

Wissenschaftliche Prüfungsarbeit zur Erlangung des Titels

**”Master of Drug Regulatory Affairs, M.D.R.A.”**

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

---

**Ansätze zur Verbesserung der Überwachung der  
Arzneimittelversorgungssicherheit durch Nutzung und Auswertung  
regulatorischer Daten**

---

vorgelegt von Volker Mael

Bonn, den 21. Oktober 2022

## Zusammenfassung

Während der Corona-Pandemie wurde die Anfälligkeit von Lieferketten in Abhängigkeit anderer, teilweise globaler, aber auch lokaler Ereignisse, nachdrücklich aufgezeigt. Aber auch die Blockade des Sueskanal im Jahr 2021 durch das Schiff „Ever Given“ für etwa sechs Tage mit geschätzten wirtschaftlichen Folgeschäden von etwa 9 Mrd. USD pro Tag [1] sowie der Angriffskrieg Russlands auf die Ukraine zeigen die Fragilität von Handelsketten und der Versorgungssicherheit.

In Anbetracht dieser Ereignisse wurde diese Masterarbeit dadurch motiviert, unter Nutzung der zur Verfügung stehenden Daten aus dem Bereich der Regulatorik herauszufinden, welche Abhängigkeiten für besonders versorgungsrelevante und versorgungskritische Arzneimittel bestehen. Mit Hilfe moderner Methoden der Datenvisualisierung und -analyse soll ein weiteres Werkzeug geschaffen werden, um die Versorgungslage noch besser beobachten und bewerten zu können.

Da die stetige Versorgung mit sicheren Arzneimitteln eine zentrale Rolle in unserem Gesundheitssystem einnimmt und viele Therapien diese voraussetzen, wurde bereits 2016 der „Jour-Fixe Liefer- und Versorgungsengpässe“ unter der Leitung des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gebildet, welcher als Beirat 2020 formalisiert und entsprechend ins Arzneimittelgesetz übernommen wurde (vgl. 2).

Regulatorisch bildet §52b Absatz 3 des Arzneimittelgesetzes die Rechtsgrundlage für das BfArM gemeinsam mit dem Beirat zur kontinuierlichen Beobachtung und Bewertung der Versorgungslage. Folgend sind nach Absatz 3c Listen der versorgungsrelevanten und versorgungskritischen Wirkstoffe durch das BfArM bereitzustellen.

Ziel dieser Masterarbeit ist, neben der thematischen Auseinandersetzung mit dem Thema der Liefer- und Versorgungsengpässe im Bereich der Arzneimittelzulassung, die Entwicklung einer Software, um die betreffenden Arzneimittel zu identifizieren und entsprechend zu klassifizieren.

Der besondere Fokus der entwickelten Software liegt hierbei auf der zusätzlichen Aufbereitung der Daten: Diese ermöglicht es, die Arzneimitteldaten im Kontext von Stoffgruppen darzustellen. Hierbei gehören verschiedene Salze einer Substanz beispielsweise der gleichen Stoffgruppe an.

Dieser Ansatz erlaubt es, nicht nur Abfragen und Aussagen auf Arzneimittel-Ebene zu treffen, sondern für alle Arzneimittel einer Stoffgruppe. Weiterhin ist dieser Ansatz nicht auf einzelne Stoffe beschränkt, sondern lässt sich beliebig erweitern, etwa um Kombinationspräparate.

Perspektivisch können durch einen modularen Ansatz weitere Datenquellen eingebunden werden (SecurPharm, IQVIA, IFA, Daten einer BfArM-internen Fälschungsdatenbank), um somit eine bestmögliche Aussage über die derzeitige Versorgungslage treffen zu können und mithilfe von Machine-Learning-Ansätzen durch unsupervised learning Methoden, wie Clusteranalysen und Anomaliedetektion frühzeitig zu warnen und den Fachexperten zu ermöglichen, geeignete Gegenmaßnahmen zu ergreifen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>V</b>
<b>Akronyme</b>	<b>VIII</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Ausgangssituation . . . . .	1
1.1.1 Arzneimittel- und Antrags-Datenbank (AmAnDa) . . . . .	2
1.1.2 PharmNet.Bund-Portal Lieferengpässe . . . . .	2
1.1.3 PharmNet.Bund-Datenbank Partnerinformationen . . . . .	3
1.1.4 Katalogportal . . . . .	4
1.1.5 DE-SRS . . . . .	4
1.2 Probleme und offene Fragestellungen der bisherigen Lösungen . . . . .	5
<b>2 Rechtsgrundlage</b>	<b>7</b>
2.1 Nationale Regelungen in Deutschland . . . . .	7
2.1.1 Einrichtung eines Beirats zur Beobachtung und Bewertung der Versorgungslage mit Arzneimitteln . . . . .	8
2.2 Europäische Strukturen . . . . .	11
2.2.1 Heads of Medicines Agencies (HMA)/European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur) (EMA) Task Force on the Availability of Authorised Medicines for Human and Veterinary use . . . . .	12
2.2.2 Shortages catalogue . . . . .	12
2.2.3 Verordnung (EU) 2022/123 . . . . .	12

<b>3</b>	<b>Methoden</b>	<b>16</b>
3.1	Beschreibung der zur Verfügung stehenden Daten . . . . .	16
3.1.1	Entwicklungsumgebung . . . . .	16
3.1.1.1	Datenbank . . . . .	18
3.1.1.2	Backend . . . . .	18
3.1.1.3	Frontend . . . . .	19
3.1.2	Datenqualität der Quelldatenbank . . . . .	20
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>21</b>
4.1	Features der Software . . . . .	21
4.1.1	Verwaltung der Listen nach §52b (3c) . . . . .	21
4.1.2	Verknüpfung der Listen mit der Fachanwendung AmAnDa . . . . .	21
4.1.3	Überprüfung der Arzneimittelklassifizierungen anhand der Listen zur Nutzung in Nachfolgesystemen . . . . .	22
4.1.4	Statistiken . . . . .	23
4.1.4.1	Aggregierte Statistiken . . . . .	23
4.1.4.2	Statistiken zur Historie von Stoffgruppen . . . . .	24
4.1.5	Suche und Sortierung . . . . .	24
4.1.5.1	Sortierung . . . . .	25
4.1.5.2	Suche . . . . .	25
4.1.6	Geocoding der Adressdaten zur Visualisierung der Hersteller auf ei- ner Weltkarte . . . . .	26
4.1.6.1	„What-If“ Modus . . . . .	27
4.1.6.2	Einbeziehung der Arzneimittelhistorie . . . . .	28
4.1.6.3	Clustering der geocodierten Daten mittels DBSCAN . . . . .	29
4.1.6.4	Darstellung der Cluster-Abhängigkeiten für unterschiedli- che Stoffe . . . . .	30
4.1.7	Einbindung des Global Disaster Alert and Coordination System (GDACS) . . . . .	32
4.2	Betrachtung und Analyse der Daten . . . . .	34
4.2.1	Betrachtung der geclusterten Daten . . . . .	34
4.2.1.1	Makroskopische Betrachtung . . . . .	34
4.2.1.2	Mikroskopische Betrachtung und Hotspots . . . . .	35
4.2.2	Validierung des Einsatzes der Software am Beispiel . . . . .	37

<b>5 Diskussion und Ausblick</b>	<b>41</b>
5.1 Diskussion . . . . .	41
5.1.1 Bisherige Veröffentlichungen . . . . .	42
5.2 Ausblick . . . . .	43
<b>Literatur</b>	<b>45</b>

# Tabellenverzeichnis

3.1	Übersicht der REST-Endpunkte der Software Arzneimittel Versorgungssicherheit (Name der Anwendung) (AVerS). . . . .	19
4.1	Übersicht der anteiligen Abhängigkeit der gemeldeten Wirkstoffhersteller der versorgungsrelevanten und versorgungskritischen Wirkstoffe an den berechneten Clustern. . . . .	35
4.2	Übersicht der anteiligen Abhängigkeit der gemeldeten Wirkstoffhersteller der versorgungsrelevanten und versorgungskritischen Wirkstoffe an den berechneten Clustern mit Hilfe des alternativen Algorithmus. Insgesamt erkennt man für 4,21 % der versorgungsrelevanten und versorgungskritischen Wirkstoffe eine mindestens 50-prozentige Abhängigkeit von den identifizierten Cluster. Bei 1,15 % der Wirkstoffe liegt die Produktion ausschließlich in den identifizierten Clustern. . . . .	38

Die Nummerierung der Tabellen erfolgt abschnittsweise.

# Abbildungsverzeichnis

1.1	Der Eintrag VersRELEVANT im Katalogportal. . . . .	4
1.2	Beispiel einer Suche aller derzeitig verkehrsfähigen Arzneimittel (Monopräparate) mit dem Wirkstoff Ibuprofen (derzeit auf der Liste der versorgungsrelevanten Wirkstoffe) über die zugehörigen Stoffnummern. . . . .	5
1.3	Teilergebnis des Exports mittels „Ausgeben/Vergleichen“ für den Bereich der Arzneimittelklassifikationen. . . . .	5
1.4	Extraktfunktion in AmAnDa. . . . .	6
3.1	Highlevel-Überblick über den Zusammenhang der unterschiedlichen Systeme	17
4.1	Verwaltung der Listen. Hier kann nach einem erfolgreichen Login eine neue Version hochgeladen werden oder eine frühere Version der Listen wieder aktiviert werden. . . . .	22
4.2	Beispielhafter Eintrag innerhalb der Excel-Liste. . . . .	22
4.3	Darstellung einer Stoffgruppe innerhalb der Software AVerS. . . . .	23
4.4	Monatsstatistiken zu gemeldeten Lieferengpässen seit 2013 als interaktiver Graph. Der Nutzer kann durch Klick auf das entsprechende Label die Ansicht ändern, und somit beispielsweise lediglich die Daten zu versorgungskritischen Arzneimitteln einblenden lassen. . . . .	24
4.5	Darstellung von Ibuprofen innerhalb der Software AVerS. . . . .	25
4.6	Sortierung in der Software AVerS. . . . .	25
4.7	Angewandte Filterung für das Land „Ukraine“ in der Software AVerS. . . . .	26

4.8	Aktuelle Verteilung der Zulassungsinhaber, Wirkstoffhersteller und endfreigebenden Hersteller von Ibuprofen. Die Karte wird über leaflet.js erstellt und ist interaktiv. So lässt sich auf einzelne Städte zoomen, oder auch die markierten Pharmaunternehmen klicken, um die PNR und die Adresse in Erfahrung zu bringen. . . . .	27
4.9	Ein eingezeichnetes Polygon auf der Weltkarte, welches grob die Ukraine umzeichnet. . . . .	28
4.10	Die zum gezeichneten Polygon um die Ukraine aus Abb. 4.9 identifizierten Wirkstoffhersteller. . . . .	28
4.11	Verteilung der Zulassungsinhaber, Wirkstoffhersteller und endfreigebenden Hersteller von Ibuprofen im Jahr 2019. . . . .	28
4.12	Clustering aller gemeldeten Wirkstoffhersteller ( $\text{minPts}=1$ , $\epsilon=250(\text{km})$ ). Unterschiedliche Cluster werden farblich abgegrenzt. Zudem werden die Mittelpunkte der jeweiligen Cluster durch schwarze Punkte hervorgehoben. Bei 2266 unterschiedlichen Wirkstoffherstellern werden bei diesen Parametern 43 Cluster gefunden. . . . .	30
4.13	Clustering aller gemeldeten Wirkstoffhersteller ( $\text{minPts}=50$ , $\epsilon=50(\text{km})$ ). Durch die Wahl der Parameter wurde versucht, Hotspots zu identifizieren; also Orte, an denen sehr konzentriert viele verschiedene Hersteller ansässig sind. . . . .	30
4.14	$\text{minPts}=50$ , $\epsilon=50(\text{km})$ Zoom auf einen der Hotspots. Der Hersteller, der am häufigsten genutzt wird, ist in 350 unterschiedlichen Zulassungen referenziert. . . . .	31
4.15	Verteilung der gemeldeten Wirkstoffhersteller auf die gefundenen Cluster. Falls mehr Cluster gefunden werden, passt sich die Tabelle dynamisch der neuen Anzahl und damit auch bei der weiteren Berechnung an. . . . .	31
4.16	$\text{minPts}=50$ , $\epsilon=1.0 \frac{\text{km}}{\text{Zulassung}}$ Anstelle der 4 Cluster, welche mit ähnlichen Variablen durch den Standard-Algorithmus berechnet werden, ergeben sich hier sieben Cluster. . . . .	32
4.17	Darstellung der Ereignisse aus GDACS in der Software AVerS. . . . .	33

4.18	Darstellung der Ereignisse der letzten 14 Tage in der Software AVerS. Die schwarze Zahl auf orangem Grund gibt die Anzahl der potentiell betroffenen Wirkstoffhersteller an. . . . .	33
4.19	minPts=5, $\epsilon=2700$ (km) Clustering der Daten in 4 Subcluster: Nord- und Mittelamerika, Südamerika, Europa und Asien. . . . .	34
4.20	minPts=50, $\epsilon=50$ (km) Clustering der Wirkstoffhersteller auf die größten Hotspots, also die geographischen Punkte, an denen die meisten Wirkstoffhersteller zu finden sind. . . . .	36
4.21	Übersicht der 61 Ereignisse des letzten Jahres aus GDACS. . . . .	36
4.22	Cluster in Hyderabad und Mumbai gemeinsam mit den aus GDACS verfügbaren Ereignissen des letzten Jahres. Nördlich beider Cluster sind die tropischen Wirbelstürme GULAB-21/SHAHEEN-21 zu erkennen, angrenzend zwischen beiden Clustern eine Flut im November 2021. Östlich des Clusters in Hyderabad ist der tropische Wirbelsturm Asani-22 vorbeigezogen. . . . .	37
4.23	Auch die mit Hilfe des angepassten Algorithmus identifizierten Cluster liegen im Wesentlichen, abgesehen vom Hotspot in Zhejiang, betrachtet auf die Ereignisse aus GDACS, günstig. Von den vier in Indien identifizierten Clustern befinden sich 2 fast vollständig außerhalb der eingezeichneten Gebiete. Lediglich die Cluster in Vadodara und Visakhapatnam waren von einem oder mehr Ereignissen betroffen. . . . .	38
4.24	Darstellung des Wirbelsturms Ian in der Software AVerS zum 01.10.2022. . . . .	39
4.25	Die zum Wirbelsturm Ian identifizierten potentiell betroffenen Wirkstoffhersteller im Einzugsgebiet des Wirbelsturms und damit die potentiell betroffenen Wirkstoffe. . . . .	40
5.1	Regionale Verteilung der Produktionsländer der für den europäischen Markt bestimmten Arzneiwirkstoffe. [45, Abbildung 3-12] . . . . .	43

Die Nummerierung der Abbildungen erfolgt abschnittsweise.

# Akronyme

**AM** Arzneimittel. 2, 20

**AmAnDa** Arzneimittel- und Antrags-Datenbank. I, V, 2–6

**AVerS** Arzneimittel Versorgungssicherheit (Name der Anwendung). IV–VII, 17–19, 23, 25, 26, 32, 33, 38, 39, 41, 43, 44

**BfArM** Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. 1, 2, 8, 17, 20, b

**BVL** Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. 2

**CHMP** Committee for Medicinal Products for Human Use. 11

**CMDh** Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human. 11

**EMA** European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur). I, 1, 2, 11, 12, 41, 42

**EPÜE** Europäische Plattform zur Überwachung von Engpässen. 14

**FDA** Food and Drug Administration (US-amerikanische Arzneimittelbehörde). 42

**HMA** Heads of Medicines Agencies. I, 12

**NCA** National Competent Authority (Nationale Zulassungsbehörde). 11, 12

**NCATS** National Center for Advanced Translational Sciences. 4

**PEI** Paul-Ehrlich-Institut. 2

**PRAC** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. 11

**pU** pharmazeutischer Unternehmer. 7, 9

**USP** US Pharmacopeia. 42, 43

# Kapitel 1

## Einleitung

Liefer- und Versorgungsengpässe sind ein globales Problem und weder spezifisch für Arzneimittel noch für Deutschland. Die besondere Problematik ergibt sich daraus, dass eine Nichtverfügbarkeit unmittelbare Folgen in Bezug auf die Gesundheit haben kann. So gibt es aktuell auf europäischer Ebene konkrete Initiativen, wie die Stärkung der EMA oder auch das EU4Health-Projekt. [2] [3] Der Fokus dieser Arbeit liegt auf den nationalen Datenbanken des BfArM und Daten, die dem BfArM zur Verfügung stehen. Anhand dieser Daten soll exemplarisch eine im Rahmen dieser Masterarbeit neu entwickelte Software getestet werden und zum Einsatz kommen. Dabei erhebt diese Masterarbeit keine Ansprüche auf Vollständigkeit, sondern soll als Proof-of-Concept einen ersten Einblick in die Problematik liefern und als Grundlage für weitere Untersuchungen dienen. Im folgenden Kapitel wird zunächst die Ausgangssituation beschrieben, die beteiligten Systeme kurz umrissen sowie konkrete Probleme und offene Fragestellungen, die mit den bisherigen Lösungen nur schwer oder nicht umsetzbar sind, dargelegt.

### 1.1 Ausgangssituation

Die nach §52b Arzneimittelgesetz definierten Listen (vgl. Kapitel 2) stellen die maßgebliche Basis zur Beobachtung und Bewertung der Arzneimittelversorgung in Deutschland dar. Diese Listen zur Klassifizierung in die drei Kategorien **versorgungsrelevant**, **versorgungskritisch** und **regelmäßige Datenübermittlung nach §52b (3f)** werden, wie in Kapitel 2 im Detail beschrieben, gemeinsam mit dem Beirat erarbeitet.

Am Prozess sind unterschiedliche Stakeholder und Systeme beteiligt. Zum Verständnis

der Zusammenhänge der Systeme werden diese im Folgenden näher erläutert. Interessant ist dabei das Konzept der „Separation of Concerns“ [4, 1. Introduction], das im Bereich des Softwareengineerings dazu dient, die Komplexität von Anwendungen durch Beschränkung auf einen spezialisierten Teilaspekt zu reduzieren. Dieses Konzept wurde ebenfalls bei der Entwicklung der Systeme auf europäischer Ebene, dem sogenannten SPOR (Substances, Products, Organisations, Referentials System der EMA), umgesetzt. [5] Bei SPOR wurden die einzelnen Teilanwendungen, welche miteinander interagieren und beim Product-Management-System (PMS) zusammenlaufen, ebenfalls als getrennte Systeme geplant und entwickelt.

### **1.1.1 AmAnDa**

Bei AmAnDa handelt es sich um das Nachfolgesystem des ursprünglichen Arzneimittelinformationssystems (AMIS). In dieser Datenbank, in die alle Zulassungsdaten des BfArM, Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) einfließen, sind alle Arzneimittel-Faktendaten enthalten, und in diesem werden die Daten im Zuge von Zulassungen und Variations sowie weiterer Folgeverfahren erfasst und fortgeschrieben.

### **1.1.2 PharmNet.Bund-Portal Lieferengpässe**

Im PharmNet.Bund-Portal Lieferengpässe haben pharmazeutische Unternehmen die Möglichkeit für ihre Arzneimittel (AM) Lieferengpässe zu melden. Hierbei meldet man für  $1-n$  AM und dabei für  $m$  verschiedene Packungsgrößen. Neben der Erstmeldung eines Lieferengpasses und Änderungen zu bereits gemeldeten Lieferengpässen besteht auch die Möglichkeit, die Beendigung eines Lieferengpasses über dieses Portal zu melden. Dabei werden nicht nur die zuvor genannten Daten aufgenommen, sondern ebenfalls Daten zu vorhandenen Lagerbeständen, die geschätzte Dauer des gemeldeten Lieferengpasses und ein vom Pharmaunternehmer geschätzter Marktanteil. Meldungen über Lieferengpässe werden in die AmAnDa-Datenbank übertragen, sodass die Daten an dieser Stelle eine Auswertung zur gegenwärtigen Lage von Lieferengpässen erlauben.

### **1.1.3 PharmNet.Bund-Datenbank Partnerinformationen**

Als weiteres System in PharmNet.Bund-Kontext dient die Datenbank Partnerinformationen zur zentralen Verwaltung von Adressdaten der Pharmaunternehmen. Hierbei ist eine Auftrennung über die beteiligten Bundesoberbehörden vorgesehen. So wird für einen Pharmaunternehmer eine Pharmaunternehmen-Nummer (PNR) vergeben, die hinterlegten Adressdaten, können sich jedoch abhängig von der zuständigen Bundesoberbehörden unterscheiden. Weiterhin ist anzumerken, dass diese Datenbank, ebenso wie AmAnDa, alle Daten historisiert. So ist es möglich, sich Datensätze zu gewissen Zeitpunkten anzuschauen und diese Angaben gemeinsam mit den historischen Angaben eines Arzneimittels zu verknüpfen, um auch in Zukunft mit Sicherheit sagen zu können, wie der Status eines Arzneimittels und der beteiligten Pharmaunternehmen zu einem bestimmten Datum war.

Im Prinzip ist Partnerinformationen mit der OMS-Datenbank aus SPOR vergleichbar.

### 1.1.4 Katalogportal

Das Katalogportal wurde entwickelt, um über Anwendungsgrenzen hinweg ein gemeinsames Vokabular zu pflegen. So stellt das System beispielsweise alle Einträge für den sogenannten Katalog „Arzneimittelklassifikationen“ dar, welche genutzt werden, um auf Arzneimittelenebene bestimmte Kennzeichnungen zu hinterlegen. So existiert beispielsweise eine



Abbildung 1.1: Der Eintrag VersRELEVANT im Katalogportal.

Klassifikation **VersRELEVANT** (vgl. Abb. 1.1), welche für Arzneimittel der entsprechenden Liste nach §52b AMG gesetzt wird. Auch diese Daten werden historisiert und automatisiert an AmAnDa übertragen, um dort im Rahmen der Erfassung von Faktendaten zur Verfügung zu stehen.

### 1.1.5 DE-SRS

Bei DE-SRS handelt es sich um die Substanzdatenbank, welche auf der von National Center for Advanced Translational Sciences (NCATS) entwickelten Open-Source-Software GSRS basiert. [6] Auch in dieser Software werden die Daten versioniert und Änderungen automatisch in die Arzneimittelndatenbank übertragen. Dies sind neben einem eindeutigen Identifier

innerhalb der nationalen Systeme (ASK-Nummer genannt) auch die Synonyme der Stoffe. In die Datenbank DE-SRS wurden die Stoffdaten der früheren AMIS-Datenbank im Zuge der AMIS-Gesamtablösung migriert.

## 1.2 Probleme und offene Fragestellungen der bisherigen Lösungen

Wie schnell aus der Aufzählung der beteiligten Systeme klar wird, ist eine sehr weitgehende Aussage zu **einem einzelnen** Arzneimittel in einer gültigen Version durch die Arzneimittel-datenbank AmAnDa abgedeckt. Die ersten Grenzen dieses Systems ergeben sich jedoch im Zusammenhang mit der Aussage über mehrere Arzneimittel.

AmAnDa besitzt die Möglichkeit, komplexe Suchen zu gestalten (vgl. Abbildung 1.2), wurde jedoch mit dem Ziel entwickelt, die Daten auf Arzneimittelebene zu verarbeiten. Um einen Gesamtüberblick über die Treffermenge einer Suche zu erhalten, kann man diese entweder in eine Excel-Datei exportieren (vgl. Abbildung 1.3), oder aber in die Arzneimittel-Datensätze einzeln hineingehen und die entsprechenden Daten aus dem relevanten Untermenü exportieren.



Abbildung 1.2: Beispiel einer Suche aller derzeitig verkehrsfähigen Arzneimittel (Monopräparate) mit dem Wirkstoff Ibuprofen (derzeit auf der Liste der versorgungsrelevanten Wirkstoffe) über die zugehörigen Stoffnummern.

344	Arzneittelklassifikation	Arzneittelklassifikation	Arzneittelklassifikation	Arzneittelklassifikation
345	Arzneittelklassifikation	LIEFERENG-H: zu diesem Arzneimittel lag eine Meldu*	K0206: Arzneimittel der Rheumatologie (Mono)	K0206: Arzneimittel der Rheumatologie (Mono)
346	Arzneittelklassifikation	Paed-A45-J: Unterlagen zur Verordnung (EG) 1901/200*	LIEFERENG-H: zu diesem Arzneimittel lag eine Meldu*	LIEFERENG-H: zu diesem Arzneimittel lag eine Meldu*
347	Arzneittelklassifikation	SiMerk-Rx-J: Sicherheitsmerkmal Pflicht - Verschreib*	N0028: zz Aufbereitung: Arzneimittel durch Einzel-Mo*	zz Aufbereitung: Arzneimittel durch Einzel-Mo*
348	Arzneittelklassifikation	TSE-Konform: TSE-Konformitätserklärung zum AM zu*	Paed-A45-J: Unterlagen zur Verordnung (EG) 1901/200*	Paed-A45-J: Unterlagen zur Verordnung (EG) 1901/200*
349	Arzneittelklassifikation	VersRel-X-A: dieses AM enthält einen Stoff, der in der*	SiMerk-Rx-J: Sicherheitsmerkmal Pflicht - Verschreib*	SiMerk-Rx-J: Sicherheitsmerkmal Pflicht - Verschreib*
350	Arzneittelklassifikation	VZ0000-70: Bei Zulassung verschreibungspflichtig nac*	TSE-Konform: TSE-Konformitätserklärung zum AM zu*	TSE-Konform: TSE-Konformitätserklärung zum AM zu*
351	Arzneittelklassifikation		VersRel-X-A: dieses AM enthält einen Stoff, de*	VersRel-X-A: dieses AM enthält einen Stoff, der in der*
352	Arzneittelklassifikation		VZ0000-70: Bei Zulassung verschreibungspflichtig*	VZ0000-70: Bei Zulassung verschreibungspflichtig nac*
353	Arzneittelklassifikation			
354	Arzneittelklassifikation			

Abbildung 1.3: Teilergebnis des Exports mittels „Ausgeben/Vergleichen“ für den Bereich der Arzneimittelklassifikationen.

Zuletzt gibt es in AmAnDa noch die Möglichkeit, mittels der „Extrakt“-Funktion eine Statistik zur Ergebnismenge einer Suche zu erhalten. Dadurch ist es zwar möglich, bestimmte Teilaspekte genauer zu untersuchen (vgl. Abbildung 1.4), da die Fragestellungen, die im Bereich der Liefer- und Versorgungsengpässe jedoch immer ähnlich strukturiert sind, ist es sehr zeit- und rechenintensiv diese über das Userinterface abzubilden. So benötigt ein Extrakt zur Überprüfung der Klassifikationen im Hinblick auf **versorgungrelevant** oder **versorgungskritisch** für eine Stoffgruppe mehr als 2 Minuten.

**Ebene 1**      **Ebene 2**      **Attribut**

Anwendungsgebiete      Arzneimittelklassifikat      Arzneimittelklassifikat      Extrakt (Wert)

▼      ▼      ▼      Extrakt (ENR)

Position

Kriterien

Attribut	Operator	Wert
<input checked="" type="checkbox"/> <b>Smerk-Rx-3: Sicherheitsmerkmal Pflicht - verschreibungspflichtiges Arzneimittel (Rx), das die Sicherheitsmerkmale nach Artikel 54 Buchstabe o der Richtlinie 2001/83/EG und der Delegierten VO (EU) 2016/161 tragen muss</b>		79      98.75
<input type="checkbox"/> <b>Smerk-Rx-4: Sicherheitsmerkmal Pflicht - verschreibungspflichtiges Arzneimittel (Rx), das die Sicherheitsmerkmale nach Artikel 54 Buchstabe a der Richtlinie 2001/83/EG und der Delegierten VO (EU) 2016/161 tragen muss</b>		18      83
<input type="checkbox"/> <b>Smerk-Rx-5: Sicherheitsmerkmal Pflicht - verschreibungspflichtiges Arzneimittel (Rx), das die Sicherheitsmerkmale nach Artikel 54 Buchstabe b der Richtlinie 2001/83/EG und der Delegierten VO (EU) 2016/161 tragen muss</b>		49      81
<input type="checkbox"/> <b>Smerk-Rx-6: Sicherheitsmerkmal Pflicht - verschreibungspflichtiges Arzneimittel (Rx), das die Sicherheitsmerkmale nach Artikel 54 Buchstabe c der Richtlinie 2001/83/EG und der Delegierten VO (EU) 2016/161 tragen muss</b>		18      410
<input type="checkbox"/> <b>Smerk-Rx-7: Sicherheitsmerkmal Pflicht - verschreibungspflichtiges Arzneimittel (Rx), das die Sicherheitsmerkmale nach Artikel 54 Buchstabe d der Richtlinie 2001/83/EG und der Delegierten VO (EU) 2016/161 tragen muss</b>		18      118
<input type="checkbox"/> <b>Smerk-Rx-8: Sicherheitsmerkmal Pflicht - verschreibungspflichtiges Arzneimittel (Rx), das die Sicherheitsmerkmale nach Artikel 54 Buchstabe e der Richtlinie 2001/83/EG und der Delegierten VO (EU) 2016/161 tragen muss</b>		18      118
<input type="checkbox"/> <b>Smerk-Rx-9: Sicherheitsmerkmal Pflicht - verschreibungspflichtiges Arzneimittel (Rx), das die Sicherheitsmerkmale nach Artikel 54 Buchstabe f der Richtlinie 2001/83/EG und der Delegierten VO (EU) 2016/161 tragen muss</b>		18      81
<input type="checkbox"/> <b>Smerk-Rx-10: Sicherheitsmerkmal Pflicht - verschreibungspflichtiges Arzneimittel (Rx), das die Sicherheitsmerkmale nach Artikel 54 Buchstabe g der Richtlinie 2001/83/EG und der Delegierten VO (EU) 2016/161 tragen muss</b>		18      81
<input type="checkbox"/> <b>Smerk-Rx-11: Sicherheitsmerkmal Pflicht - verschreibungspflichtiges Arzneimittel (Rx), das die Sicherheitsmerkmale nach Artikel 54 Buchstabe h der Richtlinie 2001/83/EG und der Delegierten VO (EU) 2016/161 tragen muss</b>		18      81
<input type="checkbox"/> <b>Smerk-Rx-12: Sicherheitsmerkmal Pflicht - verschreibungspflichtiges Arzneimittel (Rx), das die Sicherheitsmerkmale nach Artikel 54 Buchstabe i der Richtlinie 2001/83/EG und der Delegierten VO (EU) 2016/161 tragen muss</b>		18      81
<input type="checkbox"/> <b>Smerk-Rx-13: Sicherheitsmerkmal Pflicht - verschreibungspflichtiges Arzneimittel (Rx), das die Sicherheitsmerkmale nach Artikel 54 Buchstabe j der Richtlinie 2001/83/EG und der Delegierten VO (EU) 2016/161 tragen muss</b>		18      81
<input type="checkbox"/> <b>Smerk-Rx-14: Sicherheitsmerkmal Pflicht - verschreibungspflichtiges Arzneimittel (Rx), das die Sicherheitsmerkmale nach Artikel 54 Buchstabe k der Richtlinie 2001/83/EG und der Delegierten VO (EU) 2016/161 tragen muss</b>		18      81
<input type="checkbox"/> <b>Smerk-Rx-15: Sicherheitsmerkmal Pflicht - verschreibungspflichtiges Arzneimittel (Rx), das die Sicherheitsmerkmale nach Artikel 54 Buchstabe l der Richtlinie 2001/83/EG und der Delegierten VO (EU) 2016/161 tragen muss</b>		18      81

(1 of 5)      Erste      Vorherige      1 2 3 4 5      Nächste      Letzte

10      ▼

 Weiter

Abbildung 1.4: Extraktfunktion in AmAnDa.

# Kapitel 2

## Rechtsgrundlage

### 2.1 Nationale Regelungen in Deutschland

In Deutschland regelt das Arzneimittelgesetz (AMG) die Umsetzung der Richtlinie 2001/83 in nationales Recht. Da es sich bei einer Richtlinie nicht, wie bei einer Verordnung, um direkt bindendes Recht handelt, sondern dieses erst in die nationale Gesetzgebung übernommen werden muss, besteht hierbei die Möglichkeit, auch Erweiterungen vorzunehmen. So findet sich in der entsprechenden Richtlinie kein Abschnitt zum Umgang mit Liefer- und Versorgungsengpässen.

Im Paragraph 52b des AMG „Bereitstellung von Arzneimitteln“ werden im Detail die Pflichten von pharmazeutischer Unternehmer (pU) und Arzneimittelgroßhändlern dargestellt.

Diese haben nach Absatz 1 sicherzustellen, dass eine **kontinuierliche und angemessene Bereitstellung** gewährleistet ist, um den Bedarf von Patienten zu decken. [7, §52b (1)]

Weiterhin ist im Absatz 2 dargelegt: „Pharmazeutische Unternehmer müssen im Rahmen ihrer Verantwortlichkeit eine bedarfsgerechte und kontinuierliche Belieferung vollversorgender Arzneimittelgroßhandlungen gewährleisten“ [7, §52b (2)]. Hiermit wird der erste Teil der Lieferkette von Arzneimitteln (pU → **Großhandel** → Apotheke) rechtlich abgesichert. Im Weiteren wird im Absatz 2 der Begriff des Arzneimittelgroßhandels näher erläutert: „Vollversorgende Arzneimittelgroßhandlungen sind Großhandlungen, die ein vollständiges, herstellerneutral gestaltetes Sortiment an apothekenpflichtigen Arzneimitteln unterhalten, das nach Breite und Tiefe so beschaffen ist, dass damit der Bedarf von Patienten von den mit der Großhandlung in Geschäftsbeziehung stehenden Apotheken werktätlich innerhalb angemessener Zeit gedeckt werden kann“ [7, §52b (2)]. Zusätzlich wird im zweiten Absatz

dargelegt, dass Arzneimittelgroßhandlungen mindestens den durchschnittlichen Bedarf für zwei Wochen vorhalten müssen. [7, §52b (2)]

Im dritten Absatz heißt es: „Vollversorgende Arzneimittelgroßhandlungen müssen im Rahmen ihrer Verantwortlichkeit eine bedarfsgerechte und kontinuierliche Belieferung der mit ihnen in Geschäftsbeziehung stehenden Apotheken gewährleisten. Satz 1 gilt entsprechend für andere Arzneimittelgroßhandlungen im Umfang der von ihnen jeweils vorgehaltenen Arzneimittel.“ [7, §52b (3)]. Somit wird Bezug auf den zweiten Teil der Lieferkette (pU → **Großhandel** → **Apotheke**) genommen und die gesetzlich angemessene Versorgung selbiger juristisch definiert und die Verantwortung klargestellt.

### **2.1.1 Einrichtung eines Beirats zur Beobachtung und Bewertung der Versorgungslage mit Arzneimitteln**

Absatz 3b legt die Einrichtung eines Beirats zur Beobachtung und Bewertung der Versorgungslage mit Arzneimitteln beim BfArM fest. [7, §52 (3b)] Neben Vertretern für die Interessen von Patientinnen und Patienten sollen folgende Verbände, Organisationen und Behörden vertreten sein:

1. die Fachgesellschaften der Ärzte,
2. die Berufsvertretungen der Apotheker,
3. die Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe,
4. die für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenverbände der pharmazeutischen Unternehmer,
5. der Verband der vollversorgenden Arzneimittelgroßhandlungen,
6. der Spitzenverband Bund der Krankenkassen,
7. die Kassenärztliche Bundesvereinigung,
8. die Deutsche Krankenhausgesellschaft,
9. die zuständigen Bundesoberbehörden und die zuständigen Behörden.

Die teilnehmenden Verbände und Organisationen benennt dabei das BMG, das BfArM stellt auf seiner Internetseite eine Liste der teilnehmenden Verbände und Organisationen bereit. [8] Zuletzt hat sich der Beirat eine Geschäftsordnung zu geben, welche das weitere Verfahren und die Arbeitsweise regelt und der Zustimmung des BMG bedarf. [9]

Im Absatz 3c werden die Aufgaben des Beirats detailliert: „Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte erstellt nach Anhörung des Beirats eine aktuelle Liste versorgungsrelevanter und versorgungskritischer Wirkstoffe und macht diese auf seiner Internetseite bekannt. Zudem macht das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte die ihm gemeldeten Lieferengpässe auf seiner Internetseite bekannt. Sofern Wirkstoffe oder Arzneimittel im Zuständigkeitsbereich des Paul-Ehrlich-Instituts betroffen sind, erfolgt die Bekanntmachung nach den Sätzen 1 und 2 im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut.“ [7, §52b (3c)] [10] [11] [12]

In Absatz 3d wird dargelegt, welche Maßnahmen zur Abwendung oder Abmilderung von drohenden oder bestehenden versorgungsrelevanten Lieferengpässen die jeweilige Bundesoberbehörde nach Anhörung des Beirats ergreifen kann. „Die zuständige Bundesoberbehörde kann insbesondere anordnen, dass pharmazeutische Unternehmer und Arzneimittelgroßhandlungen bestimmte Maßnahmen zur Gewährleistung der angemessenen und kontinuierlichen Bereitstellung von Arzneimitteln nach Absatz 1 ergreifen; dies schließt Maßnahmen zur Kontingentierung von Arzneimitteln ein. Bei Arzneimitteln mit versorgungskritischen Wirkstoffen kann die zuständige Bundesoberbehörde nach Anhörung des Beirats zur Abwendung oder Abmilderung eines drohenden oder bestehenden versorgungsrelevanten Lieferengpasses Maßnahmen zur Lagerhaltung anordnen.“ [7, §52b (3d)] Diese Kontingentierung fungiert als Mittel der Wahl, um Restbestände einer angemessenen Verteilung zuzuführen. Gerade im Zusammenhang mit Therapieempfehlungen, die in Zusammenarbeit mit medizinischen Fachgesellschaften veröffentlicht werden, kann diese Maßnahme die Versorgung besonders vulnerabler Gruppen auch bei niedriger Arzneimittelverfügbarkeit sicherstellen.

Nach Absatz 3e haben pU und Arzneimittelgroßhandlungen dem BfArM auf Anforderung zur Abwendung oder Abmilderung eines drohenden oder bestehenden versorgungsrelevanten Lieferengpasses Daten zu Beständen, zur Produktion und zur Absatzmenge, sowie Informationen zu drohenden Lieferengpässen des jeweiligen Arzneimittels mitzuteilen. [7, §52b (3e)] „Sofern Wirkstoffe oder Arzneimittel im Zuständigkeitsbereich des Paul-Ehrlich-Instituts betroffen sind, erfolgt die Anforderung der Daten im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut. Die Daten können dem Beirat auf seine Anforderung in anonymisierter Form zur Beobachtung und Bewertung übermittelt werden.“ [7, 52b (3e)]

Dies ermöglicht es dem BfArM, die Versorgungslage des Arzneimittelmarktes bestmöglich

einzuschätzen und gemeinsam mit dem Beirat etwaige Kompensationsmöglichkeiten über Mitbewerber sowie die in §52b (3d) genannten Maßnahmen zu eruieren.

Laut Absatz 3f hat das BfArM nach Anhörung des Beirats eine Liste von Fertigarzneimitteln zu erstellen, für welche eine „regelmäßige Datenübermittlung zur Beurteilung der Versorgungslage erforderlich ist“ [7, §52b (3f)] und diese auf seiner Internetseite bekannt zu machen. Hierzu haben pU dem BfArM regelmäßig Daten „zu verfügbaren Beständen, zur Produktion und zur Absatzmenge von Fertigarzneimitteln“ [7, §52b (3f)], welche auf der zuvor genannten Liste stehen, in elektronischer Form zu übermitteln. Weiterhin kann das BfArM „soweit es zur Beurteilung der Versorgungslage erforderlich ist“ ebenfalls eine regelmäßige Datenübermittlung zu „verfügbaren Beständen und zur Absatzmenge von Fertigarzneimitteln“ [7, §52b (3f)] von Arzneimittelgroßhandlungen zu den zuvor genannten Fertigarzneimitteln fordern.

Mit Beschluss der Beiratssitzung vom 22.10.2020 wurden die Kriterien für „versorgungsrelevant“ und „versorgungskritisch“ wie folgt festgelegt: [13]

### **Versorgungsrelevant**

1. Das Arzneimittel wird in inhaltlich aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften empfohlen bzw. es entspricht dem aktuellen Therapiestandard.
2. Bei Nicht-Verfügbarkeit verschlechtert sich die Prognose der betroffenen Patientinnen und Patienten.
3. Die zu behandelnde Krankheit ist lebensbedrohlich oder irreversibel progredient oder bei fehlender Behandlung würde der Patient schwer geschädigt. Dies gilt sowohl für Akutsituationen (Notfall), chronische Situationen oder Situationen mit einem möglichen tödlichen Verlauf, in denen das Arzneimittel den Verlauf positiv beeinflusst.
4. Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.
5. Der Wirkstoff ist für die Gesamtbevölkerung relevant.

Zu beachten ist hierbei, dass diese Kriterien kumulativ gelten. Weiterhin gelten OTC-Präparate, Arzneimittel im Orphan-Status und neue Stoffe grundsätzlich nicht als versorgungsrelevant. Zusätzlich ist nach I.2 die Liste im Rahmen der Beirats-Routinesitzungen im Hinblick auf neue Zulassungen und neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu prüfen. [13, S. I 2.]

Weiterhin erfolgt im Falle eines versorgungsrelevanten Engpasses „in Zusammenarbeit mit dem Beirat eine Prüfung, ob Arzneimittel mit vergleichbarer therapeutischer Wirksam-

keit zur Verfügung stehen.“ [13, S. I 4.] Diese werden, soweit verfügbar, auf der BfArM-Website veröffentlicht. [12]

Im gleichen Protokoll befinden sich auch die Kriterien, ab wann ein Wirkstoff versorgungskritisch ist. [13, S. II]

### **Versorgungskritisch**

1. Der Wirkstoff steht auf der Liste der Wirkstoffe, für welche die Selbstverpflichtung zur Meldung von Lieferengpässen gilt **oder**
2. der Wirkstoff steht auf der Liste der Wirkstoffe, mit einem in der Vergangenheit eingetretenen Versorgungsmangel **oder**
3. eine Meldeverpflichtung besteht nach 52b Nr. 3a AMG an Krankenhäuser **oder**
4. das Arzneimittel hat einen Marktanteil von 25 % und mehr **oder**
5. das Arzneimittel steht auf der Substitutionsausschlussliste. [14]

## **2.2 Europäische Strukturen**

In den meisten Fällen kümmern sich die jeweiligen zuständigen National Competent Authority (Nationale Zulassungsbehörde) (NCA)s um Liefer- und Versorgungsengpässe innerhalb ihrer Zuständigkeit. [15] [16, Slide 241]

Darüber hinaus kann die EMA jedoch involviert werden, falls es sich um Sicherheitsbedenken handelt oder mehrere Mitgliedsstaaten betroffen sind. [15] Weiterhin kann die EMA einbezogen werden, falls es beispielsweise aufgrund von GMP-noncompliance zu Beeinträchtigungen anderer Produkte auf dem Markt kommen kann. [16, Slide 241]

Bei der Bewertung und Festlegung der Kommunikationsstrategie ist dabei das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) zuständig, sobald eine zentrale Zulassung von dem Liefer- oder Versorgungsengpass betroffen ist. Falls es sich ausschließlich um DCP/MRP handelt, übernimmt die Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh) diese Aufgabe. Gegebenenfalls wird das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) konsultiert, oder im Fall von Sicherheitsbedenken übernimmt dieses die Führung. [16, Slide 242]

### **2.2.1 HMA/EMA Task Force on the Availability of Authorised Medicines for Human and Veterinary use**

Im Dezember 2016 wurde gemeinsam zwischen den HMA und der EMA die **Task Force on the Availability of Authorised Medicines for Human and Veterinary Use** gegründet, um Unterstützung bei Problemen der Arzneimittelversorgung zu bieten. [15, EU-level coordination on medicines availability] Die Aufgaben dieser Taskforce liegen dabei unter anderem in:

- Lösungsfindung bei Liefer- und Versorgungsengpässen durch Vereinfachung von Zulassungen und Verteilung der anfallenden Arbeitslast (Worksharing).
- Entwicklung von Strategien zur Vorsorge und Handhabung von Lieferengpässen, welche durch Probleme innerhalb der Lieferkette ausgelöst werden.
- Bereitstellung von Best-Practices für die pharmazeutische Industrie zur Vermeidung von Lieferengpässen.
- Verbesserung des Informationsaustausches zwischen den NCAs und der EMA, um im Falle eines Versorgungsengpasses eine *gemeinsame* Strategie zu verfolgen.

Zusätzlich wurde im April 2019 ein Pilotprogramm eingeführt, welches das Konzept des **single point of contact network** (SPOC) etabliert, um den Informationsaustausch zwischen den NCAs, der EMA und der Kommission im Bezug auf Liefer- und Versorgungsengpässe von Human- und Veterinärarzneimitteln zu verbessern. [15, EU-level coordination on medicines availability]

### **2.2.2 Shortages catalogue**

Zusätzlich betreibt die EMA ein eigenes Portal, in welchem aktuelle Liefer- und Versorgungsengpässe veröffentlicht werden, verlinkt jedoch zeitgleich auf die nationalen Portale der NCAs. [17]

### **2.2.3 Verordnung (EU) 2022/123**

In Anbetracht der Erfahrungen, die im Rahmen der COVID19-Pandemie gemacht wurden, wurde mit Verordnung 2022/123, welche seit dem 1. März 2022 in Kraft ist, die Rolle der Arzneimittelagentur (EMA) gestärkt, um bei sogenannten Großereignissen eine angemessene Koordinierung der Aktivitäten zu übernehmen. [18, Präambel]

„Für Arzneimittel sollte innerhalb der Agentur eine hochrangige Lenkungsgruppe eingerichtet werden, um eine entschlossene Reaktion auf Großereignisse zu gewährleisten und dringende Maßnahmen innerhalb der Union zur Behandlung von Fragen der Arzneimittelversorgung zu koordinieren (im Folgenden „Lenkungsgruppe für Engpässe bei Arzneimitteln“). Die Lenkungsgruppe für Engpässe bei Arzneimitteln sollte Listen kritischer Arzneimittel erstellen, um die Überwachung dieser Produkte sicherzustellen, und sie sollte in der Lage sein, Hinweise und Empfehlungen zu den notwendigen Maßnahmen abzugeben, die zur Sicherung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln bzw. der Sicherung der Versorgung mit diesen sowie zur Gewährleistung eines hohen Gesundheitsschutzniveaus zu ergreifen sind.“ [18, (22) Präambel]

Neben Vertretern der Agentur, Vertretern der Kommission und einem benannten Vertreter je Mitgliedsstaat sollen in die Arbeit der Lenkungsgruppe ebenfalls „relevante Dritte, einschließlich Vertretern von Interessensgruppen für Arzneimittel, Inhabern einer Genehmigung für das Inverkehrbringen, Großhändlern, anderen geeigneten Akteuren der Lieferkette für Arzneimittel, und Vertretern von Angehörigen der Gesundheitsberufe sowie Patienten- und Verbrauchervertretern, durch die Lenkungsgruppe für Engpässe bei Arzneimitteln angemessen einbezogen werden“. [18, (24) Präambel]

Im Wesentlichen handelt es sich hierbei um die Fortführung der **EU Executive Steering Group on shortages caused by major events**, welche im März 2020 eingesetzt wurde. [19]

Die Aufgaben dieser Lenkungsgruppe bestehen dabei aus:

1. „Die kontinuierliche Überwachung des Risikos für die öffentliche Gesundheit durch Großereignisse, einschließlich Herstellungsproblemen, Naturkatastrophen und Bioterrorismus mit dem Potenzial, die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit von Arzneimitteln bzw. die Versorgung mit diesen zu beeinträchtigen, sollte ebenfalls gewährleistet sein.“ [18, (36) Präambel]
2. „Nach Feststellung einer Notlage im Bereich der öffentlichen Gesundheit oder eines Großereignisses [...] bewertet die Lenkungsgruppe für Engpässe bei Arzneimitteln die Informationen im Zusammenhang mit der Notlage im Bereich der öffentlichen Gesundheit oder dem Großereignis und prüft, ob dringende und koordinierte Maßnahmen in Bezug auf Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit der betreffenden Arzneimittel erforderlich sind.“ [18, §5 (1)]
3. „Die Lenkungsgruppe für Engpässe bei Arzneimitteln erstellt [...] eine Liste [...] von

Arzneimitteln, die zur Notfallversorgung, der chirurgischen Versorgung und der Intensivbehandlung erforderlich sind, als Grundlage für die Erstellung der Liste kritischer Arzneimittel [...], damit auf Notlagen im Bereich der öffentlichen Gesundheit oder Großereignisse reagiert werden kann. Die Liste wird bis zum 2. August 2022 erstellt und jährlich sowie bei Bedarf aktualisiert.“ [18, §6 (1)]

4. „Nach Feststellung einer Notlage im Bereich der öffentlichen Gesundheit oder eines Großereignisses [...] überwacht die Lenkungsgruppe für Engpässe bei Arzneimitteln das Angebot an und die Nachfrage nach den in diesen Listen kritischer Arzneimittel aufgeführten Arzneimitteln, um tatsächliche oder potenzielle Engpässe bei diesen Arzneimitteln zu ermitteln. Die Lenkungsgruppe für Engpässe bei Arzneimitteln verwendet für die Überwachung die Listen kritischer Arzneimittel und die Informationen und Daten, die gemäß den Artikeln 10 und 11 sowie — sobald voll betriebsbereit — über die Europäische Plattform zur Überwachung von Engpässen (EPÜE) bereitgestellt werden.“ [18, §7 (1)]
5. „Im Rahmen der [...] genannten Meldungen kann die Lenkungsgruppe für Engpässe bei Arzneimittel Empfehlungen zu Maßnahmen abgeben, die die Kommission, die Mitgliedstaaten, Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen und andere Stellen, einschließlich Vertretern von Angehörigen der Gesundheitsberufe sowie Patientenvertretern, ergreifen können, um tatsächliche oder potenzielle Engpässe bei Arzneimitteln zu verhindern oder zu mindern.“ [18, §8 (3)]

Weiterhin wird bei der EMA ein IT-System eingerichtet, um die „Erhebung von Informationen zu Engpässen von, dem Angebot an und der Nachfrage nach Arzneimitteln, darunter die Angabe, ob das Erzeugnis in einem Mitgliedstaat in Verkehr gebracht wird oder das Inverkehrbringen in einem Mitgliedstaat eingestellt wird“ [18, §13 (1)] zu erleichtern. Dieses System wird mit der Artikel 57 (VO 726/2004) Datenbank verbunden.

Darüber hinaus wird in Artikel 9 Absatz 3 spezifiziert, welche Informationen in diesem System mindestens zur Verfügung gestellt werden müssen:

- Namen des Inhabers einer Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels;
- Bezeichnung des Arzneimittels;
- Angabe der aktiven Herstellungsstandorte für Fertigprodukte und Wirkstoffe des Arzneimittels;

- Mitgliedstaat, in dem die Genehmigung für das Inverkehrbringen gültig ist, und den Status des Inverkehrbringens des Arzneimittels in jedem Mitgliedstaat;
- Angaben zum tatsächlichen oder potenziellen Engpass des Arzneimittels, z. B. tatsächliches oder geschätztes Beginn- und Enddatum und vermutete oder bekannte Ursache;
- Daten über Umsatz und Marktanteil des Arzneimittels;
- verfügbarer Lagerbestand des Arzneimittels;
- Informationen zur Angebotsprognose für das Arzneimittel, einschließlich Informationen zu etwaigen Schwachstellen in der Lieferkette, bereits ausgelieferten Mengen und voraussichtlichen Lieferungen;
- Nachfrageprognosen für das Arzneimittel;
- Angaben zu verfügbaren alternativen Arzneimitteln;
- Pläne zur Verhinderung und Minderung von Engpässen, die mindestens Informationen zu Produktions- und Lieferkapazitäten und genehmigten Herstellungsstandorten des Fertigarzneimittels und der Wirkstoffe, potenziellen alternativen Herstellungsstandorten und Mindestlagerbeständen des Arzneimittels enthalten.

# Kapitel 3

## Methoden

Im Folgenden werden die Methoden beschrieben, die zur Erstellung der Software verwendet wurden. Dabei wird zunächst auf den Systemkontext und die verwendeten Daten eingegangen, gefolgt von einer Beschreibung der implementierten Features und der dabei verwendeten Algorithmen.

### 3.1 Beschreibung der zur Verfügung stehenden Daten

Nachfolgend werden die Entwicklungsumgebung und Softwarebibliotheken, die zum Einsatz gekommen sind, näher beschrieben. Durch den Fokus dieser Arbeit auf der Verknüpfung der Kenntnisse aus dem Bereich Regulatory Affairs mit denen aus der Informationstechnik, werden diese nur kurz dargestellt.

#### 3.1.1 Entwicklungsumgebung

Typischerweise wird Software heutzutage für Cloudplattformen (wie beispielsweise Kubernetes) entwickelt. [20] Dies dient dazu, die einzelnen Komponenten abhängig von der jeweiligen Last dynamisch innerhalb von vorher definierten Grenzen im Hinblick auf Prozessorlast, Arbeitsspeicher, Netzwerkbandbreite skalieren zu lassen. So kann beispielsweise in einer Buchhaltungssoftware das Modul, das zur Erstellung von Rechnungen genutzt wird, in Phasen erhöhter Arbeitslast, wie bei einem Jahresabschluss, das System automatisch auf diese höhere Last reagieren, und diese für den Nutzer unbemerkt gleich schnell bearbeiten. Ein weiterer Grund für die Nutzung von Cloudplattformen ist die Orientierung auf den Browser als Ausgabe/Interaktionsmedium. Durch moderne Techniken wie WebRTC und Websockets

ist es so auch möglich, Videokonferenzen über den Browser zu führen oder gemeinsam und in Echtzeit an Dokumenten zu arbeiten. [21] [22] Auch hierbei findet im Hintergrund die automatische Ressourcenskalisierung statt, ohne Einfluss auf die Userexperience zu haben.

Die hier entwickelte Software wurde ebenfalls mit diesem Fokus erstellt und auf einem Kubernetes/OpenShift-Cluster betrieben.

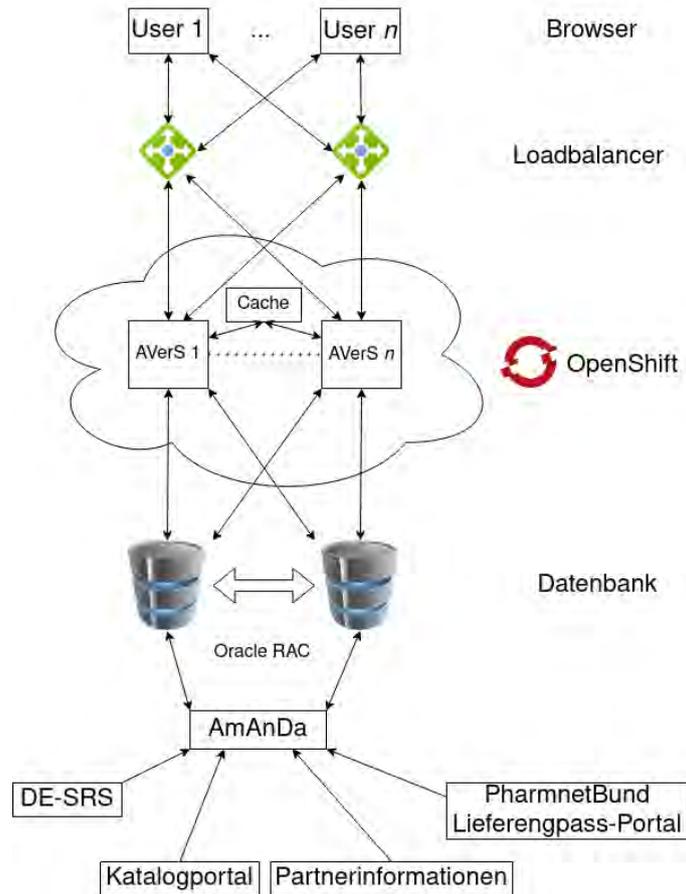


Abbildung 3.1: Highlevel-Überblick über den Zusammenhang der unterschiedlichen Systeme

Aus Abbildung 3.1 ist ersichtlich, wie die verschiedenen Komponenten des Systems miteinander interagieren. So wird die Software (AVeRS) über einen Browser im internen Netzwerk des BfArM bereitgestellt. Über redundante Infrastruktur findet eine Lastverteilung statt, sodass die Software im Falle eines Teilnetzwerkausfalls weiterhin verfügbar ist. [23, S. 3] Die Verbindung vom Loadbalancer zum Ingress-Service der OpenShift-Umgebung ist ebenfalls redundant ausgelegt. [24] Innerhalb des OpenShift-Ingress-Service findet dann eine Lastverteilung zu den einzelnen Instanzen der Applikation statt. Die Software selbst kommuniziert direkt mit einem eigenen Schema in der Datenbank-Instanz der AmAnDa-Datenbank. Durch die Aufteilung in ein eigenes Schema innerhalb der gleichen Datenbank ist eine sa-

bere Trennung der Berechtigungen möglich. So kann die Anwendung in ihrem eigenen Schema Daten lesen und schreiben, aus dem Schema von AmAnDa ist jedoch lediglich lesender Zugriff möglich. Aktuell ist der Zwischenspeicher zur Beschleunigung von Anfragen (Cache) nicht redundant ausgelegt. Dies hat im Falle eines Ausfalles jedoch nur indirekt Auswirkungen auf die Nutzbarkeit der Software, da Anfragen dadurch im Schnitt wenige Sekunden länger dauern.

Im Wesentlichen wurde die Software als Drei-Tier-Architektur geplant und umgesetzt. Hier findet eine Trennung in die drei Schichten Frontend, Backend und Datenbank statt, welche nachfolgend näher beschrieben werden.

#### **3.1.1.1 Datenbank**

Die Datenbank stellt den zentralen Verbindungspunkt der Software AVerS an die Datenbank AmAnDa und damit transitiv auch die Umsysteme dar. Hierbei werden die Informationen nächtlich mit Hilfe von sogenannten *Materialized Views* vorab berechnet, sodass die Software diese Informationen aus der Datenbank über das Backend im Frontend bereitstellen kann. Als Datenbankmanagementsystem kommt hierbei die gleiche Datenbank wie bei AmAnDa selbst zum Einsatz, in diesem Fall Oracle 19c als RAC (Real Application Cluster). Dies erlaubt zum einen die unabhängige Wartung einzelner Datenbank-Knoten, zum anderen eine Verbesserung der Performance durch Hinzufügen weiterer Knoten mittels durch Active-Active-Clustering und der Nutzung von shared Storage.

#### **3.1.1.2 Backend**

Das Backend der Software dient dazu, die Informationen, die nächtlich in der Datenbank über *Materialized Views* berechnet werden, über bekannte Schnittstellen-Endpunkte mittels REST-Protokoll zur Verfügung zu stellen. Dies kann, wie im vorliegenden Fall der Software, ein Frontend sein, welches diese Informationen interaktiv aufbereitet, es könnte sich jedoch auch um eine nachgelagerte Software handeln, welche die Informationen weiterverarbeitet. Dies erlaubt größtmögliche Flexibilität für zukünftige Einsatzszenarien. So könnte etwa ein Dienst entwickelt werden, der einen Teil der Informationen in eine öffentliche Website überträgt.

Auszugsweise stellt Tabelle 3.1 die verfügbaren REST-Endpunkte der Software dar.

Das Backend wurde in der Programmiersprache Python Version 3.10 [25] erstellt und nutzt

/api/v1/getStoffe	Gibt die Liste an Stoffgruppen und aktuellen Klassifikationen sowie etwaigen Einschränkungen nach §52b zurück.
/api/v1/getTermcache	Gibt die relevanten Kataloge zurück, die aktuell im Kontext von Zulassungen und Lieferengpässen verwendet werden.
/api/v1/getSubstances	Gibt eine Liste an Substanznummern und zugehörigen Bezeichnungen zurück.
/api/v2/getArzneimittel/<ID>	Gibt für den Wirkstoff <ID> alle den Kriterien entsprechenden Arzneimittel aus AmAnDa inklusive der Arzneimittelhistorie zurück.
/api/v1/getStatistics/<Typ>/<Aggregation>	Gibt die Lieferengpass-Statistiken für Arzneimittel des angegebenen <Typ> für die gewünschte <Aggregation> zurück.

Tabelle 3.1: Übersicht der REST-Endpunkte der Software AVerS.

das etablierte WebFramework Django in Version 3.2.9. [26]

Mit Hilfe eines regelmäßig ausgeführten Jobs (sog. Cronjob) findet an dieser Stelle auch der Schritt des Geocodings der Adressdaten aus Partnerinformationen statt. (vgl. 4.1.6)

Dadurch, dass das Backend im Grunde nur einen sehr dünnen Wrapper (Übersetzung zwischen Datenformaten) um die Datenbank bildet, kann dieses mit überschaubarem Aufwand gegen andere Implementierungen ausgetauscht werden, wie etwa Java mit SpringBoot oder auch Node.js.

### 3.1.1.3 Frontend

Das Frontend stellt dem Nutzer mit Hilfe von interaktiven Bedienelementen den Zugriff auf die Daten des Backends und der Datenbank im Browser bereit. Hierbei wird das Single-Page-Application (SPA) Framework Vue.js in Version 3 eingesetzt. [27] [28] Dies erlaubt es, ein clientseitiges Datenmodell zu erstellen, an welches sich die Software „binden“ kann. Dies hat zur Folge, dass bei Änderungen des Datenmodells automatisch die zugehörigen Komponenten (wie beispielsweise Tabellen) neu dargestellt oder berechnet werden. Durch die Erweiterbarkeit des Frameworks um eigene Komponenten, ist es möglich diese Funktionalität auch für komplexere Einsatzszenarien zu nutzen. So sind etwa die einzelnen Unterseiten der Software als eigene Komponente implementiert, aber auch die dort enthaltenen Graphen.

Als Bibliothek für das generelle Layout kommt das ursprünglich von Twitter entwickelte

Webframework Bootstrap zum Einsatz. [29] Dieses erlaubt die Gruppierung von Userinterface-Elementen auf einem Grid, sowie ein von UI-Experten entwickeltes, in sich konsistentes Farbschema. Im Rahmen der Corporate Identity wurde dieses Farbschema auf die Farben des BfArM angepasst.

Für die Erstellung von Graphen kommen die Bibliotheken Dygraphs und Chart.js zum Einsatz. [30] [31] Hierbei wird Dygraphs wegen des hohen Grades an Interaktivität und der guten Performance in erster Linie für die Darstellung von historischen Statistiken zu Stoffgruppen eingesetzt. Chart.js hingegen wird für die Gesamtstatistiken der letzten Tage/Monate/Quartale/Jahre eingesetzt.

### **3.1.2 Datenqualität der Quelldatenbank**

Aufgrund der historisch gewachsenen regulatorischen Anforderungen und des Datenumfanges sind nicht für alle AM alle Daten erfasst. So findet eine systematische Erfassung der Wirkstoffhersteller erst seit dem Jahr 2005 statt.

Weiterhin sind gegenwärtig bei zentralen Verfahren häufig nur die Zulassungsinhaber erfasst, aber nicht Wirkstoffhersteller. Dies wird im Zuge des UNICOM-Projektes und der Anbindung der nationalen AM-Datenbank AmAnDa an das europäische Product-Management-System (PMS) gelöst, da die Systeme dann direkt miteinander kommunizieren können und Änderungen sich in allen beteiligten Datenbanken widerspiegeln werden.

# Kapitel 4

## Ergebnisse

Im Folgenden werden die erarbeiteten Ergebnisse dargestellt.

### 4.1 Features der Software

Nachfolgend werden die einzelnen Features der Software beschrieben.

#### 4.1.1 Verwaltung der Listen nach §52b (3c)

Vor Beginn der Entwicklung der Software lagen die Listen als Word-Datei vor. Diese erlaubte es zwar, sich schnell einen Überblick zu verschaffen, machte jedoch die weitere Nutzung der Daten schwierig. Um eine automatisierte Weiterverarbeitung der Daten zu erlauben, wurde eine normalisierte Datenstruktur in Excel etabliert. Dies erlaubt eine schnelle Einarbeitung, aber auch Anpassung. Über eine Dateiverwaltung innerhalb der Software ist es so möglich, eine neue Excelliste hochzuladen, aber auch durch Backups auf eine der älteren Versionen zu referenzieren (vgl. Abb. 4.1).

#### 4.1.2 Verknüpfung der Listen mit der Fachanwendung AmAnDa

Wie bereits im Architekturdiagramm (Abb. 3.1) dargestellt, findet die Kommunikation mit der Anwendung AmAnDa über die Datenbank statt. Hierfür wurden die Listen um konkrete Term-IDs aus dem Katalogportal erweitert, sodass beispielsweise Anwendungsarten und Darreichungsformen eindeutig identifiziert werden können (vgl. Abb. 4.2).

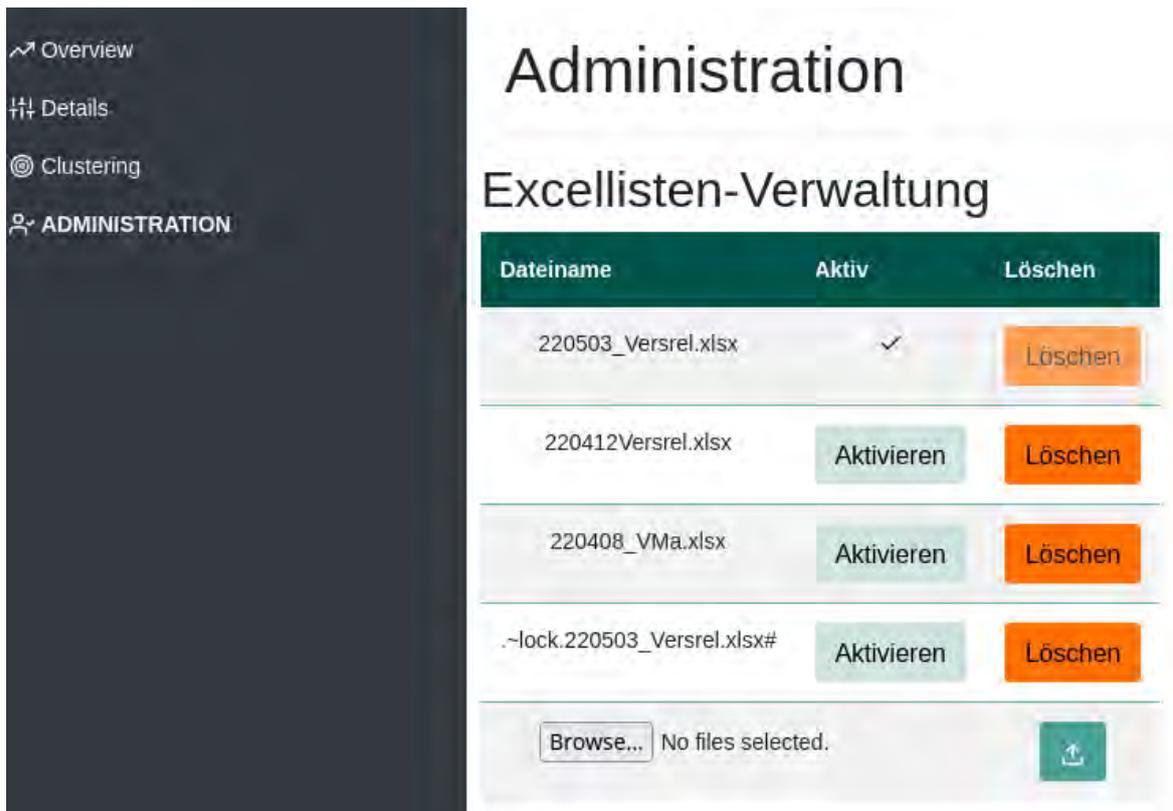


Abbildung 4.1: Verwaltung der Listen. Hier kann nach einem erfolgreichen Login eine neue Version hochgeladen werden oder eine frühere Version der Listen wieder aktiviert werden.

ID	ASK1	Wirkstoffbezeichnung	Aut idem	Darreichungsform	Zuständige	Verskri	Meldepflichtig nach 3F
154	00104	Digitoxin	Ja	2350000572 2350000573 2350000574 2350000601 2350000629 2350000655 2350000695 2350000720 2350000811 2350000864	BfArM	1	0

Abbildung 4.2: Beispielhafter Eintrag innerhalb der Excel-Liste.

### 4.1.3 Überprüfung der Arzneimittelklassifizierungen anhand der Listen zur Nutzung in Nachfolgesystemen

Durch die eindeutige Identifizierbarkeit der Arzneimittel zu jeder Stoffgruppe ist es möglich automatisiert die aktuell gesetzten Klassifikationen zu überprüfen. So wird der Wirkstoff Rotigotin aktuell als **versorgungskritisch** in der Liste geführt. Falls nun eines der Arzneimittel die Klassifikation für **versorgungskritisch** oder **versorgungsrelevant** nicht enthält, wird dieses hervorgehoben (vgl. Abbildung 4.3).<sup>1</sup> Dadurch, dass die Kriterien für die Klassifikationen

<sup>1</sup>Versorgungskritisch wird als Teilmenge von versorgungsrelevant betrachtet, sodass ein versorgungskritisches Arzneimittel beide Klassifikationen erhalten sollte.

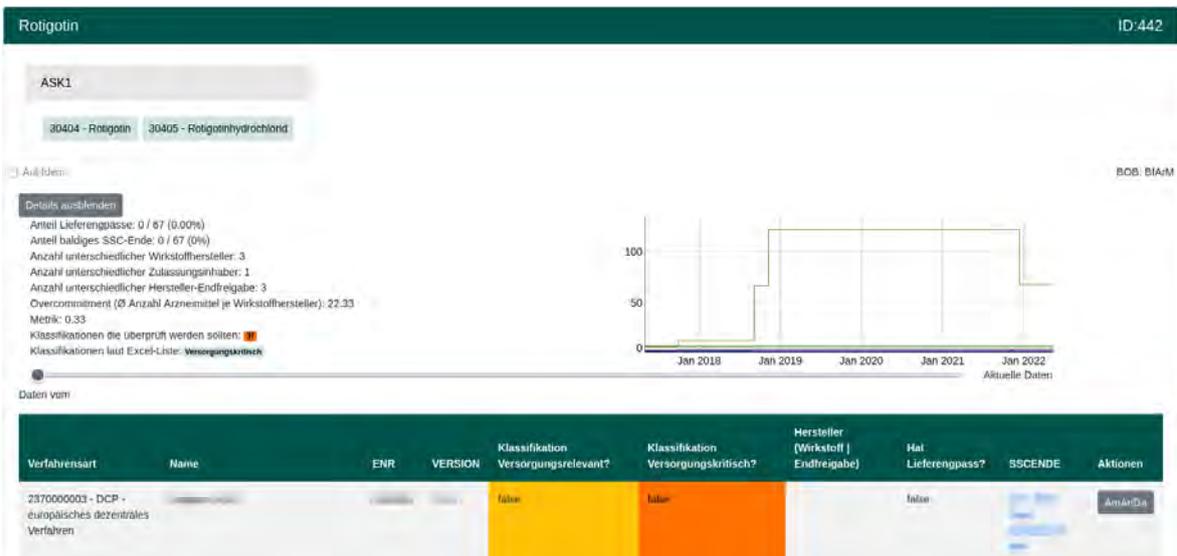


Abbildung 4.3: Darstellung einer Stoffgruppe innerhalb der Software AVerS.

**versorgungskritisch** und **Datenübermittlung nach 3f** bekannt sind, können diese auch geprüft werden. So gilt als Kriterium für die regelmäßige Datenübermittlung nach 3f etwa, dass es nur einen Zulassungsinhaber oder einen Wirkstoffhersteller oder einen endfreigebenden Hersteller gibt.

Dies ist in Abbildung 4.3 an der Zeile *Klassifikationen die überprüft werden sollten* zu erkennen. So ist hier in der Liste die Klassifikation **versorgungskritisch** vorgesehen. Dadurch, dass es jedoch nur einen Zulassungsinhaber gibt, schlägt die Software vor, die Klassifikation für die regelmäßige Datenübermittlung nach 3f zu ergänzen. Hier ist es wichtig die in 3.1.2 genannten Einschränkungen im Bezug auf die Datenqualität zu beachten, und die Vorschläge der Software in den Kontext zur Datenlage innerhalb von AmAnDa zu setzen.

#### 4.1.4 Statistiken

Um einen schnellen Überblick über die Versorgungslage zu erhalten, ist es häufig sinnvoll, nicht nur die Daten zum aktuellen Zeitpunkt zu sehen, sondern diese in den Kontext zu relevanten historischen Daten zu setzen. Dabei kann man im Wesentlichen unterscheiden zwischen Gesamtstatistiken und Statistiken im Bezug auf eine Stoffgruppe.

##### 4.1.4.1 Aggregierte Statistiken

In der Software wurden die entsprechenden Schnittstellen implementiert, um aggregierte Statistiken zu historisch gemeldeten Lieferengpässen zu erhalten (vgl. Tabelle 3.1). Hier-

bei ist es möglich, die Daten für folgende Typen anzufragen: **ALLE**, **VERSKRI**, **VERSREL** und **DREIF**. Da versorgungskritisch als Spezialfall von versorgungsrelevant behandelt wird, sind diese Daten bei der Abfrage nach **VERSREL** explizit ausgeklammert, sodass man disjunkte Mengen erhält. Als Aggregation kann man zwischen quartalsweise, monatlich und jährlich wählen (Q, M, J). (vgl. Abbildung 4.4). Besonders hervorzuheben sind hierbei die auffälligen Ausschläge im Juli 2018 und im März 2020. Die große Anzahl an Lieferengpässen für den Bereich um Juli 2018 erklärt sich über die verfügbaren Daten zu Meldungen von Nitrosamin-Verunreinigungen. [32] Darüber hinaus wurde am 11. März 2020 die COVID-19 Situation durch die WHO von einer Epidemie zu einer Pandemie heraufgestuft.



Abbildung 4.4: Monatsstatistiken zu gemeldeten Lieferengpässen seit 2013 als interaktiver Graph. Der Nutzer kann durch Klick auf das entsprechende Label die Ansicht ändern, und somit beispielsweise lediglich die Daten zu versorgungskritischen Arzneimitteln einblenden lassen.

#### 4.1.4.2 Statistiken zur Historie von Stoffgruppen

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit die Daten von Stoffgruppen als Statistiken anzuzeigen. Auf der linken Seite der Abbildung 4.5 sieht man die aktuellen Daten, im interaktiven Graphen auf der rechten Seite sieht man die Historie der Stoffgruppe im Bezug auf Anzahl an Zulassungen (Olive), Anzahl an unterschiedlichen Zulassungsinhabern (Blau), Anzahl unterschiedlicher Wirkstoffhersteller (Dunkelgrün), Anzahl an Arzneimitteln mit baldigem Sunset-Clause-Ende (Hellgrün), Anzahl unterschiedlicher endfreigebender Hersteller (Lila) sowie Anzahl an Arzneimitteln mit gemeldeten Lieferengpässen (Dunkelblau).

#### 4.1.5 Suche und Sortierung

Zum vereinfachten Zugriff auf die Daten ist es möglich, innerhalb der Software zu suchen und zu sortieren.

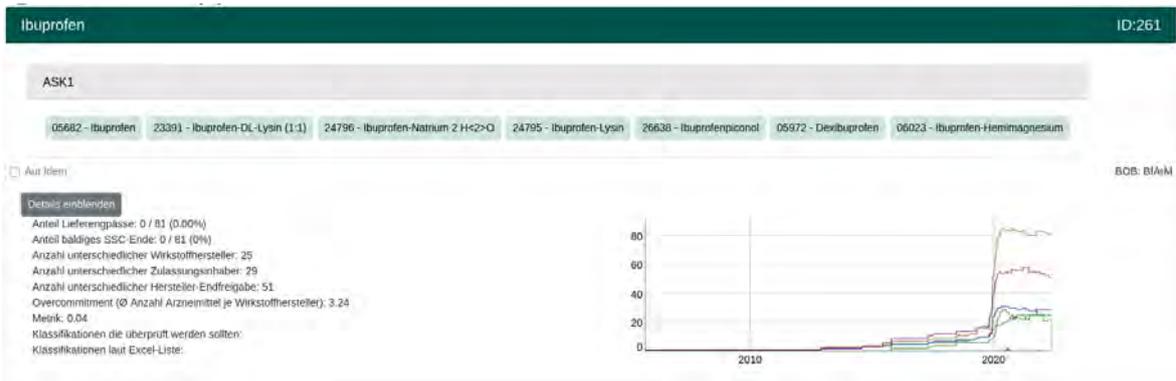


Abbildung 4.5: Darstellung von Ibuprofen innerhalb der Software AVerS.

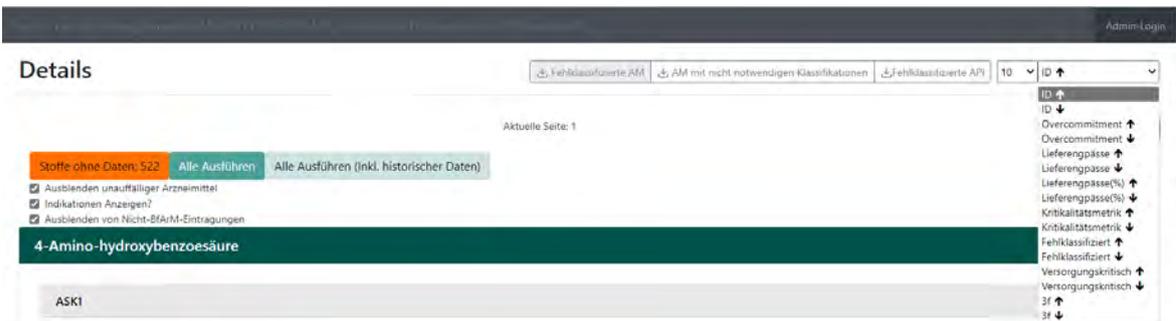


Abbildung 4.6: Sortierung in der Software AVerS.

#### 4.1.5.1 Sortierung

Die Sortierung bietet dabei die Möglichkeiten, jeweils auf- und absteigend nach folgenden Kriterien zu sortieren:

- ID
- Overcommitment (Durchschnittliche Anzahl Arzneimittel je Wirkstoffhersteller)
- Anzahl Lieferengpässe (absolut und relativ)
- Anzahl fehlklassifizierter Arzneimittel
- Versorgungskritische AM zuerst
- Arzneimittel nach 3f zuerst
- Kritikalitätsmetrik (basierend auf historischen und aktuellen Lieferengpässen, Overcommitment und der Anzahl unterschiedlicher Wirkstoffhersteller)

#### 4.1.5.2 Suche

Über die Suchfunktion ist es nach dem Laden der Daten, möglich nach **ID**, **Bezeichnung** und **Land** zu suchen. Bei einem Filter auf Arzneimittel-Ebene (beispielsweise Land) wird die ent-

sprechende Zeile Mintgrün hervorgehoben (vgl. Abb. 4.7). Die Suchfilter werden mit logischem UND-Operator verknüpft, wenn also beispielsweise **Bezeichnung:Tamoxifen Land:Schweiz** eingegeben wird, zeigt die Software lediglich für die passenden Stoffgruppen für Tamoxifen jene Arzneimittel, welche einen Zulassungsinhaber, Wirkstoffhersteller oder endfreigebenden Hersteller in der Schweiz haben.

The screenshot shows the AVeS software interface for the search 'Vinorelbine' in Ukraine. The search results are displayed in a table with the following columns: Verfahrensart, Name, ENR, VERSION, Klassifikation Versorgungsrelevant?, and Klassifikation Versorgungskritisch?. The results are filtered to show only those with 'Klassifikation Versorgungsrelevant?' set to 'true'.

Verfahrensart	Name	ENR	VERSION	Klassifikation Versorgungsrelevant?	Klassifikation Versorgungskritisch?
2370000002 - MRP - europäisches Verfahren gegenseitiger Anerkennung				true	false
2370000001 - NAP - nationales Verfahren				true	false

Abbildung 4.7: Angewandte Filterung für das Land „Ukraine“ in der Software AVeS.

#### 4.1.6 Geocoding der Adressdaten zur Visualisierung der Hersteller auf einer Weltkarte

Um Fragestellungen mit Bezug auf die Lieferkettenabhängigkeiten (z.B. bei geopolitischen Ereignissen) betrachten zu können, werden die Adressdaten der pharmazeutischen Unternehmen geocodiert. Dieser Dienst ist von allen großen Cloudanbietern günstig beziehbar, aber auch von Anbietern, die sich auf diesen Themenbereich spezialisiert haben wie ArcGIS,

oder auch von der Open-Source-Community (OpenStreetMaps). [33] [34] Hierbei wird die Adresse als Zeichenkette in eine GPS-Position umgewandelt und in der Datenbank gespeichert.

Dies passiert für den Nutzer unbemerkt im Hintergrund, durch eine regelmäßig ausgeführte Aufgabe innerhalb der Software. Da eine Adressänderung als Variation vom Typ IA angezeigt werden muss, aktualisiert sich die Adresse automatisch, nachdem diese in Partnerinformationen erfasst und in AmAnDa in einem Arzneimittel verwendet wird. Falls eine Adresse bereits geocodiert wurde, wird die GPS-Position aus den bekannten Daten ermittelt. Dies beschleunigt den nächtlichen Prozess und reduziert die Anzahl an bezahlten Schnittstellen-Aufrufen.

Dem Nutzer werden diese Daten, gemeinsam mit den Arzneimitteln zu einer Stoffgruppe, angezeigt.



Abbildung 4.8: Aktuelle Verteilung der Zulassungsinhaber, Wirkstoffhersteller und endfrei-gebenden Hersteller von Ibuprofen. Die Karte wird über leaflet.js erstellt und ist interaktiv. So lässt sich auf einzelne Städte zoomen, oder auch die markierten Pharmaunternehmen klicken, um die PNR und die Adresse in Erfahrung zu bringen.

#### 4.1.6.1 „What-If“ Modus

Um nicht nur die aktuelle Lage zu visualisieren, sondern auch um herauszufinden, welche Wirkstoffhersteller und damit auch Arzneimittel von etwa einem Ereignis an einem gewissen Standort betroffen wären, wurde der „What-If“ Modus implementiert. Dieser erlaubt es einem Nutzer, auf der Weltkarte ein Polygon zu zeichnen und herauszufinden, welche Wirkstoffhersteller davon betroffen wären und somit transitiv auch, welche Arzneimittel potentiell einen Lieferengpass und/oder Versorgungsempass erfahren könnten (vgl. Abb. 4.9 und 4.10).



Abbildung 4.9: Ein eingezeichnetes Polygon auf der Weltkarte, welches grob die Ukraine umzeichnet.

### Gezeichnete Polygone



Abbildung 4.10: Die zum gezeichneten Polygon um die Ukraine aus Abb. 4.9 identifizierten Wirkstoffhersteller.

#### 4.1.6.2 Einbeziehung der Arzneimittelhistorie

Weiterhin wird in der Software nicht nur der aktuelle Zustand abgebildet, sondern mit Hilfe der historischen Arzneimitteldaten dem Nutzer ebenfalls die Möglichkeit geboten zu visualisieren, welche Arzneimittel zum damaligen Zeitpunkt etwa anders klassifiziert waren, oder auch welche Wirkstoffhersteller dazugekommen oder weggefallen sind (vgl. Abb. 4.8 mit Abb. 4.11).

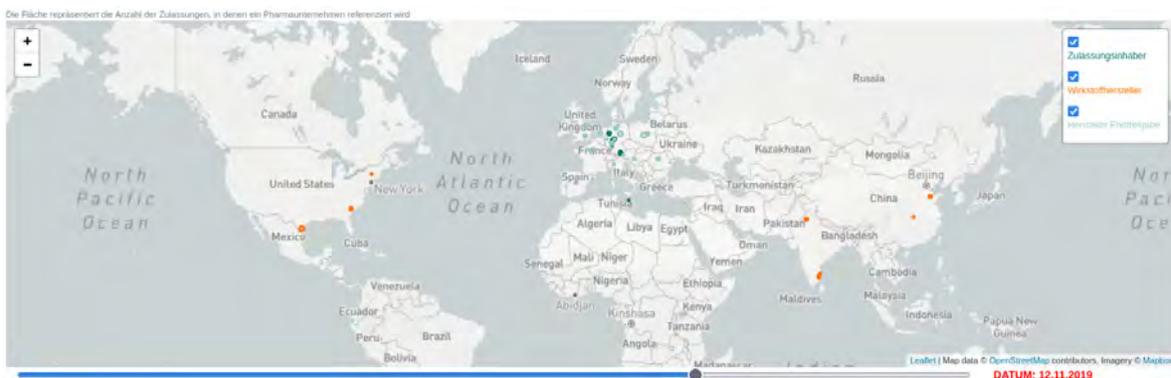


Abbildung 4.11: Verteilung der Zulassungsinhaber, Wirkstoffhersteller und endfreigebenden Hersteller von Ibuprofen im Jahr 2019.

#### 4.1.6.3 Clustering der geocodierten Daten mittels DBSCAN

Durch die Geocodierung der Adressdaten ist es darüber hinaus möglich, auf diesen Clusteranalysen durchzuführen. Hierbei werden mit Hilfe informationstechnischer Methoden und Algorithmen automatisiert Gruppen gebildet. Zu den bekanntesten Vertretern dieser Algorithmen zählen zum einen der k-Means-Algorithmus, zum anderen der DBSCAN (Density-Based Spatial Clustering of Applications with Noise)-Algorithmus. [35] Während der k-Means-Algorithmus als Eingabeparameter, neben den zu clusternden Daten lediglich die Anzahl der Cluster genannt bekommt, arbeitet DBSCAN mit den Parametern **minPts** und  $\epsilon$ . Der Algorithmus geht dabei so vor, dass für einen Punkt alle Nachbarn im Umkreis von  $\epsilon$  bestimmt werden. Falls diese Anzahl  $\geq$  **minPts** ist, wird der Punkt als **Kernobjekt** betrachtet. Für Punkte, welche im Umkreis von  $\epsilon$  sind, jedoch weniger als **minPts** Punkte um sich hat, handelt es sich um sogenannte **dichte-erreichbare Objekte**. Alle weiteren Punkte werden als Rauschen betrachtet.

Hieraus ist leicht erkennbar, dass die Wahl der Parameter **minPts** und  $\epsilon$  maßgeblichen Einfluss auf die Ergebnisse des Algorithmus haben (vgl. Abb. 4.12 und 4.13). Um die Distanz zwischen zwei Punkten auf einer Weltkugel (d.h. als GPS-Koordinaten) zu berechnen, wird die Haversine-Formel zur Näherung genutzt. [36] Diese dient der Berechnung von Abständen auf Kugeln. Durch die Abweichung der Erdkugel gegenüber einer mathematisch definierten Kugel ergibt sich hier ein Fehler von rund 0,5 %. [37]

Darüber hinaus werden Wirkstoffhersteller abhängig davon, in wievielen unterschiedlichen Zulassungen diese verwendet werden, größer dargestellt. Hierbei handelt es sich um eine proportionale Darstellung. Die Fläche eines Kreises eines Herstellers, der in 2 Zulassungen referenziert wird, ist doppelt so groß wie die eines Herstellers, der lediglich in einer Zulassung referenziert wird. Die Idee hinter der lediglich 10-prozentigen Füllung der Fläche des Kreises war, dass so leichter erkennbar ist, wenn sich verschiedene Kreise überlagern. Wie in Abbildung 4.14 ersichtlich, stößt dieses Vorgehen in Extremfällen an seine Grenzen, sodass die entsprechenden Hersteller auch dann nicht mehr voneinander unterscheidbar sind. Daher wurde die proportionale Darstellung als Option implementiert, sodass der Nutzer selbst entscheiden kann, ob er die proportionalen Kreise oder die Kreise mit gleicher Fläche zur Visualisierung bevorzugt.



Abbildung 4.12: Clustering aller gemeldeten Wirkstoffhersteller ( $\text{minPts}=1$ ,  $\epsilon=250(\text{km})$ ). Unterschiedliche Cluster werden farbig abgegrenzt. Zudem werden die Mittelpunkte der jeweiligen Cluster durch schwarze Punkte hervorgehoben. Bei 2266 unterschiedlichen Wirkstoffherstellern werden bei diesen Parametern 43 Cluster gefunden.

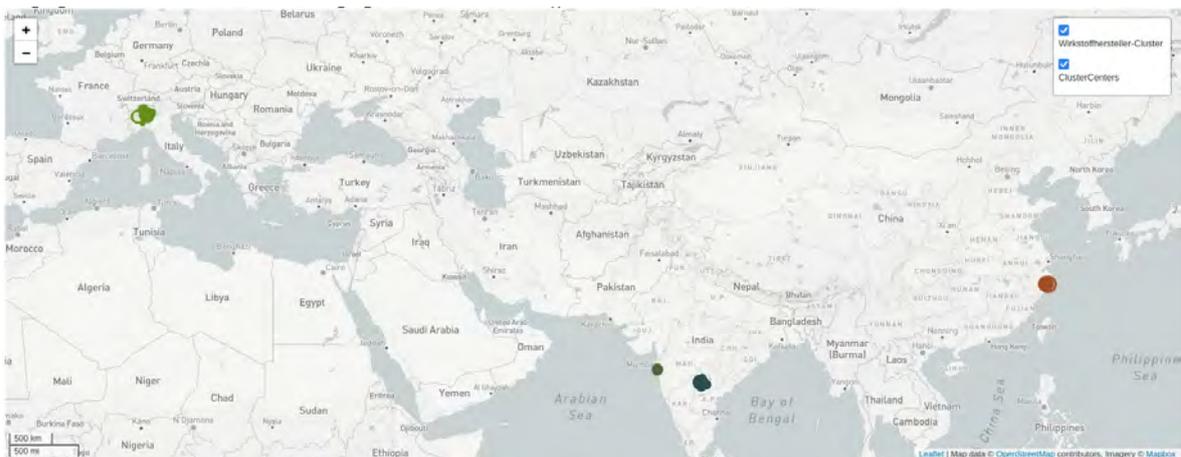


Abbildung 4.13: Clustering aller gemeldeten Wirkstoffhersteller ( $\text{minPts}=50$ ,  $\epsilon=50(\text{km})$ ). Durch die Wahl der Parameter wurde versucht, Hotspots zu identifizieren; also Orte, an denen sehr konzentriert viele verschiedene Hersteller ansässig sind.

#### 4.1.6.4 Darstellung der Cluster-Abhängigkeiten für unterschiedliche Stoffe

Mit Hilfe der in Abschnitt 4.1.6.3 beschriebenen Cluster-Methode ist es möglich, für die vom Algorithmus gefundenen Cluster Aussagen über die Verteilung im Bezug auf die unterschiedlichen Stoffe zu treffen (vgl. 4.15). Hierzu werden für jedes Arzneimittel eines Stoffes die gemeldeten Wirkstoffhersteller herangezogen und für diese ausgerechnet, wie groß der Anteil dieser innerhalb eines Cluster ist. Eine detaillierte Betrachtung der Daten findet in 4.2.1 statt.

Da diese „Wertigkeit“ eines Wirkstoffherstellers im DBSCAN-Algorithmus standardmäßig

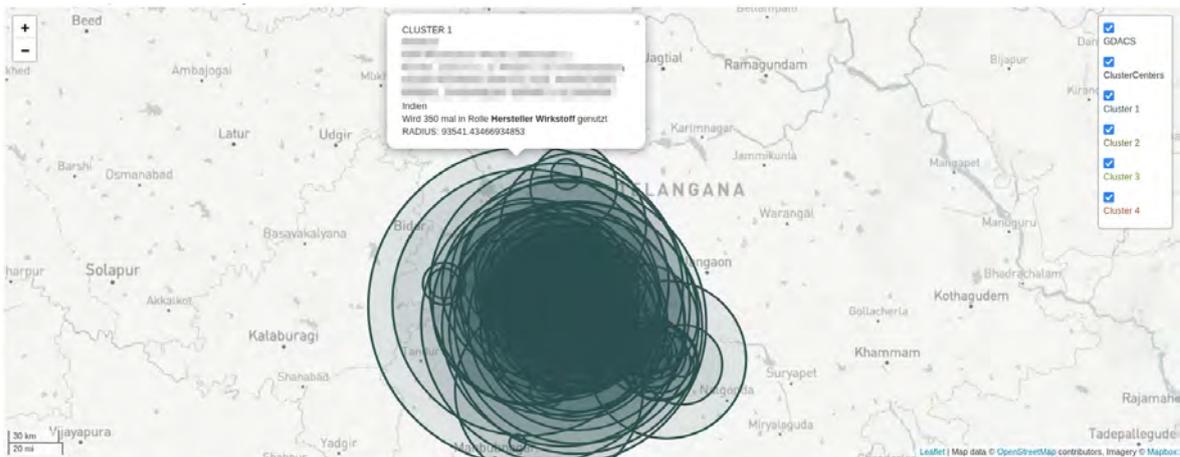


Abbildung 4.14: minPts=50,  $\epsilon=50(\text{km})$  Zoom auf einen der Hotspots. Der Hersteller, der am häufigsten genutzt wird, ist in 350 unterschiedlichen Zulassungen referenziert.



AversClusteringTable

Stoffname	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4
4-Amino-hydroxybenzoesäure	50.00%	50.00%	0.00%	0.00%
5-Fluorouracil	50.00%	25.00%	25.00%	0.00%
Abacavir	0.00%	0.00%	100.00%	0.00%
Abacavir / Lamivudin	6.90%	0.00%	93.10%	0.00%
Abatacept	25.00%	75.00%	0.00%	0.00%

Abbildung 4.15: Verteilung der gemeldeten Wirkstoffhersteller auf die gefundenen Cluster. Falls mehr Cluster gefunden werden, passt sich die Tabelle dynamisch der neuen Anzahl und damit auch bei der weiteren Berechnung an.

nicht betrachtet wird, wurde zusätzlich eine Methode implementiert, um das Clustering abhängig von der Anzahl der Zulassungen, in der ein Wirkstoffhersteller gemeldet ist, durchzuführen.

Anstelle der direkten Verwendung der Haversine-Distanz zur Ermittlung der kürzesten Strecke zwischen zwei Herstellern ( $H_1$  und  $H_2$ ) auf einer Kugel, wurde die Formel wie folgt angepasst:

$$\text{Metrik} = \frac{\text{Haversine}(H_1, H_2)}{(\text{Zulassungen } H_1 + \text{Zulassungen } H_2) * 0.5}$$

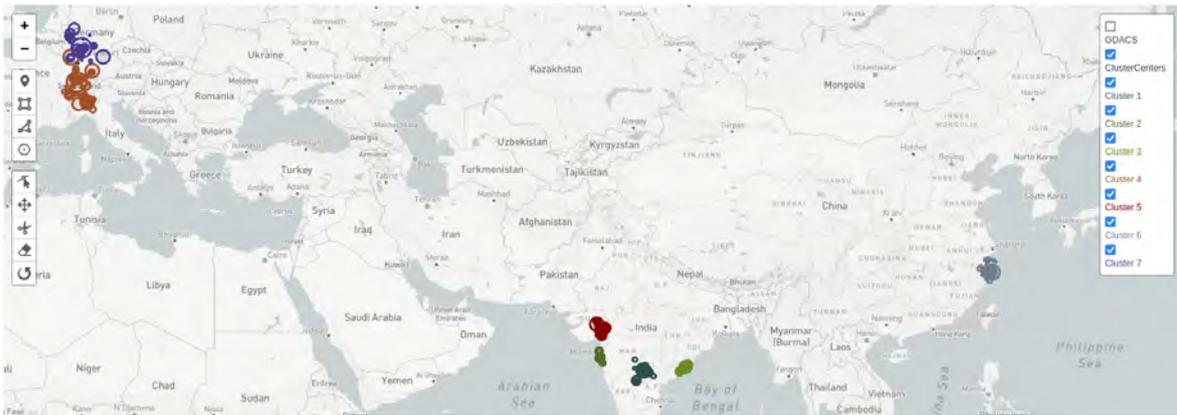


Abbildung 4.16:  $\text{minPts}=50$ ,  $\epsilon=1.0 \frac{\text{km}}{\text{Zulassung}}$  Anstelle der 4 Cluster, welche mit ähnlichen Variablen durch den Standard-Algorithmus berechnet werden, ergeben sich hier sieben Cluster.

Diese Formel ist als alternativer Modus verfügbar, hat jedoch zur Folge, dass der Parameter  $\epsilon$  nicht mehr in Kilometern angegeben werden kann, sondern in der theoretischen Einheit  $\frac{\text{km}}{\text{Zulassung}}$ . Ein Beispiel für die Ergebnisse des Algorithmus mit dieser Formel ist in Abbildung 4.16 zu sehen.

Im Folgenden wird, sofern nicht anders beschrieben, die Standardvariante des Algorithmus eingesetzt.

#### 4.1.7 Einbindung des Global Disaster Alert and Coordination System (GDACS)

Bei GDACS handelt es sich um eine gemeinsame Initiative der United Nations Office for the Coordination of Humanitarian Affairs (OCHA) und der Europäischen Kommission. [38] Über das bereitgestellte System werden Echtzeit-Daten zu Katastrophen bereitgestellt. Die Schnittstelle zu GDACS ist offiziell über einen RSS-Feed möglich. Darüber hinaus ist es jedoch mit überschaubarem Aufwand möglich, aus dem Quellcode der Website zu lesen, wie Daten im GeoJSON-Format abgerufen werden können. Hierfür wird softwareseitig der Endpunkt `api/events/geteventlist/SEARCH?<parameter>` genutzt. [39] Durch die Verwendung des GeoJSON-Standards ist es möglich, die Daten ohne zusätzliche Vorverarbeitung in weiteren Systemen einzubinden, so auch in der Software AVerS, da leaflet.js dieses Datenformat nativ unterstützt.

Über die Suchparameter ist es möglich, den Zeitraum zu beschränken, für welchen Ereignisse abgerufen werden sollen, welche Art von Ereignissen man erhalten möchte und welche Kritikalität diese haben sollen. Hierbei werden Ereignisse der Typen Dürre, Über-

schwemmung, Hurricane, Erdbeben, Vulkanausbruch und Waldbrand gemeldet und über die Schnittstelle bereitgestellt.

In der Software AVerS werden Ereignisse der letzten 14 Tage angezeigt, welche mindestens eine Kritikalität von 2 oder höher haben (vgl. Abb. 4.17) und die Möglichkeit geboten, direkt zum relevanten Report auf der GDACS.org Website zu gelangen.



Abbildung 4.17: Darstellung der Ereignisse aus GDACS in der Software AVerS.

Darüber hinaus werden für die aktuellen und historischen Ereignisse der letzten 14 Tage eine Übersicht sowie die potentiell betroffenen Wirkstoffhersteller angezeigt (vgl. Abb. 4.18). Um die einzelnen Hersteller identifizieren zu können, lässt sich die Ansicht erweitern.

## GDACS

16	Tropical Cyclone FIONA-22 - 2022-09-14T15:00:00 - 2022-09-18T09:00:00	▼
48	Tropical Cyclone NANMADOL-22 - 2022-09-12T18:00:00 - 2022-09-18T06:00:00	▼
325	Drought in China, Nepal, Myanmar, Bhutan, India - 2022-06-21T00:00:00 - 2022-09-18T00:00:00	▼
20	Drought in Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Hungary, Moldova, Poland, Romania, Serbia, Slovakia, Ukraine - 2022-01-21T00:00:00 - 2022-09-18T00:00:00	▼
411	Drought in Austria, Belgium, Switzerland, Czech Republic, Germany, Spain, France, Croatia, Italy, Liechtenstein, Luxembourg, Monaco, Netherlands, Poland, Sweden, Slovenia, San Marino, , - 2022-02-21T00:00:00 - 2022-09-18T00:00:00	▼
0	Drought in Iraq, Islamic Republic of Iran - 2021-10-21T00:00:00 - 2022-09-18T00:00:00	▼

Abbildung 4.18: Darstellung der Ereignisse der letzten 14 Tage in der Software AVerS. Die schwarze Zahl auf orangem Grund gibt die Anzahl der potentiell betroffenen Wirkstoffhersteller an.

## 4.2 Betrachtung und Analyse der Daten

Im Folgenden werden die generierten Daten genauer betrachtet, im Hinblick auf ihre Korrektheit bewertet und mit Hilfe der Software exemplarisch Aussagen über etwaige Probleme im Bereich der Arzneimittelversorgungssicherheit für einzelne Stoffe getroffen.

### 4.2.1 Betrachtung der geclusterten Daten

In diesem Abschnitt wird das Clustering-Modul der Software genutzt, um Aussagen über die Arzneimittelversorgungssicherheit im Bezug auf einzelne Stoffe zu treffen. Hierbei wird grundsätzlich davon ausgegangen, dass die Herstellung von Wirkstoffen innerhalb Europas gesichert ist.

#### 4.2.1.1 Makroskopische Betrachtung

Bei der makroskopischen Betrachtung wird zunächst die globale Verteilung der Wirkstoffhersteller der versorgungskritischen und versorgungsrelevanten Arzneimittel, die in der AmAnDa-Datenbank vorhanden sind, betrachtet. Dabei ergeben sich im wesentlichen vier Cluster: Nord- und Mittelamerika, Südamerika, Europa (inkl. Mittelmeerraum) und Asien (vgl 4.19).



Abbildung 4.19:  $\text{minPts}=5$ ,  $\epsilon=2700(\text{km})$  Clustering der Daten in 4 Subcluster: Nord- und Mittelamerika, Südamerika, Europa und Asien.

Schaut man sich für alle Wirkstoffe die Abhängigkeit von diesen Clustern an, unter der Annahme der Sicherheit der Arzneimittelversorgung innerhalb Europas, so stellt man fest, dass für einen Großteil der Wirkstoffe (53,26 %) mindestens 50 % der gemeldeten Wirkstoffhersteller innerhalb des europäischen Clusters ansässig sind. Weiterhin sind für 37,36 % der Wirkstoffe mindestens 50 % der gemeldeten Wirkstoffhersteller innerhalb des asiatischen Clusters ansässig (vgl. Tabelle 4.1).

Cluster	>=50 %	>=75 %	>=90 %
■ Europa (inkl. Mittelmeerraum)	53,26 %	30,08 %	21,46 %
■ Nord- und Mittelamerika	6,32 %	1,72 %	1,34 %
■ Asien	37,36 %	14,37 %	7,47 %
■ Südamerika	0,19 %	0,19 %	0,00 %

Tabelle 4.1: Übersicht der anteiligen Abhängigkeit der gemeldeten Wirkstoffhersteller der versorgungsrelevanten und versorgungskritischen Wirkstoffe an den berechneten Clustern.

#### 4.2.1.2 Mikroskopische Betrachtung und Hotspots

Wie aus Abbildung 4.20 ersichtlich wird, sind für die versorgungsrelevanten und versorgungskritischen Arzneimittel die meisten Hersteller auf vier Hotspots verteilt. Dabei befindet sich ein Hotspot in Europa (Mailand), zwei in Indien (Mumbai und Hyderabad) und ein Hotspot in China (Zhejiang).

Betrachtet man die in GDACS verfügbaren 61 Ereignisse des letzten Jahres (das Maximum der Daten, welche über die Schnittstelle abgefragt werden kann), so ergibt sich die in Abbildung 4.21 erkennbare Übersicht. Aus dieser wird deutlich, dass für die vier zuvor identifizierten Cluster lediglich für das in Zhejiang (China) eine deutliche Häufung an Ereignissen zu erkennen ist. Für das Cluster in Mailand ist im Wesentlichen nur ein Ereignis zu erkennen (Trockenheit/Dürre im Sommer 2022), welches sich auf die Versorgung mit Arzneimitteln auswirken könnte.

Hierbei sind jedoch besonders die beiden Cluster in Indien (Hyderabad und Mumbai) hervorzuheben, da diese geographisch so günstig gelegen scheinen, dass diese lediglich in Randgebieten von Ereignissen sind (Tropische Wirbelstürme Gulab-21/Shahen-21 und Asani-22 sowie Überschwemmungen) (vgl. Abb. 4.22).

Auch unter Einbeziehung des wie in 4.1.6.4 beschriebenen Algorithmus ändert sich diese Aussage nicht wesentlich. Zwar werden, wie zuvor beschrieben, mehr Cluster identi-

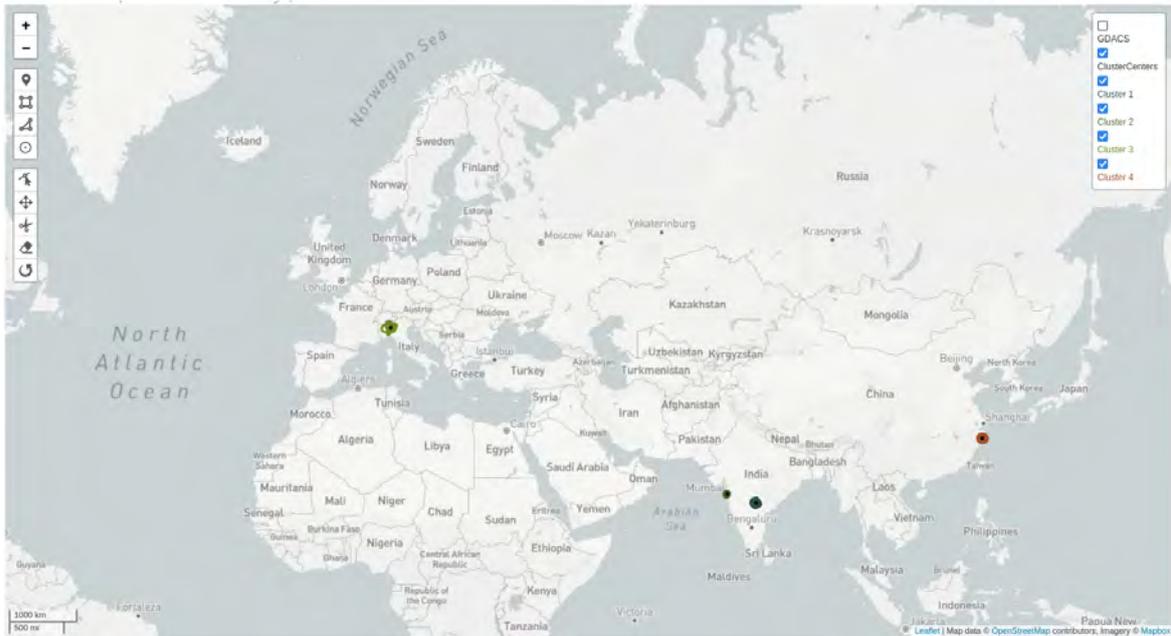


Abbildung 4.20:  $\text{minPts}=50$ ,  $\epsilon=50(\text{km})$  Clustering der Wirkstoffhersteller auf die größten Hotspots, also die geographischen Punkte, an denen die meisten Wirkstoffhersteller zu finden sind.



Abbildung 4.21: Übersicht der 61 Ereignisse des letzten Jahres aus GDACS.

ziert, diese sind geographisch jedoch sehr nahe den bereits identifizierten Clustern (vgl. Abb. 4.23). Für diese Cluster kann man darüber hinaus betrachten, wie groß die anteilige Abhängigkeit der Wirkstoffherstellung von diesen ist (vgl. Tabelle 4.2). Insgesamt gibt es 25 (4,21 %) Wirkstoffe, die zu mindestens 50% in außereuropäischen Hotspots hergestellt werden.

Darüber hinaus werden die folgenden sechs Wirkstoffe (1,15 % der versorgungsrelevan-

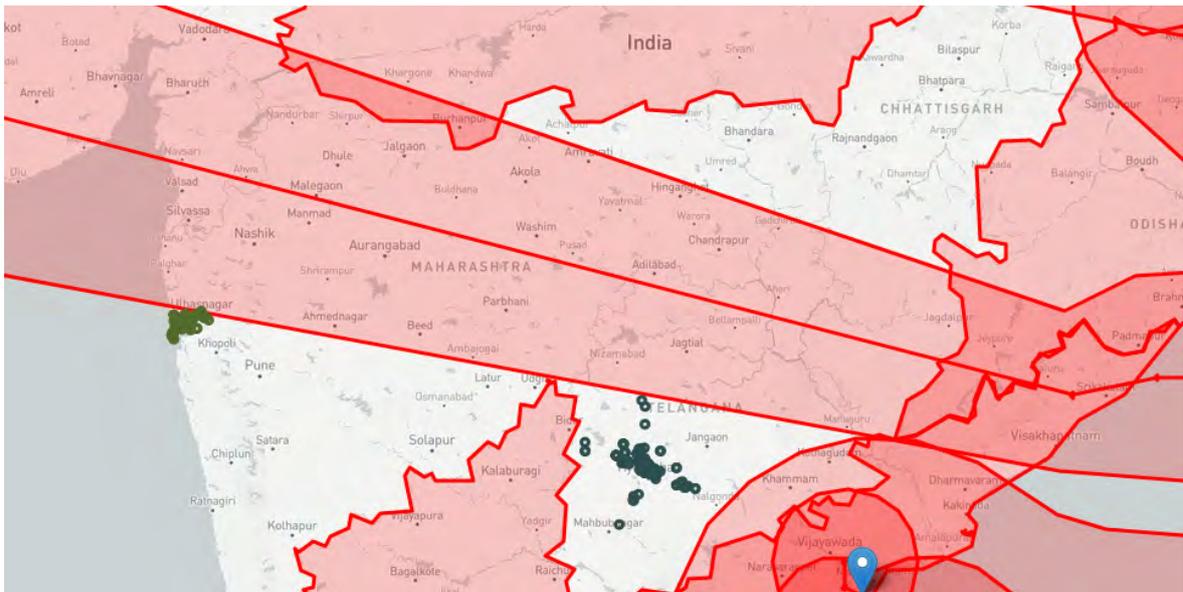


Abbildung 4.22: Cluster in Hyderabad und Mumbai gemeinsam mit den aus GDACS verfügbaren Ereignissen des letzten Jahres. Nördlich beider Cluster sind die tropischen Wirbelstürme GULAB-21/SHAHEEN-21 zu erkennen, angrenzend zwischen beiden Clustern eine Flut im November 2021. Östlich des Clusters in Hyderabad ist der tropische Wirbelsturm Asani-22 vorbeigezogen.

ten und -kritischen Wirkstoffe) ausschließlich in außereuropäischen Hotspots hergestellt:

- Zhejiang
  1. Abacavir
  2. Acetazolamid
  3. Darifenacin
  4. Folsäure
  5. Lomustin
- Vadodara
  1. Ethambutol

#### 4.2.2 Validierung des Einsatzes der Software am Beispiel

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit gab es im Westen Kubas und Süd-Osten der USA den Wirbelsturm Ian, welcher zu Stromausfällen und Überschwemmungen geführt hat. [40] Auch dieser wurde seit dem 23. September 2022 in GDACS gemeldet und seitdem fortlau-

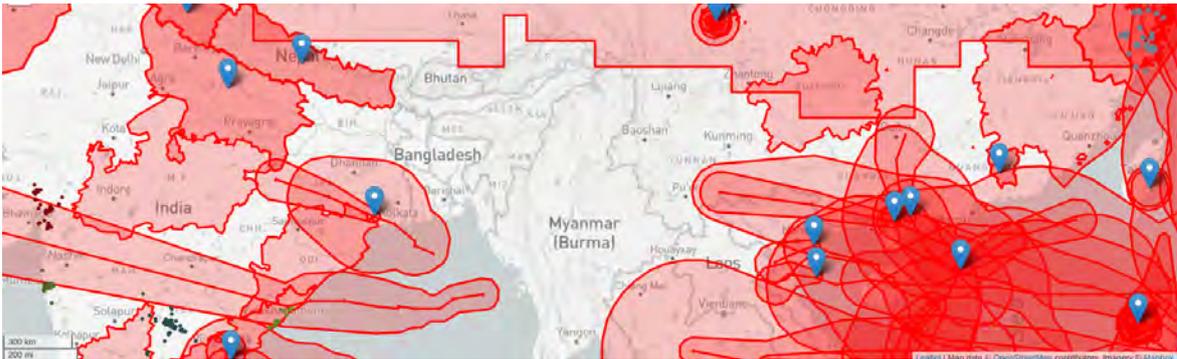


Abbildung 4.23: Auch die mit Hilfe des angepassten Algorithmus identifizierten Cluster liegen im Wesentlichen, abgesehen vom Hotspot in Zhejiang, betrachtet auf die Ereignisse aus GDACS, günstig. Von den vier in Indien identifizierten Clustern befinden sich 2 fast vollständig außerhalb der eingezeichneten Gebiete. Lediglich die Cluster in Vadodara und Visakhapatnam waren von einem oder mehr Ereignissen betroffen.

Cluster	>=50 %	>=75 %	>=90 %	>=100 %
Hyderabad	3,64 %	0,96 %	0,96 %	0,96 %
Mumbai	0,57 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Visakhapatnam	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Vadodara	0,38 %	0,19 %	0,19 %	0,19 %
Zhejiang	0,19 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %

Tabelle 4.2: Übersicht der anteiligen Abhängigkeit der gemeldeten Wirkstoffhersteller der versorgungsrelevanten und versorgungskritischen Wirkstoffe an den berechneten Clustern mit Hilfe des alternativen Algorithmus. Insgesamt erkennt man für 4,21 % der versorgungsrelevanten und versorgungskritischen Wirkstoffe eine mindestens 50-prozentige Abhängigkeit von den identifizierten Cluster. Bei 1,15 % der Wirkstoffe liegt die Produktion ausschließlich in den identifizierten Clustern.

find mit neuen Informationen aktualisiert. Wie in 4.1.7 erläutert, werden die in GDACS gemeldeten Ereignisse automatisch in der Software AVerS eingebunden (vgl. Abb. 4.24).

Durch diese Einbindung ist es nicht nur möglich, die potentiell betroffenen Wirkstoffhersteller zu identifizieren, sondern darüber hinaus auch, wie viele alternative Hersteller für die identifizierten Wirkstoffe verfügbar sind und erlaubt damit eine Abschätzung der Versorgungssicherheit (vgl. Abb. 4.25). Daraus erkennt man, dass potentiell 25 Wirkstoffe durch dieses Naturereignis betroffen sein könnten. Die höchsten relativen Anteile betroffener Wirkstoffhersteller findet sich in diesem Fall bei Bacillus Calmette Guerin (BCG), für welches 3 Wirkstoffhersteller gemeldet sind, von denen einer im betroffenen Gebiet liegt und Natalizumab, für welches 4 Wirkstoffhersteller gemeldet sind, von denen einer im betroffenen Gebiet liegt.

Die Fläche eines Kreises repräsentiert die Anzahl der Zulassungen, in denen ein Pharmaunternehmen referenziert wird

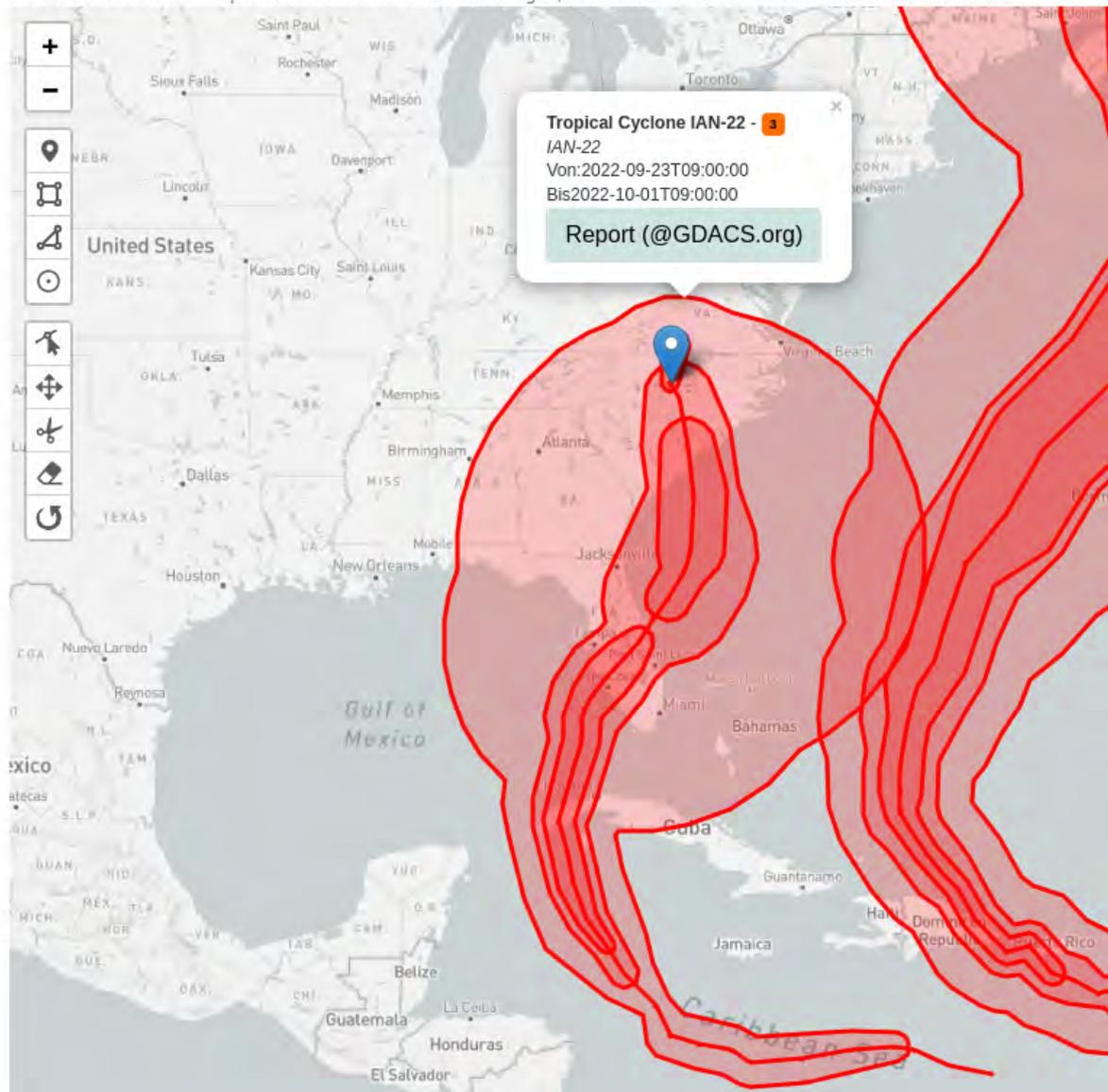


Abbildung 4.24: Darstellung des Wirbelsturms Ian in der Software AVerS zum 01.10.2022.

## GDACS

25 Wirkstoffe 20 Wirkstoffhersteller Tropical Cyclone IAN-22 - 2022-09-23T09:00:00 - 2022-10-01T09:00:00				
#	Wirkstoff	# Wirkstoffhersteller	# potentiell betroffene Wirkstoffhersteller	%
11	Aciclovir	27	1	3.70
12	Adalimumab	14	1	7.14
38	Anidulafungin	11	1	9.09
53	Bacillus Calmette Guerin (BCG)	3	1	33.33
76	Buprenorphin	21	3	14.29
179	Emtricitabin	9	1	11.11
251	Heparin	85	1	1.18
255	Hydromorphon	14	2	14.29
261	Ibuprofen	26	1	3.85
268	Immunglobulin G vom Menschen	24	1	4.17
276	Interferon beta	7	1	14.29
290	Ketamin	9	1	11.11
300	Levodopa / Benserazid	27	1	3.70
310	Linezolid	30	1	3.33
334	Methylphenidat	38	1	2.63
360	Natalizumab	4	1	25.00
364	Nevirapin	15	1	6.67
381	Oxycodon	18	1	5.56
388	Paracetamol	19	1	5.26
419	Propofol	5	1	20.00
447	Simvastatin	52	1	1.92
472	Tenofovir	34	1	2.94
492	Topiramat	15	1	6.67
509	Vancomycin	10	1	10.00
522	Zoledronsäure	35	1	2.86

Abbildung 4.25: Die zum Wirbelsturm Ian identifizierten potentiell betroffenen Wirkstoffhersteller im Einzugsgebiet des Wirbelsturms und damit die potentiell betroffenen Wirkstoffe.

# Kapitel 5

## Diskussion und Ausblick

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Untersuchung diskutiert und mögliche nächste Schritte aufgezeigt.

### 5.1 Diskussion

Insgesamt lässt sich festhalten, dass basierend auf der aktuellen Datenlage, lediglich für sehr wenige versorgungsrelevante und -kritische Wirkstoffe eine übermäßige Abhängigkeit von den identifizierten Clustern besteht.

Aktuell sind mit der entwickelten Software Aussagen für dezentral und national zugelassene Arzneimittel möglich, da für diese die Wirkstoffhersteller in den Datenbanken des BfArM gepflegt sind (vgl. 3.1.2). Im Zuge des UNICOM-Projektes wird ein Austausch der nationalen Arzneimitteldatenbanken mit der EMA über das Product-Management-System (PMS) mit Hilfe des FHIR-Standard angestrebt. [41] Durch die Anbindung der Software an das AmAnDa-Produktivsystem über die dahinterliegende Datenbank (vgl. Abb. 3.1) ist es somit ohne weitere Anpassungen möglich, bei der Verwendung der Software AVerS von diesen zusätzlichen Daten zu profitieren, um so bessere Aussagen über die Wirkstoffherstellung zu treffen.

Darüber hinaus werden im Rahmen des Extended Mandates der EMA nach Artikel 9 (2c) der Verordnung 2022/123 an die Datenbank der EMA nicht nur die Hersteller gemeldet, sondern auch, ob diese aktiv verwendet werden. Mit Hilfe dieser Daten ist es möglich, den Einfluss von Ereignissen, wie etwa Naturkatastrophen oder Lieferkettenunterbrechungen, detaillierter abschätzen zu können. [3]

Durch den angestrebten Datenaustausch der nationalen Arzneimitteldatenbanken mit

den Systemen der EMA wird es zudem möglich sein, diese Daten in weitere Betrachtungen mit einzubeziehen. So könnten beispielsweise die Daten von Zulassungen anderer Mitgliedsstaaten dazu genutzt werden, im Falle eines Qualitätsmangels bei der Herstellung eines Wirkstoffs die Zulassungsinhaber bei der Suche nach alternativen Wirkstoffherstellern zu unterstützen, um die Arzneimittelversorgung sicherzustellen.

Insgesamt ist mit Hilfe der entwickelten Software ein weiterer, neuer Betrachtungswinkel auf die regulatorischen Daten möglich. Dieser erlaubt es an zentraler Stelle die Daten für versorgungsrelevante und -kritische Arzneimittel einzusehen und für diese Aussagen über die geographische Abhängigkeit und den möglichen Einfluss von geopolitischen Ereignissen oder Naturkatastrophen zu treffen. Weiterhin erlaubt die Konsistenzprüfung der Software Arzneimittelklassifikationen in AmAnDa zu überprüfen und hilft somit, die Datenqualität zu verbessern. Darüber hinaus ist die Identifikation besonders häufig genutzter Wirkstoffhersteller sowie geographischer Cluster dieser möglich.

Durch die Datenlage innerhalb AmAnDas erlaubt die Software gegenwärtig jedoch keine Aussage über Intermediate-Hersteller, welche für eine umfassende Aussage mit in die Betrachtung einbezogen werden sollten.

### 5.1.1 Bisherige Veröffentlichungen

Die bisherigen Veröffentlichungen in diesem Bereich beziehen sich meist auf einzelne Aspekte der Arzneimittelherstellung oder Regionen, wie etwa China. [42] Weiterhin sind dies meist auszugsweise aggregierte Daten einzelner Zulassungsbehörden, wie etwa der Food and Drug Administration (US-amerikanische Arzneimittelbehörde) (FDA) und damit Momentaufnahmen, die keine oder nur wenig Entwicklung im Laufe der Zeit abbilden. [43] Durch die direkte Verknüpfung mit den regulatorischen Faktendaten der AmAnDa-Datenbank ist es mit Hilfe der entwickelten Software möglich, dauerhaft aktuelle Einblicke in die geographische Verteilung der Wirkstoffherstellung zu erlangen.

Aber auch die US Pharmacopeia (USP) entwickelt seit März 2022 die **Medicine Supply Map**, welche, ebenfalls motiviert durch die Engpässe während der Coronapandemie, dabei helfen soll, mögliche Unterbrechungen von Lieferketten frühzeitig zu erkennen und darauf reagieren zu können. [44]

Einzelne Untersuchungen wie etwa die Studie zur „Resilienz pharmazeutischer Lieferketten“ [45] des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa) gehen auf einige

Aspekte detaillierter ein, und betrachten beispielsweise die geographische Verteilung in Abhängigkeit des Innovationsgrades des Arzneimittels/Wirkstoffes. [45, S. 9] So werden die Wirkstoffe für generische Arzneimittel häufig in China oder Asien gefertigt, während die Wirkstoffe für innovative Arzneimittel, wie etwa Biopharmazeutika, häufig in Europa oder den USA hergestellt werden. [45, S. 9] Dies wird auch im weiteren Verlauf der Studie deutlich „Bei den Produktionsstandorten der Arzneimittelwirkstoffe, die für den europäischen Markt bestimmt sind, ist die regionale Konzentration auf den asiatischen Raum klar zu beobachten“ (vgl. Abb. 5.1) [45, S. 34].

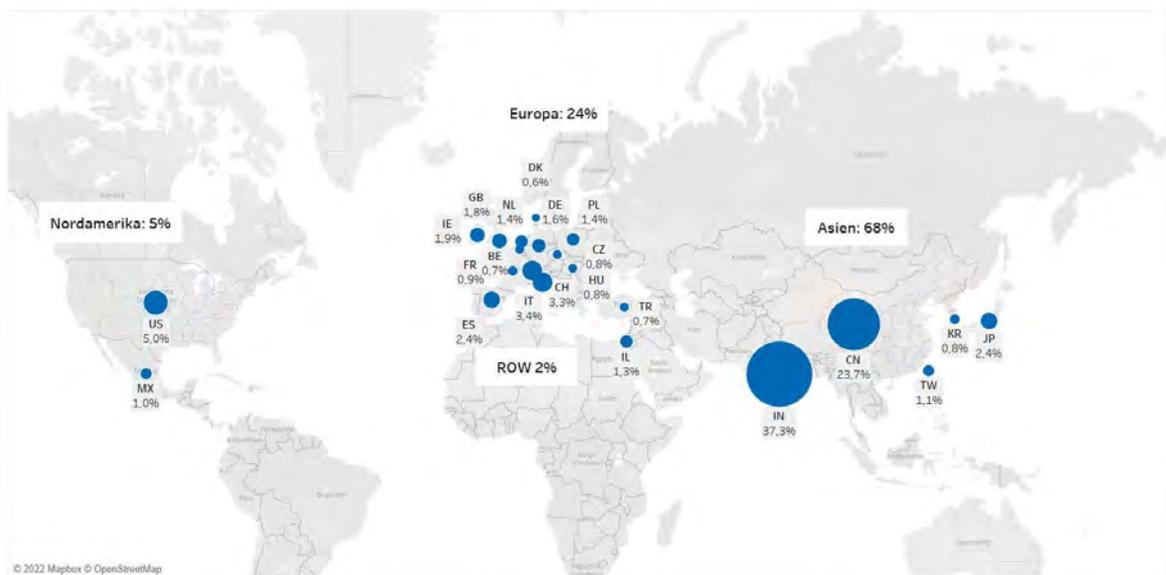


Abbildung 5.1: Regionale Verteilung der Produktionsländer der für den europäischen Markt bestimmten Arzneiwirkstoffe. [45, Abbildung 3-12]

Ein ähnliches Bild zeigt sich auch in der Studie „Woher kommen unsere Wirkstoffe?“ von progenerika. [46]

## 5.2 Ausblick

Im Augenblick findet die Veröffentlichung der Listen nach §52b AMG auf der BfArM-Homepage als PDF-Datei statt. [47] Diese könnte im Zuge der Aufbereitung der Daten innerhalb der Software AVerS auf ein Webportal umgestellt werden, welches eine bessere Nutzerfreundlichkeit besitzt.

Darüber hinaus könnte ein Dialog mit der USP gesucht werden, um die Datenlage auf beiden Seiten möglichst zu vervollständigen und somit die Aussagekraft zu erhöhen.

Weiterhin wird im BfArM ein Projekt zur **Koordination der Produktion wichtiger Wirkstoffe** initiiert, in welchem nicht nur die aktuell vorhandenen (regulatorischen) Daten, sondern mit Hilfe von Kooperationen auch Daten zu Lieferketten von Wirkstoffen und Intermediates ermittelt werden sollen. Diese Daten könnten entweder in der Software AVerS integriert werden oder die bisherigen Daten aus der Software AVerS könnten genutzt werden, um potentielle Erkenntnisse im Projekt mit weiteren Daten zu unterstützen. [48]

Zudem könnte eine Produktionsverlagerung zur Entzerrung der identifizierten Hotspots erwogen werden. Diese könnte entweder lokal oder global erfolgen. Als mögliche Einflussfaktoren für die Bewertung potentieller neuer Produktionsstandorte könnte somit, neben den bisher betrachteten Faktoren, auch die Häufigkeit von besonders schwerwiegenden Naturereignissen der Vergangenheit und die geographische Nähe zu den identifizierten Hotspots mit einbezogen werden. So bietet sich mit Blick auf die Naturereignisse des letzten Jahres beispielsweise Intensivierung der Nutzung des Mittelmeerraumes an. (vgl. Abb. 4.21)

# Literatur

- [1] BBC News - Justin Harper. *Suez blockage is holding up \$9.6bn of goods a day*. (Zugriff am 25.04.2022). URL: <https://www.bbc.com/news/business-56533250>.
- [2] *Regulation (EU) 2021/522 of the European Parliament and of the Council of 24 March 2021 establishing a Programme for the Union's action in the field of health ('EU4Health Programme') for the period 2021-2027, and repealing Regulation (EU) No 282/2014 (Text with EEA relevance)*. (Zugriff am 27.05.2022). 2022. URL: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=uriserv:OJ.L\\_.2021.107.01.0001.01.ENG](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2021.107.01.0001.01.ENG).
- [3] *Regulation (EU) 2022/123 of the European Parliament and of the Council of 25 January 2022 on a reinforced role for the European Medicines Agency in crisis preparedness and management for medicinal products and medical devices (Text with EEA relevance)*. (Zugriff am 27.05.2022). 2022. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%5C%3A32022R0123>.
- [4] Tiago D. Dias, Ana M. Moreira. *HYPER/NET: MDSOC SUPPORT FOR .NET*. (Zugriff am 25.04.2022). URL: [https://www.ptsoft.net/tdd/papers/TDIAS06\\_HyperNet\\_MDSOC\\_support\\_for\\_NET.pdf](https://www.ptsoft.net/tdd/papers/TDIAS06_HyperNet_MDSOC_support_for_NET.pdf).
- [5] European Medicines Agency. *SPOR (Substances, Product, Organisation, Referentials)*. (Zugriff am 25.04.2022). URL: <https://spor.ema.europa.eu/sporwi/>.
- [6] National Center for Advancing Translational Sciences. *GSRS*. (Zugriff am 25.04.2022). URL: <https://gsrs.ncats.nih.gov/>.
- [7] *Deutsches Arzneimittelgesetz*. (Zugriff am 26.02.2022). URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/BJNR024480976.html](https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/BJNR024480976.html).

- [8] *Beirat nach § 52b Abs. 3b AMG zu Liefer- und Versorgungsengpässen.* (Zugriff am 26.02.2022). URL: [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/Beirat/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/Beirat/_node.html).
- [9] *BfArM - Beirat zu Liefer- und Versorgungsengpässen.* (Zugriff am 30.05.2022). URL: [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/Beirat/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/Beirat/_node.html).
- [10] *Liste der versorgungsrelevanten Wirkstoffe.* (Zugriff am 26.02.2022). URL: [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/Liste-Wirkstoffe-versorgungsrelevant/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/Liste-Wirkstoffe-versorgungsrelevant/_node.html).
- [11] *Liste der versorgungskritischen Wirkstoffe.* (Zugriff am 26.02.2022). URL: [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/Liste-versorgungskritischer-Wirkstoffe/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/Liste-versorgungskritischer-Wirkstoffe/_node.html).
- [12] *Liste der gemeldeten Lieferengpässe.* (Zugriff am 26.02.2022). URL: <https://anwendungen.pharmnet-bund.de/lieferengpassmeldungen/faces/public/meldungen.xhtml>.
- [13] *Ergebnisprotokoll der 2. Sitzung des Beirats nach § 52b Absatz 3b AMG zur Bewertung der Versorgungslage mit Arzneimitteln, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind vom 22.10.2020.* (Zugriff am 27.02.2022). URL: [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/Beirat/protokolle/protokoll\\_beirat\\_2.html?nn=921646](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/Beirat/protokolle/protokoll_beirat_2.html?nn=921646).
- [14] *Aut-idem-Regelung zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln.* (Zugriff am 27.02.2022). URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/aut-idem/>.
- [15] *Availability of medicines.* (Zugriff am 27.02.2022). URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines>.
- [16] Michaela Oppold und Dr. Stefanie Prilla und Dr. Michael Horn. *MDRA - Modul 5 - Aufrechterhaltung der Zulassung.* Vorgetragen als Teil des MDRA-Studiengangs.
- [17] *Shortages Catalogue.* (Zugriff am 27.02.2022). URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines/shortages-catalogue>.

- [18] *VERORDNUNG (EU) 2022/123 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES zu einer verstärkten Rolle der Europäischen Arzneimittel-Agentur bei der Krisenvorsorge und -bewältigung in Bezug auf Arzneimittel und Medizinprodukte.* (Zugriff am 27.02.2022). URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:32022R0123%5C&from=DE>.
- [19] *Executive Steering Group on Shortages and Safety of Medicinal Products (MSSG) - European Medicines Agency.* (Zugriff am 20.10.2022). URL: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/crisis-preparedness-management/executive-steering-group-shortages-safety-medicinal-products>.
- [20] *Produktionsreife Container-Orchestrierung.* (Zugriff am 01.05.2022). Mai 2022. URL: <https://kubernetes.io/de>.
- [21] *WebRTC.* (Zugriff am 01.05.2022). URL: <https://webrtc.org>.
- [22] *WebSockets - Web API Referenz | MDN.* (Zugriff am 01.05.2022). Mai 2022. URL: [https://developer.mozilla.org/de/docs/Web/API/WebSockets\\_API](https://developer.mozilla.org/de/docs/Web/API/WebSockets_API).
- [23] *IT-Grundschutz-Kompendium – Werkzeug für Informationssicherheit.* (Zugriff am 01.10.2022). URL: [https://www.bsi.bund.de/DE/Themen/Unternehmen-und-Organisationen/Standards-und-Zertifizierung/IT-Grundschutz/IT-Grundschutz-Kompendium/it-grundschutz-kompendium\\_node.html](https://www.bsi.bund.de/DE/Themen/Unternehmen-und-Organisationen/Standards-und-Zertifizierung/IT-Grundschutz/IT-Grundschutz-Kompendium/it-grundschutz-kompendium_node.html).
- [24] *Understanding the Ingress Operator | Networking | OpenShift Container Platform 4.10.* (Zugriff am 01.10.2022). URL: <https://docs.openshift.com/container-platform/4.10/networking/ingress-operator.html>.
- [25] *Welcome to Python.org.* (Zugriff am 01.05.2022). URL: <https://www.python.org>.
- [26] *The web framework for perfectionists with deadlines | Django.* (Zugriff am 01.05.2022). URL: <https://www.djangoproject.com>.
- [27] *SPA (Single-page application) - MDN Web Docs Glossary: Definitions of Web-related terms | MDN.* (Zugriff am 01.05.2022). URL: <https://developer.mozilla.org/en-US/docs/Glossary/SPA>.
- [28] *Vue.js - The Progressive JavaScript Framework | Vue.js.* (Zugriff am 01.05.2022). URL: <https://vuejs.org/guide/introduction.html>.

- [29] *Bootstrap Web-Framework*. (Zugriff am 01.05.2022). URL: <https://getbootstrap.com>.
- [30] *dygraphs charting library*. (Zugriff am 01.05.2022). URL: <https://dygraphs.com>.
- [31] *Chart.js | Open source HTML5 Charts for your website*. (Zugriff am 01.05.2022). Apr. 2022. URL: <https://www.chartjs.org>.
- [32] *BfArM - Pressemitteilungen des BfArM - Valsartan: chargenbezogener Rückruf valsartanhaltiger Arzneimittel, deren Wirkstoff von dem chinesischen Hersteller Zhejiang Huahai Pharmaceutical produziert wurde*. (Zugriff am 09.05.2022). Mai 2022. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2018/pm5-2018.html>.
- [33] *Nominatim – OpenStreetMap Wiki*. (Zugriff am 30.05.2022). URL: <https://wiki.openstreetmap.org/wiki/Nominatim>.
- [34] *Overview | Geocoding API | Google Developers*. (Zugriff am 30.05.2022). URL: <https://developers.google.com/maps/documentation/geocoding/overview>.
- [35] Jason Brownlee. *10 Clustering Algorithms With Python*. (Zugriff am 21.10.2022). URL: <https://machinelearningmastery.com/clustering-algorithms-with-python>.
- [36] Chris Veness. *Calculate distance and bearing between two Latitude/Longitude points using haversine formula in JavaScript*. (Zugriff am 10.07.2022). URL: <https://www.movable-type.co.uk/scripts/latlong.html>.
- [37] Mapbox. „Fast geodesic approximations with Cheap Ruler - maps for developers“. In: *Medium* (Mai 2018). (Zugriff am 17.07.2022). URL: <https://blog.mapbox.com/fast-geodesic-approximations-with-cheap-ruler-106f229ad016>.
- [38] *GDACS - Global Disaster Alert and Coordination System*. (Zugriff am 17.07.2022). URL: <https://gdacs.org/About/overview.aspx>.
- [39] *GDACS - Global Disaster Alert and Coordination System - Quellcode searchtools.js*. (Zugriff am 17.07.2022). URL: <https://gdacs.org/Scripts/Search/searchtools.js>.
- [40] *Nach Hurrikan "Ian": Ganz Kuba ohne Strom*. (Zugriff am 01.10.2022). URL: <https://www.tagesschau.de/ausland/amerika/hurrikan-ian-103.html>.

- [41] *Home - UNICOM*. (Zugriff am 17.09.2022). URL: <https://unicom-project.eu>.
- [42] Anna Nishino. „The great medicines migration“. In: *Nikkei Asia* (Apr. 2022). (Zugriff am 02.10.2022). URL: <https://asia.nikkei.com/static/vdata/infographics/chinavaccine-3/>.
- [43] David Francas. „Global Pharmaceutical Supply Chains and Resilience Strategies: Overview and Implications of the Covid-19 Pandemic“. In: *ResearchGate* (Jan. 2021). (Zugriff am 02.10.2022). URL: [https://www.researchgate.net/publication/348994292\\_Global\\_Pharmaceutical\\_Supply\\_Chains\\_and\\_Resilience\\_Strategies\\_Overview\\_and\\_Implications\\_of\\_the\\_Covid-19\\_Pandemic](https://www.researchgate.net/publication/348994292_Global_Pharmaceutical_Supply_Chains_and_Resilience_Strategies_Overview_and_Implications_of_the_Covid-19_Pandemic).
- [44] *The medicines supply chain: Increasing visibility to strengthen preparedness | Quality Matters | U.S. Pharmacopeia Blog*. (Zugriff am 03.10.2022). März 2022. URL: <https://qualitymatters.usp.org/increasing-visibility-in-the-medicines-supply-chain>.
- [45] *Pharmazeutische Lieferketten unter Druck | vfa*. (Zugriff am 08.10.2022). März 2022. URL: <https://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/wirtschaft/pharmazeutische-lieferketten>.
- [46] *Pro Generika - Woher kommen unsere Wirkstoffe?* (Zugriff am 08.10.2022). Sep. 2020. URL: <https://www.progenerika.de/studien/erste-studie-zur-globalen-wirkstoffproduktion>.
- [47] *BfArM-Homepage – Liste der versorgungskritischen Wirkstoffe gemäß § 52b Absatz 3c AMG*. (Zugriff am 24.09.2022). URL: [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/Liste-versorgungskritischer-Wirkstoffe/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/Liste-versorgungskritischer-Wirkstoffe/_node.html).
- [48] *BfArM - Pressemitteilungen des BfArM - Big Data gegen Lieferengpsse: BfArM fordert mehr Transparenz von der Pharmaindustrie*. (Zugriff am 17.09.2022). Nov. 2021. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2021/pm11-2021.html>.

## Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Masterarbeit mit dem Thema  
**Ansätze zur Verbesserung der Überwachung der  
Arzneimittelversorgungssicherheit durch Auswertung regulatorischer  
Daten**

selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet zu haben.

Name: \_\_\_\_\_

Bonn, den \_\_\_\_\_

Unterschrift des Studenten

Diese Arbeit wurde betreut von:

- 1. Prüfer** Dr. Michael Horn
- 2. Prüfer** Prof. Dr. Werner Knöss