentratiegraad is het tekort aan het steriele injectiemiddel propofol, een snel en kort werkend sedativum gebruikt door anesthesisten. In 2009 brengen drie generica fabrikanten (Teva, Hospira en APP Pharmaceuticals) het middel op de Amerikaanse markt. In begin oktober 2009 heeft Hospira een productieprobleem met als gevolg een recall. Later in oktober 2009 heeft Teva een productieprobleem met als gevolg recalls. In mei 2010 heeft Hospira nog steeds productieproblemen, Teva kondigt aan niet terug te komen op de markt. Op de Amerikaans markt is één onderneming overgebleven die propofol op de VS markt brengt. De FDA heeft toegestaan dat het in de VS ongeregistreerde middel van Fresenius (Fresenius Propoven) tijdelijk op de markt mag worden gebracht (Jensen en Rappaport).

De vraag is of er ook sprake is van een hoge concentratiegraad in Europa van de generieke industrie.

**Dit fenomeen doet zich al voor in Duitsland als gevolg van het Duitse overheidsbeleid.**

### 5.3.2 Prijswetgeving en prijsregulering in Nederland

Een kenmerk van het prijsbeleid (GVS, WGP en claw back) gevoerd door de Nederlandse overheid is dat daarbij altijd voldoende prijsruimte is gebleven voor de aanbodzijde om geneesmiddelen winstgevend te leveren zodat er geen geneesmiddeltekorten vanwege het beleid zijn ontstaan. De laatste jaren hebben de zorgverzekeraars ingezet op het preferentiebeleid. Dit kenmerkt zich tot het creëren van bodemprijzen en het werken met preferente producenten. In september 2012 wijzen allerlei signalen erop dat het preferentiebeleid mogelijk gaat leiden tot tekorten van geneesmiddelen (persbericht van de KNMP d.d. 17 september, besluit van Brocacef om per 1 november 1.000 geneesmiddelen niet meer te leveren. Dit besluit wordt onder druk van diverse partijen eind oktober 2012 door Brocacef weer teruggedraaid). De problemen met de levering van geneesmiddelen door de groothandel is reden geweest voor de SFK om de monitor preferentiebeleid wekelijks te gaan publiceren (PW 147 Nr 37: 13 september 2012).

### 5.4 Conclusies

- ▶ Belangrijke redenen voor de tekorten zijn productiestoppen door problemen met bijvoorbeeld onzuiverheden, microbiële besmetting, deeltjes in de oplossing en dergelijke waardoor de geneesmiddelen niet voldoen aan de voorgeschreven productkwaliteit en dus niet in de handel kunnen worden gebracht. Deze bleken echter in de VS vaak een gevolg te zijn van verouderde productiefaciliteiten als gevolg van beleid.
- ▶ Het beleid van de farmaceutische bedrijfskolom om efficiëntie van de bedrijfsvoering na te streven heeft het risico op geneesmiddeltekorten vergroot. Zo zijn er minder productiefaciliteiten en worden minder voorraden aangehouden.



- ▶ De bevinding in de VS dat kwaliteitsregelgeving en -regulering kan leiden tot geneesmiddeltekorten is relevant voor het kwaliteitsbeleid in de EU. De les die men hieruit kan leren is dat men de eventuele gevolgen voor geneesmiddeltekorten van kwaliteitsregelgeving en -regulering goed moet inschatten.
- ▶ Prijsregulering heeft duidelijk bijgedragen tot het optreden van geneesmiddeltekorten in de VS. Tekorten kunnen ontstaan wanneer er sprake is van een grote mate van kwaliteitsregulering en sterke prijsregulering. Door de prijsregulering hebben de producenten van geneesmiddelen niet de financiële middelen om aan de kwaliteitseisen te voldoen. Dit kan ertoe leiden dat de concentratiegraad van producenten sterk toeneemt, wanneer producenten de markt gaan verlaten. Dit leidt ertoe dat bij productieproblemen bij één van de overgebleven producenten er onvoldoende andere producenten over zijn om de productie uitval op te vangen. De les die hieruit kan worden geleerd is dat de overheid goed rekening moet houden met de lange termijn consequenties van prijsbeleid.
- ▶ In de Verenigde Staten is de vergoedingsprijs van sommige generica zo laag dat het voor generica fabrikanten niet meer loont om deze te produceren. Dit fenomeen heeft zich nog niet in Europa voorgedaan, waar de vergoeding van generica op een hoger niveau ligt (Morrison). Het lijkt er echter inmiddels op dat lage geneesmiddelprijzen ook in Nederland problemen gaan geven met de beschikbaarheid van geneesmiddelen. Nederland kent het preferentiebeleid. In september 2012 blijkt uit allerlei signalen dat het prijsreguleringsbeleid (preferentiebeleid) in Nederland tot geneesmiddeltekorten zou kunnen gaan leiden.

## 6 Situatie in Nederland

In de periode mei tot en met oktober 2012 sprak het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik met vertegenwoordigers van de KNMP, NVZA, Bogin, BG Pharma, ZN, CBG, IGZ, NPCF, NKF, NvVO en andere relevante organisaties en marktpartijen. De lijst met gesprekspartners is te raadplegen in bijlage 3. De gespreksopzet was semigestructureerd, desgewenst ontvingen gesprekspartners vooraf een lijst met beoogde gespreksonderwerpen. De volgorde waarin de gesprekken plaatsvonden was willekeurig. De bereidheid van de benaderde organisaties om medewerking te verlenen was groot.

### 6.1 Inleiding

Gesprekken met stakeholders in Nederland leveren een breed scala aan factoren op die van invloed zijn op het ontstaan van geneesmiddeltekorten. Veel gesprekspartners noemen diverse oorzaken van tekorten en merken nadrukkelijk op dat deze oorzaken niet los van elkaar kunnen worden gezien. Bij het benoemen van de oorzaken kwam sterk naar voren dat de farmaceutische marktstructuur de laatste tien jaar gewijzigd is en daardoor minder in staat om geneesmiddeltekorten te voorkomen.

Opgemerkt werd bijvoorbeeld:

- ▶ **Het evenwicht tussen de actoren op het gebied van geneesmiddelenvoorziening is weg. Het zijn meer losse werelden geworden.**
- ▶ **De marktstructuur en de logistieke structuur zijn volledig gewijzigd.**
- ▶ **Het vet is uit de sector.**

Opvallend is in de gesprekken dat patiëntenorganisaties en de Consumentenbond nauwelijks meldingen krijgen over tekorten. Ook bestaat de indruk dat ook veel voorschrijvers weinig horen over tekorten. Oncologen merken in de kliniek weinig van geneesmiddeltekorten. In de interviews komt naar voren dat met name de apothekers voortdurend actief zijn om te voorkomen dat patiënten geconfronteerd worden met de directe gevolgen van een tekort bij hun behandeling.

De bevindingen uit de interviews worden gepresenteerd aan de hand van het in Hoofdstuk 5 geïntroduceerde model. Er is voor gekozen is om de bevindingen in een korte opsomming weer te geven. In hoofdstuk 7 worden deze bevindingen samen gebracht met de bevindingen uit de (internationale) literatuur en dat resulteert in een weergave van mogelijkheden om de problematiek van geneesmiddeltekorten aan te pakken of te voorkomen.

### 6.2 Beleids- en systeemfactoren: wet- en regelgeving

In Nederland is de wetgeving met betrekking tot ontwikkeling en registratie van geneesmiddelen sterk gereguleerd, met centraal daarin de Geneesmiddelenwet uit 2007 (zie bijlage2 voor de in dit kader relevante artikelen). De Nederlandse wetgeving is gebaseerd op EU-regelgeving (richtlijnen of verordeningen).

Europese geneesmiddelregelgeving moet altijd worden geïmplementeerd in Nederlandse regelgeving, waarbij de Nederlandse regelgeving kan worden uitgebreid met elementen die niet op Europees niveau geregeld zijn. Op Europees niveau houdt de EMA zich bezig met de beoordeling van geneesmiddelen en het verstrekken van handelsvergunningen. Het CBG is beoordelaar voor registraties van geneesmiddelen voor zover het geneesmiddelen betreft die niet door de EMA worden beoordeeld en waarvoor alleen een registratie in Nederland wordt aangevraagd. Het CBG heeft verder een rol bij decentrale registraties en is medebeoordelaar binnen de EMA. De rol van de EMA neemt toe.

De vergoeding van geneesmiddelen is voornamelijk op nationaal niveau gereguleerd. Daarbij spelen de Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten en de Zorgverzekeringswet een centrale rol. Het College voor zorgverzekeringen (CVZ) adviseert de minister van VWS op grond van deze wetgeving over de samenstelling van het basispakket.

De farmaceutische industrie opereert mondiaal. Wetgeving in de VS kan daarmee ook leiden tot tekorten in Nederland. Zie hiervoor bijvoorbeeld het begin van hoofdstuk 4.

Gesprekspartners merken op dat de veelheid aan nationale en internationale wet- en regelgeving een belangrijke oorzaak is bij het ontstaan van tekorten.

De regelgeving is doorgeschoten. Niemand kan zo langzamerhand meer vertellen wat de toegevoegde waarde is van nog meer regels. Wat draagt de regelgeving nog bij aan de beschikbaarheid?

Naast het onderscheid in nationale en internationale wet- en regelgeving kan ook onderscheid worden gemaakt naar beoogd doel. Globaal zijn twee doelen te onderscheiden: kwaliteitsregulering en prijsregulering.

### 6.2.1 Kwaliteitsregulering

Op internationaal niveau wordt de kwaliteit van geneesmiddelen geregeld door GMP-richtlijnen, Guidelines, Notes for Guidelines, Monografieën van Farmacopeeën, registratiedossiers enzovoort. De eisen aan kwaliteitsdocumentatie nemen toe en daarmee ook de kosten voor de farmaceutische bedrijfstak die gemoed zijn met het behoud van kwaliteit. Dit komt in gesprekken sterk tot uiting in relatie tot geregistreerde geneesmiddelen en collegiaal bereide geneesmiddelen.

#### EU-richtlijn 2011/62/EU

Diverse gesprekspartners spreken hun zorgen uit over de mogelijke effecten van de EU-richtlijn 2011/62/EU met betrekking tot 'falsified drugs' (door het veld API-richtlijn genoemd), die op 1 januari 2013 van kracht wordt en waarbij vanaf 2 juli verscherpte eisen aan de werkzame bestanddelen (active product ingredient, API) afkomstig van buiten de EU zullen gelden. Doel van deze richtlijn is het tegengaan van het in de handel brengen van vervalste geneesmiddelen.

Na 1 juli 2013 zullen naar verwachting snel tekorten ontstaan als gevolg van de API-richtlijn. Hierbij is geen sprake van feitelijke tekorten maar van niet kunnen exporteren vanuit de producerende landen als de formulieren niet in orde zijn.

Wel zal de API-richtlijn bij klassieke chemische geneesmiddelen minder consequenties hebben dan bij biologische middelen omdat alternatieve productielocaties bij de eerste groep gemakkelijker op te starten zijn.

### 6.2.2 Prijsregulering

Kostenbeheersing is een belangrijk aandachtspunt binnen het Nederlandse zorgstelsel. De Wet Geneesmiddelenprijzen regelt de maximumprijzen voor geneesmiddelen op de Nederlandse markt. De maximumprijzen zijn gebaseerd op de geneesmiddelprijzen van vier ons omringende landen. Sinds 2005 hanteren steeds meer zorgverzekeraars het preferentiebeleid, gericht op verlaging van de prijzen van generieke geneesmiddelen.

#### Referentieprijzen

Met betrekking tot prijsregulering op Europees niveau als mogelijke oorzaak van geneesmiddeltekorten noemen de gesprekspartners met name het systeem van de referentieprijzen. Het risico bestaat dat door referentie-prijzen de vergoeding voor de farmaceutische bedrijfskolom te laag wordt. Het systeem van referentieprijzen heeft ook invloed op het ontstaan van parallelhandel (zie verderop onder Parallelhandel en quotering).

Het eindrapport van het 'Onderzoek Wet Geneesmiddelenprijzen' dat ConQuaestor in juni 2012 uitbracht, stelt: "Het over en weer refereren heeft tot gevolg dat er een afhankelijkheid optreedt. Indien bijvoorbeeld een veel gerefereerd land een lage prijs stelt, veroorzaakt dit prijsdalingen in veel andere Europese landen (en daarbuiten). Het risico wordt hierdoor groter dat een fabrikant een geneesmiddel niet op de markt brengt in een veel gerefereerd land indien dat land de prijs stevig neerwaarts drukt. In feite kan de beste combinatie van lage prijzen en grote beschikbaarheid van geneesmiddelen worden bereikt als men zelf geen referentieland is."

#### Preferentiebeleid

Gesprekspartners zijn het er over eens dat het preferentiebeleid veel vet uit de farmaceutische sector heeft gehaald maar dat op dit moment nadelige effecten zichtbaar worden. Veel gesprekspartners merken op dat het preferentiebeleid een ongunstig effect heeft op de prijsvorming van generieke geneesmiddelen. Dit leidt tot verstoring van het marktevenwicht en daarmee tot tekorten, omdat vanwege een te lage prijs aanbieders de markt gaan verlaten.

Extra lage prijzen treden op wanneer producenten die een aanbesteding niet hebben gewonnen af willen van voorraden en deze gaan dumpen op de markt of deze bij een volgende aanbesteding vanwege dezelfde reden tegen een zeer lage prijs aanbieden.

Ook kan het preferentiebeleid verstrend werken op de productieplanning. Producenten baseren de planning op de verwachte afzet. Goede planning vereist dat de afzet niet sterk fluctueert. Door het preferentiebeleid komen echter sterke fluctuaties voor. Bijvoorbeeld wanneer een producent extra vraag krijgt naar zijn product, omdat een andere leverancier niet kan voldoen aan zijn verplichtingen als preferente leverancier van een zorgverzekeraar. Vervolgens kan de producent niet voldoen aan de vraag van zijn 'normale' klantenbestand met als gevolg tijdelijke tekorten.

De volgende opmerkingen werden onder meer over het preferentiebeleid gemaakt:

- ▶ Het preferentiebeleid is doorgeschoten, er is geen gezamenlijk belang meer van apothekers en zorgverzekeraars.
- ▶ Groothandel en apotheekketens vinden dat het preferentiebeleid niet de juiste marktwerking induceert.
- ▶ Tekorten zijn met name waarneembaar bij generica, in mindere mate ontstaan deze als gevolg van grondstoftekorten.
- ▶ Bij generieke preparaten is de bodem in de prijsvorming in Nederland bereikt.
- ▶ Zorgverzekeraars belemmeren de vrije prijsvorming van geneesmiddelen, fabrikanten willen hun rendementen handhaven. Dit brengt de kans met zich mee dat geneesmiddelen niet meer beschikbaar komen voor Nederlandse markt.
- ▶ Producenten die geanticipeerd hebben met productie op het winnen van aanbestedingen (kan ook in het buitenland zijn) dumpen voorraden tegen een veel te lage prijs in een volgende aanbesteding en verstoren daarmee de prijsvorming
- ▶ Het preferentiebeleid verstoort de planning van de productie.

### 6.3 Economische factoren: de farmaceutische bedrijfskolom

In de interviews kwam veel problematiek aan de orde die al in hoofdstuk 5 Oorzaken van geneesmiddeltekorten is besproken. De toename van de concentratie en schaalvergroting, en de verplaatsing van de productlocaties naar lagelonenlanden werden genoemd. Door de toegenomen concentratie maken leveringsproblemen bij één toeleverancier de productieketen kwetsbaar, zeker wanneer sprake is van productie van biologicals. Problemen in de productie leiden daarmee snel tot tekorten, en in het geval van biologicals snel tot wereldwijde tekorten. Bij generica vormen grondstofproblemen een beperktere oorzaak voor tekorten. Enkele gesprekspartners merken op dat de focus op kostenreductie en winstmaximalisatie door de farmaceutische industrie leidt tot besparingen op kwaliteit.

Diverse gesprekspartners maken zich zorgen over het afnemende aandeel van Europa in de geneesmiddelenindustrie. Europa moet oppassen om als producerende partij niet uitgerangeerd te raken. Of, zoals een gesprekspartner de uitspraak van een buitenlands minister citeerde: "De innovatie gaat naar de VS, de productie naar het Verre Oosten, als Europa zijn we geen partij meer."

In het vervolg wordt een aantal punten besproken die tot geneesmiddeltekorten kunnen leiden in de Nederlandse situatie.

### 6.3.1 Toegenomen vraag

Op de eerste plaats kan de vraag naar een geneesmiddel om diverse redenen stijgen waardoor de leverancier (tijdelijk) niet meer aan zijn leveringsverplichting kan voldoen. Dit aspect is door geen van de gesprekspartners genoemd als oorzaak van een tekort.

Ten tweede leidt het preferentiebeleid gemakkelijk tot druk op een beperkt aantal leveranciers. In die situatie is geen sprake van een feitelijk tekort aan een middel maar uitsluitend van een tekort bij de aangewezen leverancier(s).

### 6.3.2 Doorhalen registratie

De houder van een handelsvergunning voor een geneesmiddel is verantwoordelijk voor de kwaliteit en veiligheid van zijn producten. Wanneer deze aantoonbaar niet gegarandeerd kunnen worden kan het CBG overgaan tot het doorhalen van een handelsvergunning.

Veel vaker gebeurt het dat een fabrikant zelf het verzoek doet tot het doorhalen van de handelsvergunning. Veelal liggen hier economische en/of positioneringsargumenten aan ten grondslag. Doorhalen van een registratie betekent dat het betreffende geneesmiddel per vastgestelde datum niet langer beschikbaar is voor patiënten in Nederland.

Bij obsoleete geneesmiddelen voor een kleine groep patiënten kan het doorhalen van de registratie leiden tot problemen wanneer geen werkbaar alternatief voorhanden is.

### 6.3.3 Distributie

Met name de groothandelsfunctie staat momenteel zwaar onder druk. De belangrijkste groothandelaren in Nederland zijn volgesorteerd. Zij geven echter al lange tijd signalen af dat de groothandel op basis van de huidige prijzen niet vanzelfsprekend meer in staat is het hele assortiment in stand te houden, met name omdat er geen goede vergoeding meer is voor de distributiefunctie.

- ▶ Bij geneesmiddeltekorten moet ook rekening worden gehouden met de infrastructuur voor de levering van geneesmiddelen.
- ▶ De logistieke kosten van de groothandel blijven ongedekt. Groothandelaren willen graag het predicaat 'volgesorteerd' vasthouden maar de vraag is hoe lang dit nog lukt. 50% van de afzet wordt momenteel verliesgevend gedistribueerd
- ▶ De marges op spécialités en generieken dalen. Spécialités zijn nog wel winstgevend maar generieken niet meer.
- ▶ Het aantal middelen dat in het preferentiebeleid is opgenomen neemt toe.

In een brief aan de Tweede Kamer van 15 juni 2012 stelt BG Pharma onder andere: "(...) het verdienmodel van de groothandel onder grote druk (...). Verdere besparingen in de kosten zonder gevolgen voor de dienstverlening zijn (...) niet of nauwelijks mogelijk (...)." "Het is ook de vraag in hoeverre farmaceutische groothandel nog in staat zullen zijn apothekhoudenden van generieke geneesmiddelen te voorzien."

Tot nu toe weerhield 'First mover disadvantage' de volgesorteerde groothandel van het zetten van werkelijke stappen. Op 17 september 2012 maakte Brocacef Groothandel echter bekend per 1 november 2012 te stoppen met het leveren van circa 1.000 geneesmiddelen.

Vrijwel tegelijkertijd maakte Mediq bekend 200 voltijdbanen op het hoofdkantoor en bij de aangesloten apotheken te moeten schrappen. Inmiddels heeft Brocacef in een persbericht van 31 oktober aangegeven toch te blijven leveren.

Als in het vervolg groothandels toch zouden besluiten om niet langer volgesorteerd te blijven, zullen afzonderlijke distributiekanaalen ontstaan voor afzonderlijke typen geneesmiddelen. Met name de levering van minder gangbare geneesmiddelen zal hoogstwaarschijnlijk alleen nog tegen hogere kosten kunnen plaatsvinden.

#### 6.3.4 Parallelhandel en quotering

Door verschillende factoren kunnen prijzen van een geneesmiddel in afzonderlijke landen binnen de Europese Unie of Europese Ruimte (zeer) verschillend zijn. Dit kan leiden tot parallelhandel.

**Prijzdalingen - en met name prijsverschillen tussen afzonderlijke Europese landen worden veroorzaakt door het systeem van referentieprijzen. Dit leidt tot parallelhandel en daarmee mogelijk tot tekorten.**

Over de mate waarin parallelhandel tot geneesmiddeltekorten leidt bestaan wisselende opvattingen. Bijvoorbeeld:

**Parallelhandel speelt geen rol van betekenis. De parallelimport naar Nederland groeit sterk.**

**Om parallelhandel tegen te gaan leggen fabrikanten lagere voorraden aan in bepaalde landen. Daardoor is HIV-medicatie bijvoorbeeld vaak alleen op eerste dag van de maand beschikbaar. Het gevolg hiervan is hamsteren en extra bestellingen. Het kan voorkomen dat een groothandel een gequoteerde hoeveelheid geneesmiddelen geleverd krijgt om parallelhandel te voorkomen, zoals bijvoorbeeld bij fraxiparine. Hierdoor ontstaan risico's voor tekorten.**

Men kan zich afvragen of het hiervoor gestelde waar is, het zou ook te maken kunnen hebben met het efficiënter maken van de bedrijfsvoering door fabrikanten.

**Parallelimport kan een probleem zijn voor een producent. Producenten werken met verschillende producties voor de verschillende landen. Het optreden van parallelimport is onvoorspelbaar (vreemde marktdynamiek) en er kan geen rekening mee worden gehouden in de productieplanning. Het is een logistiek drama wanneer de import opeens opdroogt. Om toch te kunnen leveren is ompakken soms nodig (extra kosten).**

Met betrekking tot het fenomeen parallelimport vraagt men zich af wat de economische waarde van parallelimport is.

**Parallelimport heeft een sterk verstoringende invloed op de beschikbaarheid van geneesmiddelen en die verstoring treedt met name op, omdat er niet sprake is van een vrije markt in Europa, omdat elk land zijn eigen prijsregulering kent. Bovendien komen de winsten vooral bij de parallelimporteurs terecht.**

### 6.3.5 Voorraadbeheer

Ten behoeve van kostenreductie streeft de farmaceutische groothandel naar een zo laag mogelijke voorraad. Bij toename van vraag of leveringsproblemen vanuit de farmaceutische industrie kan dit snel leiden tot een tekort.

**De bottleneck tussen fabrikant - groothandel - apotheek is met name voorraadbeheer.**

### 6.3.6 Marktverlating

Diverse gesprekspartners benoemen dat sprake is van een verstoorde markt. Zo is de markt voor generica verstoord door onder andere het preferentie-beleid. De gerealiseerde prijsdalingen hebben ertoe geleid dat diverse aanbieders de markt hebben moeten verlaten. In een markt met te weinig aanbieders kunnen tekorten ontstaan en/of prijzen stijgen als gevolg van een te grote vraag in relatie tot het aanbod.

**Door het preferentiebeleid begint een probleem te ontstaan waarbij er minder fabrikanten overleven, met als gevolg dat de prijs van (generieke) geneesmiddelen weer stijgt.**

Een respondent merkt op dat prijstransparantie funest is voor een goede marktwerking.

**Als transparantie geëist zou worden dan zal een fabrikant eerder over gaan tot sanering van producten in een bepaald land.**

## 6.4 Conclusies

- ▶ Diverse oorzaken zijn aan te wijzen voor geneesmiddeltekorten, zoals dit hoofdstuk laat zien. Bij het benoemen van de oorzaken kwam in de interviews sterk naar voren dat de farmaceutische marktstructuur de laatste tien jaar gewijzigd is en daardoor minder in staat om geneesmiddeltekorten te voorkomen.
- ▶ De veelheid aan kwaliteitsregulering werkt kostenverhogend en kan leiden tot geneesmiddeltekorten wanneer aanbieders niet aan de eisen willen voldoen. In dit kader zijn de geïnterviewden bezorgd over de bereidheid van producerende landen om te willen voldoen aan richtlijn 2011/62/EU.
- ▶ Prijsregulering in de vorm van het preferentiebeleid van zorgverzekeraars leidt mogelijk tot verstoring van de markt, omdat aanbieders de markt gaan verlaten vanwege de lage prijzen. Het preferentiebeleid werkt ook verstrend op de productieplanning van producenten. Hierdoor bestaan risico's op (tijdelijk) geneesmiddeltekorten.
- ▶ De commerciële doelen van de farmaceutische industrie kunnen leiden tot het uit de handel nemen van een geneesmiddel zonder dat hiervoor in Nederland een passend alternatief voorhanden is. Als gevolg van de mondialisering van de farmaceutische industrie is de ruimte om op nationaal niveau naar een passende oplossing te zoeken, beperkt.
- ▶ De distributiekolom voor geneesmiddelen wordt ingewikkelder. Het ontbreken van een goede vergoeding voor distributie door de groothandel wordt door geïnterviewden gezien als belangrijke factor bij het ontstaan van toekomstige tekorten in apotheken.



## 7 Mogelijkheden voor de aanpak van geneesmiddeltekorten

In het vervolg wordt ingegaan op mogelijkheden om geneesmiddeltekorten aan te pakken en/of te voorkomen. Het betreft oplossingen die genoemd worden in de bestudeerde literatuur, en oplossingen die ter sprake zijn gekomen in de interviews.

Men moet zich realiseren bij het komen tot oplossingen dat de mogelijkheden vaak worden beperkt door de moeilijke voorspelbaarheid van geneesmiddeltekorten omdat producenten vaak niet bereid zijn/tegenzin hebben om details over tekorten bekend te maken (Morrison).

Bij het komen tot oplossingen voor geneesmiddeltekorten speelt mee dat Nederland een relatief kleine markt is voor de farmaceutische industrie en dat de geneesmiddel kwaliteitswetgeving op EU-niveau wordt gemaakt. Dit betekent in veel gevallen dat Nederland voor het realiseren van oplossingen voor geneesmiddeltekorten afhankelijk is van de EU.

Binnen Europees verband onderzoekt de EMA inmiddels welke stappen gezet moeten worden om tekorten op te lossen c.q. in de toekomst te voorkomen en heeft ideeën daarover neergelegd in een Reflection Paper on Product Supply and Implementation Plan. In het plan wordt onderscheid gemaakt tussen korte termijn en middellange termijn acties.

Voorbeeld van korte termijn acties, genoemd in het plan, zijn:

- ▶ het realiseren van een catalogus van centraal en niet-centraal geregistreerde geneesmiddelen waaraan een tekort is geweest met als doel analyse van trends en communicatie over tekorten te faciliteren
- ▶ het realiseren van samenwerking met betrekking tot informatie over specifieke tekorten

De middellange termijn acties richten zich op:

- ▶ een risicobaten analyse wanneer het risico op een tekort moet worden afgewogen tegen het potentiële risico van product gebreken
- ▶ bevorderen van een beter en pro-actief risicomanagement door handelsvergunninghouders door het opnemen van een onderdeel risico-analyse van het productieproces in het registratiedossier
- ▶ onderzoeken van methoden bruikbaar om de impact van tekorten te meten op patiëntniveau

Ook de Pharmaceutical Group of European Union, waarin 400.000 openbare apotheken verenigd zijn, heeft aandacht gevraagd voor het probleem van geneesmiddeltekorten.

Mr John Chave, PGEU Secretary General commented: "This is a growing problem not only in the EU, but globally too, and it affects both richer and poorer EU Members. The causes are diverse, but the dangers are clear: patients have to wait for medicines or even have to go without them altogether. We need to tackle the multiple causes of shortages, but there are a number of measures that can be implemented to make things easier for patients in the short term, such as improving communication about shortages between supply chain partners, strengthening obligations in the supply chain, and making sure that pharmacists have flexibility to supply alternative medicines when absolutely necessary. It's time for governments to recognise that the problem is real, and to develop policy accordingly".<sup>4</sup>

In dit hoofdstuk komt een groot aantal mogelijkheden aan bod waarmee het optreden en/of de effecten van geneesmiddeltekorten kunnen worden tegengegaan. Deze zijn niet alle even geschikt om daadwerkelijk uit te voeren. Naar de eventuele geschiktheid zal nader moeten worden gekeken. Bij de keuze van mogelijkheden moet de aanpak meegenomen die de EMA voor ogen heeft. Bij de oplossingen voor tekorten moet er mee rekening worden gehouden dat de meeste producenten multinationals zijn, de productie plaatsvindt in het buitenland en beslissingen worden genomen op buitenlandse hoofdkantoren. Het zal dan ook moeilijk zijn om op Nederlands niveau invloed te hebben op productie-investeringen, productiebeslissingen en economische getinte beslissingen van het management. Dit weerspiegelt zich in de mogelijkheden die in dit hoofdstuk aan bod komen. Geen enkele daarvan richt zich rechtstreeks op het productieproces en het management van de producenten.

Relatief eenvoudig te realiseren op Nederlands niveau zijn maatregelen om de import van geneesmiddelen en collegiale bereidingen te faciliteren, wanneer er geneesmiddeltekorten optreden. Maatregelen zoals dwanglicentie, mandatering en het aanleggen van buffervoorraden lijken moeilijker om te realiseren, omdat deze of aanzienlijke medewerking van producenten vereisen of hoge kosten met zich meebrengen. Voor de korte termijn aanpak komen verbetering van de samenwerking tussen stakeholders en het komen tot Farmanco 2.0 in aanmerking, omdat dit relatief eenvoudig te realiseren is. Hierdoor kan ervoor worden gezorgd dat het optreden van tekorten zomin mogelijk tot effecten op de behandeling van patiënten leidt en de werkbelasting voor apothekers door tekorten vermindert. Voor meer samenwerking en Farmanco 2.0 bestaat een breed draagvlak bij de geïnterviewden.

Speciale aandacht verdient verder het preferentiebeleid dat door veel geïnterviewden wordt gezien als oorzaak van geneesmiddeltekorten.

### **7.1 Regelgeving en regulering - mogelijkheden binnen bestaande wetgeving**

De bestaande wetgeving biedt een aantal mogelijkheden om geneesmiddeltekorten aan te pakken. De belangrijkste staan hieronder beschreven. Met name uit gesprekken blijkt dat bij sommige mogelijkheden aanpassingen de bruikbaarheid kunnen doen toenemen.

<sup>4</sup> Ref. 12.08.28E 003; Medicine Shortages in European Community Pharmacies- statement from PGEU.

### 7.1.1 Overdragen handelsvergunning

Grote internationals hebben vaak vanwege bedrijfstechnische redenen de strategie om de productie van een geneesmiddel te staken, wanneer de omzet beneden een minimumniveau komt. Het overdragen van de handelsvergunning aan een kleiner bedrijf dat is ingericht op de verkoop van geneesmiddelen met een relatief lage omzet biedt een oplossing voor het op de markt houden van betrokken geneesmiddelen. Voorbeeld daarvan is de overname van de handelsvergunning van het antipsychoticum Semap (penfluridol) van de firma Janssen door Alkopharma (Horikx).

Het CBG spant zich in om in een dergelijke situatie bedrijven met elkaar in contact te brengen. Belemmeringen zijn de hoge kosten en de ingewikkelde Europese regelgeving. Een verdere belemmerende factor is het gegeven dat registratiedossiers bij overname niet altijd op orde zijn. Deze verplichting geldt niet bij een al bestaande registratie voor de registratiehouder, de overnemende partij heeft deze verplichting echter wel.

### 7.1.2 Import

Als een geneesmiddel niet meer in Nederland maar wel in andere landen te verkrijgen is, is het mogelijk dit middel te importeren. Het middel kan worden ingekocht in de Europese Economische Ruimte, als er een handelsvergunning is voor Nederland. Diverse gesprekspartners merken op dat import een complexe aangelegenheid is:

- ▶ Er moet aan veel voorwaarden worden voldaan. Zo moet de importerende partij de Nederlandse verplichtingen met betrekking tot farmacovigilantie en het bijvoegen van een Nederlandse bijsluiter op zich nemen.
- ▶ Veel verzekeraars vergoeden het geïmporteerde alternatief maar gedeeltelijk. De (hoge) transportkosten worden helemaal niet vergoed.

Beide factoren werpen een drempel op bij het realiseren van een snelle oplossing voor een tekort.

#### Voorstel

Versoepeling van de regelgeving in het geval van een dringend tekort kan hier een oplossing vormen. Ook zouden zorgverzekeraars moeten werken met een vergoeding onder voorwaarden, inclusief transportkosten.

### 7.1.3 Artsenverklaring

Als een middel niet in Nederland is geregistreerd kan dit onder voorwaarden worden geïmporteerd en verstrekt aan een individuele patiënt. Deze voorwaarden zijn: de hoofdinspecteur van de IGZ moet toestemming hebben gegeven, de importeur moet beschikken over een artsenverklaring, afgegeven door een voorschrijver en de importeur dient de farmacovigilantie verplichtingen op zich te nemen. Deze procedure wordt door gesprekspartners als omslachtig ervaren wanneer sprake is van noodzakelijke import als gevolg van een tekort van een geneesmiddel in Nederland.

**Zorg voor een eenvoudiger procedure bij het verkrijgen van een artsenverklaring.**

De IGZ heeft overigens ook de mogelijkheid tot het tijdelijk toestaan van afwijkende verpakkingen uit bijvoorbeeld andere EU-landen.

Intramuraal worden deze middelen betaald uit het budget van de instelling. Extramuraal kan de zorgverzekeraar besluiten om het niet-geregistreerde geneesmiddel wel of niet te vergoeden.

**Vergoeding van niet-geregistreerde middelen kan mogelijk plaatsvinden vanuit het vereveningsfonds.**

Als een niet-geregistreerd geneesmiddel door de zorgverzekeraar wordt vergoed is dit exclusief de -vaak hoge kosten voor transport. Het is niet duidelijk wie deze transportkosten voor zijn rekening moet nemen.

#### **Voorstel**

Het moet mogelijk worden gemaakt dat de zorgverzekeraar ook de transportkosten kan vergoeden.

#### **7.1.4 Dwanglicentie**

Het Nederlandse octrooirecht biedt de mogelijkheid tot de (tijdelijke) dwanglicentie. De dwanglicentie verplicht de octrooihouder om een andere partij het recht te geven tot tijdelijke productie en levering van het geneesmiddel waarbij het tekort speelt. De dwanglicentie is een zeer zwaar middel dat alleen opgelegd kan worden door het Ministerie van Economische Zaken als het algemeen belang dit vereist. Daarbij moeten royalty's worden betaald aan de partij die het octrooi overdraagt. Dwanglicenties zijn uiterst zelden toegepast in Nederland.

#### **Voorstel**

Pas de dwanglicentie toe als het patent geneesmiddelen betreft die essentieel worden geacht voor de volksgezondheid.

### **7.2 Regelgeving en regulering - te ontwikkelen maatregelen**

#### **7.2.1 Inrichting van het beleid**

Een oplossing is het beleid zo in te richten dat het zo min mogelijk geneesmiddeltekorten genereert. Dit betekent dat men bij de ontwikkeling van regelgeving op het terrein van prijzen en kwaliteit van geneesmiddelen een afweging maakt met betrekking tot de risico's op geneesmiddeltekorten.

**Als (Europese) wetgeving aangepast wordt moet er ook aandacht zijn voor het principe van voor-wat-hoort-wat: biedt de fabrikant een incentive waardoor hij geneigd is maatregelen daadwerkelijk te nemen.**

#### **Oplossing**

In de inleiding van dit hoofdstuk is beschreven dat de EMA het punt van de afweging meeneemt bij de aanpak van geneesmiddeltekorten.

#### **7.2.2 Registratie**

Wanneer er tekorten zijn in Nederland heeft de producent vaak nog in andere Europese landen een voorraad, maar hij mag deze niet zondermeer importeren in Nederland.

## Voorstellen

- ▶ Maak het mogelijk dat registraties van geneesmiddelen sneller kunnen worden aangepast om ompakken van geneesmiddelen te vergemakkelijken.
- ▶ Versoepel de regelgeving zodat bij problemen bijvoorbeeld voor Duitsland bestemde blisters kunnen worden gebruikt in Nederland.

### 7.2.3 GMP-audits

De VS congrescommissie vond geen voorbeelden waarbij de sluiting van productielijnen verband hield met geneesmiddelgebreken die geleid zouden hebben tot schade aan gebruikers (Issa). Dit betekent dat een beter beleid van de FDA zou geweest zijn om gerichte verbeteringen onder nauwe supervisie van de FDA te maken dan sluiting van productielijnen (Issa). De congrescommissie beveelt daarom aan dat de protocollen van de FDA worden herzien zodat het agentschap de reikwijdte van zijn acties op het aanbod van kritieke producten in ogenschouw neemt. Het is dus belangrijk dat rekening wordt gehouden met de beoordeling van productiefaciliteiten met de beschikbaarheid van de geproduceerde geneesmiddelen. Bij Europese gezondheidsinspecties wordt onder meer ook gekeken naar beschikbaarheid. In de gesprekken met Nederlandse stakeholders zijn over GMP-audits geen specifieke opmerkingen gemaakt.

### 7.2.4 Preferentiebeleid

Gesprekspartners stellen vrijwel unaniem dat het preferentiebeleid tot grote kostenbesparingen heeft geleid. Tegelijkertijd signaleert men dat wat betreft prijsvorming de bodem voor veel geneesmiddelen is bereikt. Leveranciers trekken zich terug uit de markt met als gevolg een grotere kans op tekorten.

Op het ogenblik zijn de preferentieprijzen niet transparant. Voor inzicht in de effecten van de preferentieprijzen is transparantie essentieel. Tegengeluiden zijn ook hoorbaar:

**prijstransparantie is funest voor de marktwerking. Als dus transparantie geëist zou worden dan gaan fabrikant eerder over tot sanering van producten in een bepaald land.**

De overheid heeft geen bevoegdheid om in te grijpen op de preferentieprijzen, maar kan wel in overleg gaan met de zorgverzekeraars om te kijken of het preferentiebeleid dusdanig kan worden ingericht dat de kans op geneesmiddeltekorten wordt teruggebracht.

Oplossingen die door gesprekspartners werden genoemd:

- ▶ Haal geneesmiddelen met een zeer lage prijs (bijv. < € 2,- per patiënt per maand) en een hoog volume uit het preferentiebeleid.
- ▶ Stel een minimumprijs vast per geneesmiddelen en laat geen leveranciers toe die onder deze prijs leveren.
- ▶ Pas het IDEA-model<sup>5</sup> van Achmea algemeen toe, omdat dit betere kansen biedt op het voorkomen van tekorten.
- ▶ Laat binnen het preferentiebeleid het pakket van de grootste regionale zorgverzekeraar domineren. De kleine zorgverzekeraars volgen de in de regio dominante zorgverzekeraar.

<sup>5</sup> Het IDEA-model gaat uit van een maximumvergoeding. De apotheek kan zelf bepalen wat hij daarvoor levert.

De winnende aanbesteder ook moet leveren.

- ▶ De winnende aanbesteder ook moet leveren. Het is wenselijk dat de aanbestedende partij werkelijk ook in staat is aan zijn verplichtingen te voldoen. Op het niet voldoen moet een duidelijke sanctie staan. Als voor de winnende partij geldt dat deze voor een half jaar de levering krijgt, dan moet deze ook gedurende zeker een half jaar daadwerkelijk leveren. De partij moet aan zijn verplichtingen kunnen doen, omdat de partijen die de aanbesteding verliezen hun productie aanpassen.

### 7.2.5 Mandatering

Mandatering houdt de mogelijkheid in dat een instantie wordt aangewezen om een geneesmiddel op de markt te houden, als de houder van een handelsvergunning het CBG vraagt om deze in te trekken. Nu is er in Nederland geen partij is die het mandaat heeft om te beslissen of een geneesmiddel op de markt blijft als intrekking van de handelsvergunning door de fabrikant is aangevraagd bij het CBG. Deze beslissing ligt volledig bij de eigenaar van de handelsvergunning.

Het CBG heeft uitsluitend informele middelen om de beschikbaarheid van een geneesmiddel in Nederland te blijven garanderen als doorhaling van de handelsvergunning is aangevraagd. Zo wordt soms 'naming and shaming' ingezet. Ook is onlangs succes geboekt door met een fabrikant tot overeenstemming te komen tot handhaving van de handelsvergunning in het Verenigd Koninkrijk met parallelimport naar Nederland.

Het verlenen van mandaat om geneesmiddelen op de Nederlandse markt te kunnen houden aan een instantie roept ook onmiddellijk vragen op: wil de farmaceutische industrie in die situatie nog wel nieuwe geneesmiddelen in Nederland registreren? Wil de farmaceutische industrie dan nog wel onderzoek doen in Nederland?

#### Voorstel

Onderzoek de mogelijkheden en randvoorwaarden met betrekking tot mandatering.

### 7.2.6 Collegiale bereiding

Veel geneesmiddelen kunnen bereid worden door apothekers. De Geneesmiddelenwet echter staat het doorleveren van ongeregistreerde, collegiaal bereide geneesmiddelen niet toe wanneer het geneesmiddelen betreft die ook geregistreerd zijn door een producent. Achtergrond hierbij is dat collegiaal bereide geneesmiddelen aan dezelfde (kwaliteits)eisen moeten voldoen als handelspreparaten. Bereidingen door apothekers mogen worden doorgeleverd aan andere apothekers wanneer voldaan wordt aan de regels van de IGZ-circulaire Grootschalig bereiden door apotheken (2007-02-IGZ):

- ▶ aanwezigheid van een productdossier ter onderbouwing van de rationaliteit en de ontwerp kwaliteit
- ▶ bereid wordt volgens GMP-principes
- ▶ geen geregistreerd therapeutisch equivalent in Nederland of in een andere EU-lidstaat op de markt

Met doorleveren kunnen geneesmiddelen beschikbaar worden gemaakt. Dit brengt wel hoge administratieve lasten en kosten met zich mee.

Er is steeds meer kwaliteitsdocumentatie nodig.

Collegiale bereiding is toegestaan in de volgende gevallen:

- ▶ de registratie is doorgehaald en er is nog een kleine groep patiënten die aangewezen is op het middel en er is geen geschikt alternatief voorhanden
- ▶ middelen tijdelijk niet voorhanden zijn, maar er vooruitzicht is dat het betreffende middel binnen afzienbare tijd weer ter beschikking zal komen

### Voorstellen

- ▶ Overweeg om collegiale bereiding te subsidiëren bij een geschrapte registratie van een geneesmiddel voor een kleine groep patiënten wanneer geen alternatief voorhanden is. Wellicht kan het vereveningsfonds van de zorgverzekeraars (via CVZ) hier een rol in spelen.
- ▶ Maak voor kritische (groepen) geneesmiddelen een vergelijking tussen de kosten van import en de kosten van eigen bereiding. Deze vergelijking kan worden meegenomen in de keuze voor het beste alternatief. De zorgverzekeraar baseert hierop de vergoeding.

### 7.2.7 Buffervoorraden van strategisch belangrijke middelen en risicolijs

Als oplossing is ook genoemd het aanhouden van buffervoorraden van als strategisch belangrijk aangemerkte middelen. Strategisch belangrijk betekent dat er bij een tekort een direct gevaar voor de volksgezondheid is. De vraag is echter wie bepaalt welke geneesmiddelen als strategisch belangrijk kunnen worden gekwalificeerd en het is een kostbare zaak, zeker als het geneesmiddelen betreft met een korte houdbaarheid.

Verschillende partijen pleitten voor een lijst van kritische producten die zeker in Europa beschikbaar zou moeten zijn.

**Zo een lijst kan worden opgesteld door organisaties van beroepsverenigingen van artsen en apothekers. Hierbij wordt gedacht aan een nader uit te werken stimuleringsregeling om kritische producten voor een nader te bepalen periode, bijvoorbeeld twee weken, in voorraad te houden. Hierbij moet men verder rekening houden met of het lastig of minder lastig te produceren geneesmiddelen betreft.**

Welke geneesmiddelen zouden eigenlijk nooit tekort moeten zijn vanwege het verhoogde risico bij patiënten? Het RIVM ontwikkelt, in het kader van het onderzoek naar borging van de continuïteit van de geneesmiddelen-voorziening van het ministerie van VWS, een risicomodel voor het optreden van schade voor patiënten door geneesmiddeltekorten. Dit model zal criteria aanleveren die inzicht geven in mate van schade voor de volksgezondheid van tekorten van (bepaalde) geneesmiddelen. Deze criteria kunnen mede bepalend zijn voor het opstellen van bedoelde lijst. De NVvO heeft aangegeven dat zij een dergelijke lijst voor oncolytica van belang acht. Mogelijk kan ook de WHO-lijst van essential drugs uitgangspunt vormen.

### 7.3 Samenwerking

Nederland kent een informele 'schil' van met name apothekers, Farmanco, IGZ en het CBG die (toekomstige) leveringsproblemen met individuele geneesmiddelen oplossen voordat deze tot problemen voor patiënten leiden. Deze 'schil' bevindt zich in een wankel evenwicht. Apothekers ontvangen bijvoorbeeld geen vergoeding voor hun werkzaamheden om bij een tekort een juist alternatief aan een patiënt te kunnen geven.

**In 2011 was het oncolyticum cytarabine niet leverbaar. Ziekenhuisapothekers hebben de handen ineengeslagen en één persoon verantwoordelijk gemaakt om cytarabine van overal ter wereld te importeren.**

Ook de IGZ was hierbij nauw betrokken.

Vrijwel alle gesprekspartners benoemen de noodzaak tot meer samenwerking tussen voorschrijvers, afleveraars en patiënten in de toekomst om tekorten te voorkomen. Hierbij verwijst men regelmatig naar de VS, waar een 'samen sterk'-beweging heeft geleid tot het opnemen van geneesmiddeltekorten op de politieke agenda.

Daarnaast werd het grote belang van meer (politieke) samenwerking op Europees niveau veel genoemd.

- ▶ **Gezien de beperkte afneemmarkt in Nederland is Europees overleg noodzakelijk om de positie van Nederland te versterken.**
- ▶ **Echte ingrepen kunnen alleen op Europees niveau plaats vinden.**
- ▶ **Mondiaal gezien vormt Nederland geen markt, het probleem moet op Europees niveau worden aangepakt.**
- ▶ **Wet- en regelgeving met betrekking tot geneesmiddeltekorten op alle niveaus minimaal Europees regelen.**

### 7.4 Informatievoorziening

Een goede registratie van en communicatie over geneesmiddeltekorten draagt bij aan het oplossen en in de toekomst voorkómen hiervan. In Nederland registreert Farmanco tekorten op het moment dat de melding binnenkomt en publiceert hierover op de website. Het CBG en de IGZ informeren belanghebbenden per brief over verwachte tekorten. Het systeem van communicatie en registratie kan verder worden versterkt.

#### 7.4.1 Tijdige melding tekort

In de VS zijn producenten verplicht een verwacht tekort een half jaar van tevoren aan te melden. Gottlieb 1 maakt bij de vroege notificatie de aantekening dat het netto effect weleens een verdere stimulans voor fabrikanten zou kunnen zijn om betrokken geneesmiddelen niet te produceren. Ook gesprekspartners noemen de meldingsplicht van fabrikanten in de VS.

**In de VS is wettelijk vastgelegd dat farmaceutische bedrijven zes maanden van tevoren dreigende tekorten bij de FDA moeten melden, zodat er tijdig naar alternatieven gezocht kan worden.**



Artikel 36 lid 2.6 van de Geneesmiddelenwet kent een periode van twee maanden. De houder van de handelsvergunning meldt het College uiterlijk twee maanden van tevoren wanneer de handel in een geneesmiddel tijdelijk of blijvend wordt stopgezet.

#### 7.4.2 Publicatie van informatie

Alle gesprekspartners benoemen het belang van een goede centrale melding, registratie en communicatie van tekorten zodra een tekort zich voordoet. Nederland kent systemen om informatie over geneesmiddeltekorten te publiceren. Farmanco, een initiatief van de KNMP, publiceert op de Farmanco website de geneesmiddeltekorten. Het CBG en de IGZ maken in bepaalde gevallen bekend wanneer er problemen met de productie zijn. Op het ogenblik zijn bij deze informatiesystemen de voorschrijvers niet actief betrokken. Door de voorschrijver vroegtijdig te informeren over tekorten en samen met hen alternatieven uit te werken kan veel werk voor de apothekers voorkomen worden en problematiek als gevolg van geneesmiddeltekorten beter worden vermeden.

Gesprekspartners pleiten voor de oprichting van een 'Farmanco 2.0': uitbreiding van de huidige activiteiten van Farmanco tot het

'eerste meldingsloket bij een gesignaleerd tekort'.

Noodzakelijk is de uitbreiding van de huidige activiteiten met/tot:

- ▶ formele samenwerking met CBG en IGZ
- ▶ een grotere rol van alle relevante partijen in het komen tot oplossingen/strategieën
- ▶ uitgebreidere registratie van tekorten
- ▶ een database waar ervaringen met oplossen van eerdere tekorten te raadplegen zijn: de informatie van Farmanco is het begin van de feitelijke oplossing. Deze database is toegankelijk voor alle relevante partijen zodat oplossingen niet steeds opnieuw hoeven te worden uitgewerkt

Het verdient ook aanbeveling om patiëntenorganisaties bij de informatievoorziening en Farmanco 2.0 te betrekken, omdat deze een voorlichtende rol naar hun achterban kunnen spelen. In gesprekken merken patiëntenorganisaties op dat zij momenteel nauwelijks worden betrokken als het gaat om communicatie over tekorten naar de relevante patiënten. Er is weinig transparantie over de reden waarom iemand naar een ander geneesmiddel wordt omgezet. Tegelijkertijd kan meer transparantie onnodig onrust onder patiënten veroorzaken.

In 2011 werd de NFK door Janssen Cilag geïnformeerd over het tekort aan Caelyx. De NFK werd betrokken in het overleg over de mogelijke te zetten stappen richting patiënten. Besloten werd om vanuit de NFK geen verdere informatie aan patiënten te geven. NFK had bijzonder veel waardering voor dit initiatief van Janssen Cilag.

Ook kan de informatie op producentenniveau over tekorten worden verbeterd. Men zou ondernemingen kunnen toestaan informatie te delen over elkaars productiecapaciteit en beschikbaarheid van producten (met name wanneer actuele geneesmiddel tekorten dreigen). Dit geeft natuurlijk wel risico op ongewenste samenwerking van de grote producenten (Issa).

## 7.5 Mogelijkheden in het economische verkeer

De farmaceutische bedrijfskolom is een commerciële sector. Naast een maatschappelijke verantwoordelijkheid is hier ook sprake van commerciële belangen.

### 7.5.1 Behoud van productie

Chabner noemt de mogelijkheid om grote farmaceutische producenten hun geneesmiddelen als generica te gaan laten aanbieden, nadat middelen uit patent zijn gegaan. Maar daarvoor moet aan deze ondernemingen de incentive van een redelijke winst worden geboden.

Een andere mogelijkheid is dat als onderdeel van een nieuwe registratie-aanvraag van producenten wordt geëist dat deze projecties geven voor de vraag en plannen indien die laten zien hoe aan de vraag kan worden voldaan. Verdere eis zou kunnen zijn dat een onderneming productie overcapaciteit aanhoudt voor zijn generieke geneesmiddelen. Ook Chabner noemt een grotere financiële incentive voor producenten van generica zodat het 'track record' van de generieke industrie verbetert.

**Bij geplande tekorten zou Nederland een "eigen" parallelhandel op kunnen zetten. Registratie blijft dan bijvoorbeeld alleen bestaan in Frankrijk, Nederland importeert het geneesmiddel en hoeft alleen voor de juiste verpakking met een Nederlandse bijsluiter te zorgen.**

### 7.5.2 Sterfhuisconstructie

Bij obsoleete middelen kan een sterfhuisconstructie gehanteerd: zeer ruim van tevoren is bekend dat dit middel van de markt gaat, patiënten kunnen zeer rustig omgezet worden naar alternatieven. Dit kan grote problemen voorkomen. De constructie kan bestaan uit goede communicatie over het van de markt gaan en het zo nodig aanleggen van een voorraad bedoeld voor de tijd die nodig is om alle patiënten om te zetten.

# Literatuur

- ▶ Alspach JG. Is the drug shortage affecting patient care in your critical care unit? *Critical Care Nurse* 2012; 32(1):8-13.
- ▶ Chabner BA. Drug shortages - A critical challenge for the generic-drug market. *NEJM* 2011; 365(23):2147-9.
- ▶ Charatan F. Prescription drug shortages plague US. *BMJ* 2001; 322(7279):130.
- ▶ Deutschmann W. Supply shortages in Germany. *Eur J Hosp Pharm* 2004;10(6):144-5.
- ▶ *EJHP Practice* 2005;1(1)50-53.
- ▶ Deutschmann W. Drug shortages at a hospital pharmacy in Germany. *EJHP Practice* 2007;13(6):44-48.
- ▶ Reflection Paper on Product Supply and Implementation Plan. EMA (niet gepubliceerd).
- ▶ Gottlieb S. The causes of drug shortages and proposals for repairing these markets. Statement for the Committee on Oversight and Government Reform Subcommittee on Healthcare on November 30, 2011. American Enterprise Institute, <http://www.aei.org/speech/health/healthcare-reform/the-causes-of-drug-shortages-and-proposals-for-repairing-these-markets/>.
- ▶ Gottlieb S. Drug shortages: why they happen and what they mean. Statement before the Senate Finance Committee, December 7 2011. Zie <https://www.aamc.org/advocacy/washhigh/highlights2011/268980/120911senatefinancecommitteexploresdrugshortages.html>.
- ▶ Gray A, Manasse HR. Shortages of medicines: a complex global challenge. *Bull World Health Organ* 2012;90(3): 158-158A.
- ▶ Hage J. Drug Shortage: Medicines shortages in the UK and Ireland. *EJHP* 2004;4:87.
- ▶ Haninger K, Jessup A, Koehler K. Economic analysis of the causes of drug shortages. ASPE Issue Brief, oktober 2011, <http://aspe.hhs.gov/sp/reports/2011/DrugShortages/ib.shtml>.
- ▶ Horikx A. Beschikbaarheidsproblemen van geneesmiddelen. *Geneesmiddelenbull* 2010;44(12):133-41.

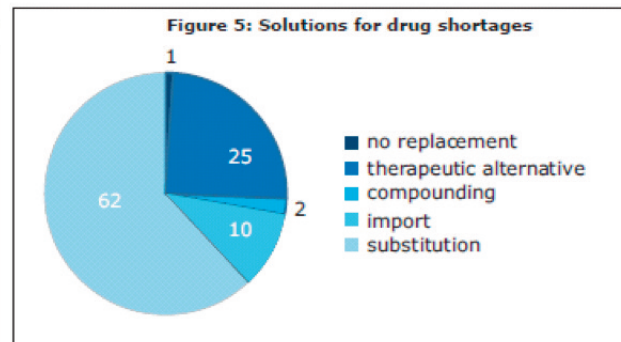
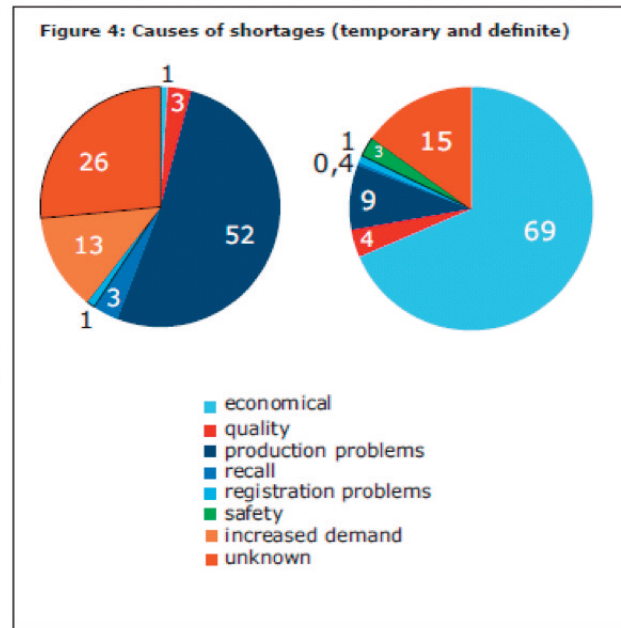
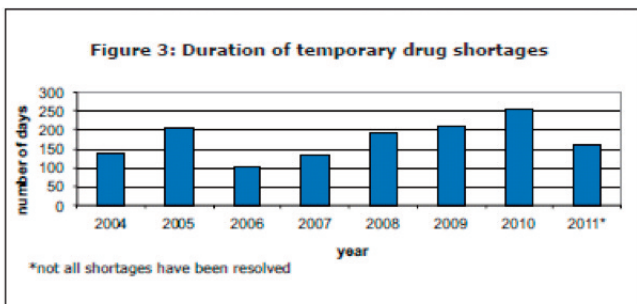
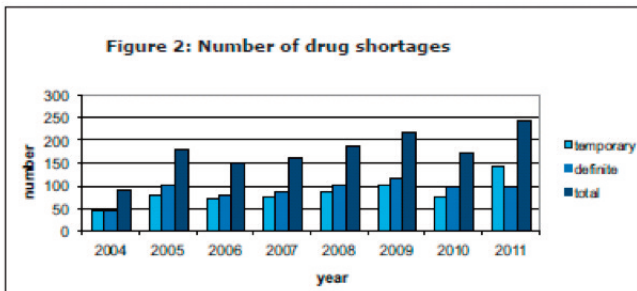
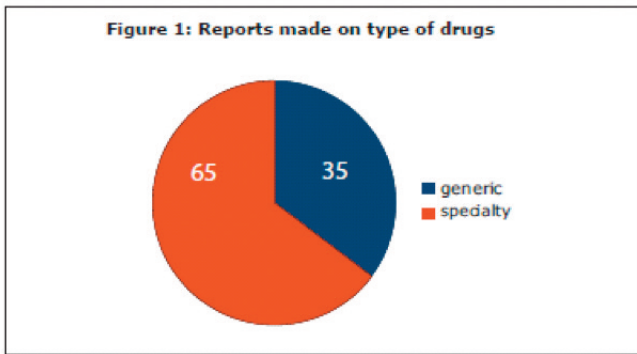
- ▶ Drug shortages: a closer look at products, suppliers and volume volatility. Report by IMS, november 2011.
- ▶ U.S. House of Representatives. Committee on Oversight and Government Reform. FDA's contribution to the drug shortage crisis. Darrell Issa, chairman. Staff report June 15th, 2012.
- ▶ Jensen V, Rappaport BA. The reality of drug shortages. The case of the injectable agent propofol. NEJM 2010;363: 806-7.
- ▶ Jolivet I. Drug Shortages: Medicines shortages in France. EJHP 2004;5:94.
- ▶ Kaakeh R, Sweet BV, Reilly C et al. Impact of drug shortages on U.S. health systems. Am J Health-Syst Pharm. 2011(68):e13-e21.
- ▶ Morrison A. Drug supply disruptions. CADTH Environmental scan 2011(17):1-16.
- ▶ Wahlroos H. Drug Shortages: The surprising problem of unavailable medicines. To accompany the Denmark Country Focus, a view of drug shortages from Finland. EJHP 2004;3:72.
- ▶ Yves Liem TB, Lindemans AD, Langebner T, Vulto AG. Drug Shortages in hospital pharmacy: experiences from Europe, EJHP 2004;2:46-48.



# Bijlage 1

## Analyse door Farmanco van datameldingen geneesmiddelen-tekorten in Nederland 2004-2011

Bron: Farmanco, oktober 2012.





## Wettelijk kader

### **Geneesmiddelenwet art 36 lid 2:**

2. De groothandelaar draagt er voorts voor zorg dat hij over een zodanig assortiment en een zodanige voorraad van geneesmiddelen beschikt dat hij snel kan voldoen aan de vraag naar geneesmiddelen van degenen die bevoegd zijn geneesmiddelen ter hand te stellen.

### **Geneesmiddelenwet art 47 lid 4 ('sunset clause'):**

4. Indien een geneesmiddel gedurende drie opeenvolgende jaren niet daadwerkelijk in de handel is gebracht of is geweest, vervalt de desbetreffende handelsvergunning. Het College doet daarvan mededeling aan de vergunninghouder. In uitzonderlijke omstandigheden kan het College, om redenen van volksgezondheid, de handelsvergunning in stand laten.

### **Geneesmiddelenwet art 49 lid 6, 7 en 8:**

6. De houder van de handelsvergunning deelt het College mee wanneer de handel in een geneesmiddel tijdelijk of blijvend wordt stopgezet. Behoudens uitzonderlijke omstandigheden, vindt deze mededeling plaats uiterlijk twee maanden voor de onderbreking of stopzetting.

7. Onverminderd artikel 77, eerste lid, onder d, verstrekt de houder van de handelsvergunning voor een geneesmiddel desgevraagd aan het College gegevens over het afzetvolume van het geneesmiddel en de in zijn bezit zijnde gegevens betreffende het aantal recepten.

8. De houder van een handelsvergunning draagt ervoor zorg dat het geneesmiddel waarop de handelsvergunning betrekking heeft, in voldoende mate voorradig is voor groothandelaren of apothekers teneinde in de behoeften van patiënten te kunnen voorzien.

### **Geneesmiddelenwet art. 52 lid 1:**

1. Het College kan om volksgezondheidsredenen een handelsvergunning verlenen aan een naar zijn oordeel daarvoor in aanmerking komende rechtspersoon die met de verlening kan instemmen, indien het desbetreffende geneesmiddel niet in Nederland in de handel is, maar wel in een andere lidstaat.



## Lijst van geïnterviewden

### Overzicht marktpartijen

#### Koepels en achterban

Overzicht marktpartijen	Gesproken met	Functie
KNMP Farmanco	mw. drs. D.J. Postma dhr. O.S.N.M. Smeets	Apotheker Apotheker
KNMP Winap-GIC	mw. drs. A.C.A.M. Lelie-van der Zande mw. drs. A. Horikx	Manager GIC Apotheker bij het GIC
NVZA St. Maartenskliniek	dhr. drs. H.B. Benraad	Ziekenhuisapotheker, Portefeuillehouder bij NVZA
Erasmus Medisch Centrum	prof. dr. A.G. Vulto mw. M.C.G. Buijens, MSc	Ziekenhuisapotheker Stafmedewerker inkoop & logistiek apotheek
NPCF	J. Benedictus	Beleidsmedewerker
ZN	mw. drs. A.L.C. Sonneveldt	Apotheker, Beleidsmedewerker zorg
Consumentenbond	dhr. C.A. Jakobs	Beleidsadviseur zorg
NFK	mw. dr. M.P.J. Tutein Nolthenius-Evers	Beleidsmedewerker

#### Deelnemers ronde tafel conferentie oncologie

Nederlandse Vereniging voor Oncologie	mw. dr. V.J. de Ru	Voorzitter
Ned Ver Kindergeneeskunde; kinderoncologie	prof. dr. P.M. Hoogerbrugge	Kinderoncoloog
Ned Ver van Medisch Oncologen	prof. dr. A. Gelderblom	Medisch oncoloog en voorzitter NVMO
Ned Ver Ziekenhuis Apothekers	prof. dr. J.H. Beijnen	Ziekenhuisapotheker
VWS	drs. M.R.Th.W. Sanders	Afdelingshoofd, directie GMT
VWS	mw. A.D. Brak	Projectleider BCG
RIVM	mw. dr. M.M. Weda dhr. R. Heijink	Apotheker, projectleider deelproject BCG Onderzoeker, gezondheids econoom

Overzicht marktpartijen	Gesproken met	Functie
<b>Fabrikanten/leveranciers/afnemers incl. koepels</b>		
Nefarma	drs. P. Wouters	Hoofd communicatie
Pfizer bv	mw. N. Çaliskan-Yassen	Responsible pharmacist, PQCO
Teva Pharma BV	drs. J.W.Scheer B. Beekman	Director sales Senior director sales & marketing retail
Astra Zeneca	drs. A.J.J. Antonisse	Manager economic affairs
Bogin	drs. P.F. Bongers	Directeur
BG Pharma, Bond volgesorteerde groothandel	mr. G. Aldershof	Secretaris
Mediq	M. Kortleve A. van Marle	Hoofd beleidsontwikkeling Directeur commerciële zaken
<b>Overheid</b>		
IGZ	mw. drs. J.M.M. Hansen drs. A.J. Smallenbroek mw. drs. M.M. Klaassen	Hoofd inspecteur Inspecteur voor de farmaceutische bedrijven Senior adviseur, Domeinsecretaris
CBG	prof.dr. H.G.M. Leufkens mw. drs. A.G. Kruger-Peters  mw. drs. B.M. van Elk  drs. A.H.P. van Gompel	Voorzitter Secretaris beleid, bestuurlijke & regulatoire zaken Beleidsadviseur beleid, bestuurlijke & regulatoire zaken
<b>Persoonlijke titel</b>		
Adviesbureau Brabers	R.W. van Ierschot  prof. dr. Y.A. Hekster	Adviseur, jurist  Klinisch farmacoloog, adviseur bij het CBG





## Afkortingen

<b>AHA</b>	American Hospital Association
<b>API</b>	Active Pharmaceutical Ingrediënt
<b>ASHP</b>	American Society of Health-System Pharmacists
<b>BG Pharma</b>	Bond van Groothandelaren in het Pharmaceutisch bedrijf
<b>Bogin</b>	Bond van Generieke Geneesmiddelenindustrie Nederland
<b>CBG</b>	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
<b>CVZ</b>	College voor Zorgverzekeringen
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>Gebu</b>	Geneesmiddelenbulletin
<b>GMP</b>	Good Manufacturing Practice
<b>GVS</b>	Geneesmiddelenvergoedingssysteem
<b>IDEA</b>	Integraal Doelmatigheidscontract Excellente Apothekers
<b>IGZ</b>	Inspectie voor de Gezondheidszorg
<b>IVM</b>	Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik
<b>KNMP</b>	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
<b>MMA</b>	Medicare Modernization Act
<b>NFK</b>	Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties
<b>NPCF</b>	Nederlandse Patiënten- en Consumentenfederatie
<b>NVvO</b>	Nederlandse Vereniging voor Oncologie
<b>NVZA</b>	Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
<b>RIVM</b>	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
<b>SFK</b>	Stichting Farmaceutische Kengetallen
<b>VWS</b>	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
<b>WPG</b>	Wet Publieke Gezondheid
<b>ZN</b>	Zorgverzekeraars Nederland







Instituut voor  
Verantwoord Medicijngebruik