

Versorgungsengepässe mit essentiellen Produkten für die Spitäler der Schweiz

Dr. pharm. E. Martinelli

Past-Präsident Gesellschaft Schweizerischer
Amts- und Spitalapotheker (GSASA)

- Drug shortage; a worldwide Problem
- Welche Möglichkeiten gibt es ?
- Essentialität
 - Nur Substanz oder auch Formen ?
- Wo bestehen Lücken ?
 - aktuelle Diskussionen
 - Klippen

Drug shortage a worldwide Problem

ASHP policy 2003



ASHP = american society of health system pharmacists

- To strongly encourage the Food and Drug Administration to consider, in its definition of “medically necessary” drug products, the impact of medication-use factors, taking into account that if an unfamiliar product is introduced in a clinical setting because the customary product is unavailable, there is increased risk to patient safety; further,
- To support government-sponsored incentives for manufacturers to maintain an adequate supply of medically necessary pharmaceutical products; further,
- To advocate laws and regulations that would (1) require pharmaceutical manufacturers to notify the appropriate government body **at least 12 months** in advance of voluntarily discontinuing a medically necessary product, (2) provide effective sanctions for manufacturers that do not comply with this mandate, and (3) require prompt public disclosure of a notification to voluntarily discontinue a medically necessary product; further,
- To encourage the appropriate government body to seek the cooperation of manufacturers in maintaining the supply of a medically necessary product after being informed of a voluntary decision to discontinue that product.
- *Approved by the ASHP House of Delegates, June 2003.*
- <http://www.fda.gov/cder/drug/shortages/default.htm>

- **Verordnung 726/2004 (Art.13/Abs 4)**

gültig ab Nov. 2004

Der Inhaber meldet der Agentur auch, wenn das Inverkehrbringen dieses Arzneimittels vorübergehend oder endgültig eingestellt wird. Diese Meldung erfolgt spätestens zwei Monate vor der Einstellung des Inverkehrbringens, es sei denn, dass außergewöhnliche Umstände vorliegen.

- **Richtlinie 2001/83 (Art. 81)**

Der Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels und die Großhändler, die dieses in einem Mitgliedstaat tatsächlich in Verkehr gebrachte Arzneimittel vertreiben, stellen im Rahmen ihrer Verantwortlichkeit eine angemessene und kontinuierliche Bereitstellung des Arzneimittels für Apotheken und zur Abgabe von Arzneimitteln zugelassene Personen sicher, damit der Bedarf der Patienten in dem betreffenden Mitgliedstaat gedeckt ist.

- Revidierter Art. 36 AMBV erlaubt Import essentieller Arzneimittel unter bestimmten Voraussetzungen.
-> sehr wichtiger Schritt in die richtige Richtung.
- Ausnahmebewilligungen Swissmedic
- Import mit Meldepflicht für definierte Substanzen unter definierten ausländischen Zulassungsbedingungen

Essentialität nur Substanz oder auch Formen ?

Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors

Katja Taxis, Nick Barber

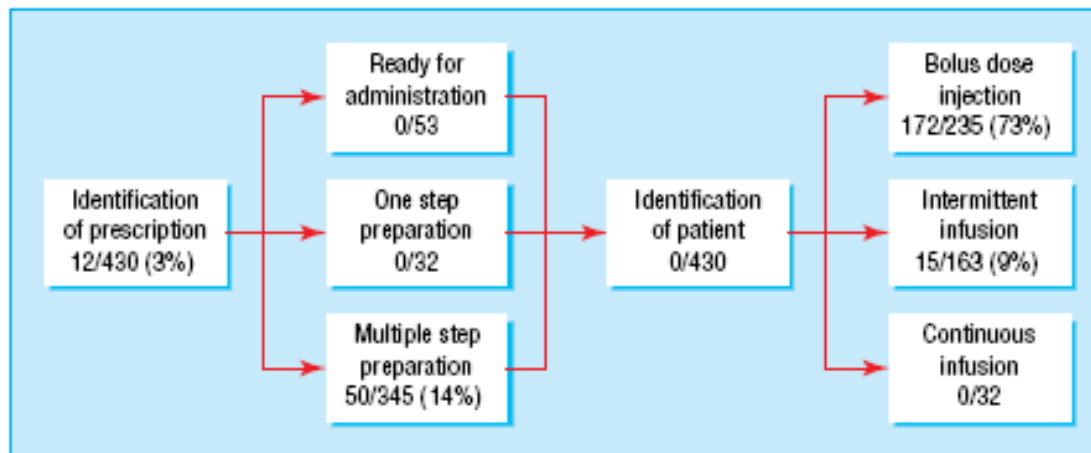
BMJ VOLUME 326 29 MARCH 2003

What this study adds

Errors occurred in about half of the intravenous drug doses observed

Errors were potentially harmful in about a third of cases

The most common errors were giving bolus doses too quickly and mistakes in preparing drugs that required multiple steps



Stages and errors in preparation and administration of intravenous drugs (numbers of errors/number of observations of each stage)

Selected medication-error data from USP's MEDMARX program for 2002



RODNEY W. HICKS, DIANE D. COUSINS, AND ROGER L. WILLIAMS

Am J Health-Syst Pharm—Vol 61 May 15, 2004

Table 3.
Nodes Reported in Records Submitted in 2001 and 2002⁷

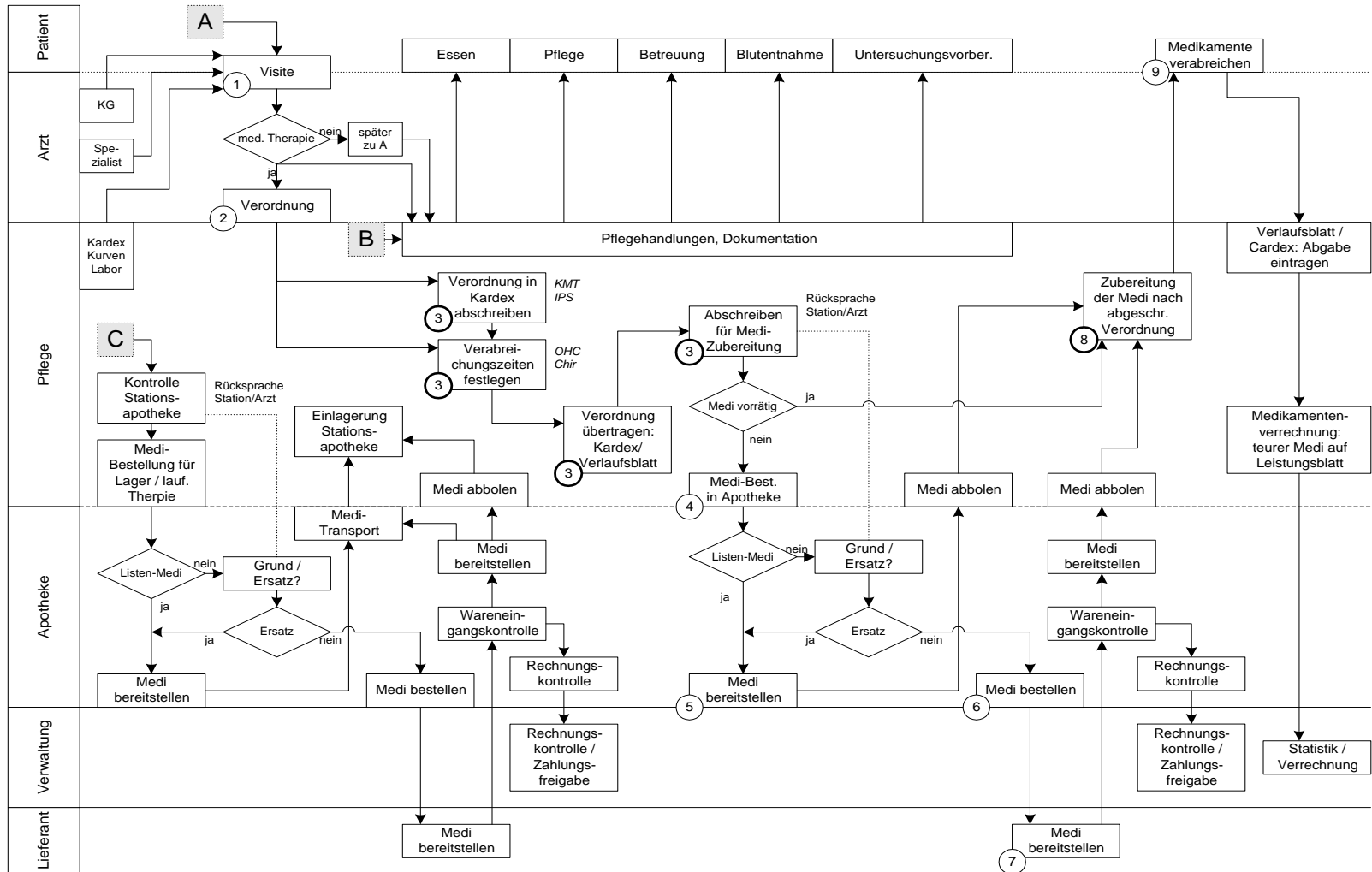
Node	No. (%) Records Reporting Nodes		% Change
	2001 (n = 93,984)	2002 (n = 162,337)	
Prescribing	14,403 (15)	34,650 (21)	40
Documenting	24,179 (26)	37,301 (23)	-11.5
Dispensing	19,902 (21)	35,016 (22)	4.8
Administering	34,378 (37)	53,612 (33)	-10.8
Monitoring	1,125 (1)	1,758 (1)	0
Data not provided	4 (<0.01)	29 (<0.01)	0

Table 4.
Types of Errors in 2002 (n = 174,930)

Type of Error	No. (%) Records
Omission	44,786 (25.60)
Improper dosage/quantity	44,593 (25.49)
Prescribing error	32,416 (18.53)
Unauthorized drug	19,409 (11.10)
Wrong time	12,103 (6.92)
Extra dose	8,704 (4.98)
Wrong patient	8,196 (4.69)
Wrong drug preparation	7,204 (4.12)
Wrong dosage form	3,611 (2.06)
Wrong route	2,738 (1.57)
Wrong administration technique	2,372 (1.36)
Type not determined ^a	103 (0.06)
Deteriorated product ^a	55 (0.03)
Expired product ^a	26 (0.01)

^aSelections were added to the pick list in December 2002.

Der Medikationsprozess heute



Quelle: Diplomarbeit Dr. J. Goette, Kinderklinik Zürich

Misinterpretation of numbers: a potential source of physician's error

Awareness of the latest medical evidence and the ability to critically appraise medical literature would at first glance seem to need quite straightforward skills for evidence-based clinical practice. Information about the practitioner's ability to understand the numerical text of the studies or accurately understand the therapeutic concentration of drugs, as mentioned in the pharmacological text, is not often transparent. It is presumed that physicians with adequate training possess

an innate ability to rapidly assimilate and calculate doses of all medications with consummate ease.

D Wheeler and colleagues,¹ in a recent survey of 2975 UK doctors, report that there is marked variation among physicians of various specialties in their ability to identify the actual content of commonly used medications and calculate the exact amount of medication required to treat individuals. Physicians had a varying accuracy (ie, 66–93%) in

www.thelancet.com Vol 364 September 25, 2004
For personal use. Only medicines with permission from Elsevier Ltd

of evidence-based disease management. Future studies are needed to explore strategies to improve numeracy and simplify medication dispensation.

www.thelancet.com Vol 364 September 25, 2004

State of prescription 2004



Eigene Medikamente: weiter wie bisher Ausnahmen: ^{8^{oo} 20^{oo}}

Aspirin 2x 0,2 ab heute abend
 Ibuprofen 2x 0 ab heute abend
 Acetylsalicylsäure 100mg 12 EL ✓
 Escorol 4 Amp 12 EL
 Fraxiparin 0,5 ab heute abend
 Fix ab 12^{oo} 18^{oo} 24^{oo} 16^{oo}
 in Res. Schiefer 50mg ✓

Delmadom
Sonye

- Aredia - Infusion am Montag
- Fosamax 70mg / 1x Woche

tramal TP 20x3

Eigene Medikamente: weiter wie bisher Ausnahmen: ^{14^{oo} 14^{oo} 6^{oo} 14^{oo}}

Aspirin 2x 0,2 ✓
 Ibuprofen 3x 0,2 ✓
 Acetylsalicylsäure 100mg 12 EL ✓
 Escorol 4 Amp 12 EL ✓
 Fraxiparin 0,5 ab heute abend ✓
 in Res. Schiefer 50mg ✓
 paracetamol 1g 12 EL ✓
 37 - Corballe an 20^{oo} med 20^{oo}
 Primperan Quin Zofran Plasipiten nach Schema

z. Vf. gestellt durch M. Oertle, STS AG

- Verdünnungen (z.B. 1:1000, 1:100)
- %-Angaben (1% = 10 mg/ 1 ml)
- „Multiple Step Preparations“
- Viele Dosierungen für eine Anwendung (z.B. Morphin / Dormicum Sedation)
- Sehr kleine Dosierungen v.a in der Pädiatrie (1/4 oder 1/8 Tabletten oder noch kleiner)
- Komplexe Auflösungs- und Verdünnungsvorschriften v.a. bei Hochrisiko-Medikamenten (z.B. Onkologie)

Was bedeutet essentielles Arzneimittel



- Die Essentialität hat nichts zu tun mit :
 - Umsatz
 - Anzahl verbrauchte Packungen
- sondern mit :
 - Substanz und/oder Form
 - Situation im Einzelfall (Patient, Betrieb, Gebrauch)
- D.h. der „Markt“ spielt keine treibende Rolle höchstens im negativen Sinn („Drug shortage-Problem“).

- Der „Markt“ für Spitalpräparate ist sehr klein (im In- wie auch im Ausland)
- heute wird in den Spitälern für einen Warenwert von ca. 5 Mio Franken produziert; das Sortiment umfasst rund 500 Präparate.
- Gewisse nicht mehr erhältliche Präparate sind aus dem Ausland importierbar (Gem. revidiertem Art 36 AMBV)
- Das Problem ist so jedoch nicht gelöst

Was unterscheidet eine Spitalapotheke von einer öffentlichen Apotheke oder einem Industriebetrieb?



- Ausrichtung auf Spitalpatienten (kein Publikumsverkehr)
- Alle „abgegebenen“ Medikamente sind ärztlich verordnet.
- Die Patienten im Spital unterstehen einer permanenten klinischen Überwachung
- Im Gegensatz zu öffentlichen Apotheken in der Mehrheit keine Möglichkeit zur Serienherstellung (gem. Artikel 9 2 b oder Art. 9 2 c)
- Keine Gewinnorientierung d.h. Produkte werden nicht zur Absatzsteigerung angeboten oder beworben.

Ziele der Produktion in oder für Spitäler



- Versorgungssicherheit bezüglich essentieller Produkte (Substanz und/oder Form) zur optimalen Umsetzung der ärztlichen Verordnung.
- Minimierung der Risiken bei der Medikamentenverabreichung an den Patienten in speziellen Situationen (Spitalumfeld, lokale Gebräuche, spezielle Krankheiten)
- Optimale Produktesicherheit

- Die GSASA bekennt sich zur Produktion nach den anerkannten Regeln der pharmazeutischen Wissenschaften (GMP, GMP für kleine Mengen etc.) und zur Einhaltung der Sorgfaltspflichten

- „Richtlinien der IKS über die Herstellung von verwendungsfertigen Arzneimitteln in den Spitalapotheken“.
- Nur Zulassung von „Spezialitäten“, keine formelle Zulassung von Spitalpräparaten
- Kantonale Kontrolle : Nicht die Produkte wurden inspiziert, sondern die Institutionen (Produkte nur in Stichproben);
- GMP war nicht zwingend vorgeschrieben.

- GMP ist zwingende Vorschrift
- Gem. Artikel 9 müssen alle verwendungsfertigen Arzneimittel zugelassen werden (Ausnahmen Art. 9 Abs 2)
- Vereinfachte Zulassungsmöglichkeit für „Spitalpräparate“ Art. 14.1.d.

Soweit so gut

- Der Teufel steckt im Detail !



- Artikel 9 :
 - ¹ Verwendungsfertige Arzneimittel und Tierarzneimittel, die zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln bestimmt sind (Arzneimittelvormischungen), dürfen nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie vom Institut zugelassen sind. Vorbehalten sind internationale Abkommen über die Anerkennung von Zulassungen.
 - ² ausser ... (siehe folgende Seiten)

- *„Arzneimittel, die in einer öffentlichen Apotheke, in einer Spitalapotheke oder, in deren Auftrag, in einem anderen Betrieb, der über eine Herstellungsbewilligung verfügt, nach ärztlicher Verschreibung **für eine bestimmte Person oder einen bestimmten Personenkreis** oder für ein bestimmtes Tier oder einen bestimmten Tierbestand hergestellt werden (Formula magistralis);“*

Für das Spital heikle Punkte zu HMG Artikel 9 Abs 2 a



- Bisherige Interpretation
(von der Rekurskommission gestützt VPB 67.93 und VPB 67.135) :
**Für einen Einzelfall, unmittelbare Abgabe.
Personenkreis nur wenn z.B. eine Familie von
der gleichen Krankheit betroffen ist.**
- **Für das Spital kaum umsetzbar, respektive
nicht relevant** (Folge wäre : 24 h Betrieb der
Spitalapotheke, wenn Produktion vorhanden,
ansonsten Rückgriff auf eine 24 h verfügbare
Struktur, die im Einzelfall produzieren kann)

- Vorratshaltung kann ein Erfordernis sein
 - damit das Produkt im Einzelfall überhaupt verfügbar ist (Spital = 24 h Betrieb; Notfälle akut von da der Begriff „Akutspital“)
 - zur Steigerung der Qualität (1 x 20 vs 20 x 1)
 - Siehe Revision Art. 36 AMBV
(.... oder aber für Notfälle)

- *„Arzneimittel, die **in** einer öffentlichen Apotheke, **einer Spitalapotheke**, einer Drogerie oder in einem anderen Betrieb, der über eine Herstellungsbewilligung verfügt, nach einer speziellen Präparate-Monografie der Pharmakopöe oder eines andern vom Institut anerkannten Arzneibuchs oder Formulariums in kleinen Mengen zubereitet werden und die **für die Abgabe an die eigene Kundschaft bestimmt sind** (Formula officinalis)“*

- Lohnherstellung nicht erlaubt (Herstellung nur für die eigene Kundschaft)
- D.h. relevant nur für Spitalapotheken, die selber in Serien produzieren können (c.a. noch 6 in der Schweiz)
- **Produkte für alle anderen Spitäler nicht verfügbar**

Zulassung / Meldepflicht für Produkte nach Formula



- Monographien z.B. der Pharmakopoe beschreiben nur die Qualität
 - D.h. Für Präparate, die zur Zulassung angemeldet werden, muss der Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit erbracht werden (siehe vereinfachte Zulassung).
- Evt. Kategorie Monografien, die Sicherheit und Wirksamkeit auch aufführen; dann wäre wahrscheinlich die reine Meldepflicht zur Zulassung adäquat (bei Betrieben mit Swissmedic-Bewilligung)
 - Wer bezahlt die Erarbeitung einer solchen Monografie ?
Die GSASA NICHT ! Pharmakopoe ?

- *„Arzneimittel, die in einer öffentlichen Apotheke, einer Spitalapotheke, einer Drogerie oder in einem anderen Betrieb, der über eine Herstellungsbewilligung verfügt, im Rahmen der **Abgabekompetenz der für die Herstellung verantwortlichen Person gemäss Art. 25 nach einer eigenen Formel** in kleinen Mengen zubereitet werden und die für die Abgabe an die eigene Kundschaft bestimmt sind. Die Inhaberin der Formel darf einen andern Betrieb mit Herstellungsbewilligung beauftragen, die für die Abgabe an die eigene Kundschaft bestimmten Arzneimittel herzustellen (eigene Formel)“*

Art. 25 Abgabe nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel

¹ Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel
abgeben dürfen:

a. Personen, die verschreibungspflichtige
Arzneimittel abgeben dürfen;

- Spitäler produzieren fast ausschliesslich zulassungspflichtige Arzneimittel
- -> alle diese Arzneimittel müssten nach HMG Artikel 14.1.d zugelassen werden (auch wenn sie für die eigene Kundschaft gebraucht werden). Sinnvoll ?
- -> Falls aktuell hängige Rekurse (betr. Listen A und B) die Swissmedic-haltung unterstützen, ist dieser Weg vorgegeben und nur durch eine Gesetzesänderung zu korrigieren (Zeitrelation ??) !!

- Keine Produktion mehr in Spitälern, keine Nischenlieferanten mehr für essentielle Produkte (Lohnherstellungsverträge)
- **Absolut keine Verfügbarkeit der Präparate für kleine Spitäler ohne Produktion**

Problematik Lohnherstellungsverträge (unabhängig vom Verweis auf Art. 25)



- Gemäss Interpretation Swissmedic wird eine Lohnherstellung durch eine Bestellung ausgelöst; d.h. es darf nur gerade das produziert werden, was bestellt wurde (Bestellung löst Produktion aus).
- Ein Spital x mit eigener Produktion des Produktes y, darf also an das Kleinspital z nicht aus der Grossproduktion liefern, sondern muss eine Extraanfertigung machen, oder das Kleinspital z muss eine öffentliche Apotheke beauftragen, die evt. keinerlei Erfahrung mit diesem Produkt hat.
- Zudem wird ein „letzter Fertigungsschritt“ beim Lohnauftraggeber verlangt; sinnvoll ? Risiken ?
- Gratwanderung zwischen Umgehung der Zulassung und sinnvollen Mechanismen.
- Sinnvolle Regelung wäre möglich

- **Art. 14 Vereinfachte Zulassungsverfahren**

¹ Das Institut sieht für bestimmte Kategorien von Arzneimitteln vereinfachte Zulassungsverfahren vor, wenn dies mit den Anforderungen an Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit vereinbar ist und weder Interessen der Schweiz noch internationale Verpflichtungen entgegenstehen. Dies gilt insbesondere für:

d. Arzneimittel, die **in einer Spitalapotheke** für den Spitalbedarf hergestellt werden;

- „In einer Spitalapotheke für den Spitalbedarf“
- D.h. ein Spital, das eine Zulassung einreicht, muss zwingend selbst produzieren und darf keine Lohnherstellungsverträge machen.
- Damit blockiert sie u.U. den Rest der Produktion (Produzierende Spitaler haben eine Kleinproduktion mit einer grossen Vielfalt an Preparaten)

Was bedeutet die Zulassung nach Artikel 14.1.d ?



- „Vereinfachte“ Zulassung :
- Prinzip Dokumentation von Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität.
- Die Nachweise müssen übertragbar sein.
- D.h. für orale Formen muss z.B. eine Bioverfügbarkeit gemacht werden, damit die Übertragbarkeit nachgewiesen werden kann (Kosten ca. 100'000.-)

- **Die Präparate sind nicht mehr verfügbar weil,**
 - Die Produkte vor dem Einsatz zugelassen werden müssen (Fristen)
 - sich das kein Spital in der Schweiz leisten kann und wird.
 - die Industrie (auch Nischenproduzenten) die Übernahme der Produktion nach Markt- und Kostendeckungsanalysen gestaltet und kaum für „unrentable“ Produkte (wie z.B. Antidota oder pädiatrische Dosierungen einspringen wird).
 - Vereinfachte Zulassungen nach Artikel 14.1.d. sind für Nischenproduzenten nicht möglich (In einer Spitalapotheke für den Spitalbedarf)

Beispiel eines Präparates einer Kinderklinik



Enalapril; kleinste Handelsform 5 mg Tabl

Normaldosierung : 0.05 bis 0.25 mg/kg/12 h

Bei 10 kg : 0.5 (1/10 Tabl.) bis 2.5 mg(1/2 Tabl.)

Möglichkeiten :

- Art 9 2 a) Magistralrezeptur : für 1 Kind ad hoc; bei einer spezialisierten Kinderklinik extrem aufwändig und wenig sinnvoll
- Art 9 2 b) Formula nicht existent (siehe 14 1 c)
- Art 9 2 c) eigene Formel : Liste B -> nicht möglich
- Art 14 1 c : Vereinfachte Zulassung : Nachweis von Sicherheit und Wirksamkeit beim Kind; Nachweis der Übertragbarkeit -> Bioverfügbarkeit

Konsequenz :

Die Pflegenden teilen Tabletten (1/10 bis ½)

Beispiel eines Präparates in einem Regionalspital



- Postoperative Analgesie mit einer Mischlösung von Bupivacain und Fentanyl in Na Cl (verschiedene Dosierungen)

Möglichkeiten :

- Art 9 2 a) Magistralrezeptur : für 1 Patient ad hoc; in einer orthopädischen Klinik extrem aufwändig und wenig sinnvoll
- Art 9 2 b) Formula nicht existent (siehe 14 1 c)
- Art 9 2 c) eigene Formel : Liste B -> nicht möglich
- Art 14 1 c : Vereinfachte Zulassung : Nachweis von Sicherheit und Wirksamkeit; Kosten- und Zeitfaktor

Konsequenz :

Die Pflegenden mischen die Lösung auf der Station ad hoc, weil die Auflagen für die Spitalapotheke zu hoch sind

Beispiel eines Präparates in einer Universitätsklinik



- Lösung von 100 mg Morphinum in 100 ml NaCl 0,9%

Möglichkeiten :

- Art 9 2 a) Magistralrezeptur : für 1 Patient ad hoc; in einer IPS extrem aufwändig und wenig sinnvoll
- Art 9 2 b) Formula nicht existent (siehe 14 1 c)
- Art 9 2 c) eigene Formel : Liste B -> nicht möglich
- Art 14 1 c : Vereinfachte Zulassung : Nachweis von Sicherheit und Wirksamkeit; Kosten- und Zeitfaktor

Konsequenz :

Die Pflegenden mischen die Lösung auf der Station ad hoc, weil die Auflagen für die Spitalapotheke zu hoch sind.

Beispiel eines Präparates nach Formula officinalis (Art. 9. 2 b)



- Pharmakopoe erarbeitet Monografie für Methadon 1% resp. 2%
- Konsequenz der Verfügbarkeit :
 - öffentliche Apotheken / Spitalapotheken mit eigener Produktion; Verfügbarkeit für eigene Kundschaft ok
 - Spitalapotheken ohne eigene Produktion; keine Verfügbarkeit (keine Lohnherstellung erlaubt)
 - „Drop-in“ keine Verfügbarkeit (nur eigene Kundschaft einer öffentlichen Apotheke, Spitalapotheke etc. !)

- **Es geht uns um eine sichere und geordnete Versorgung der Patienten**
- Es geht **nicht** um den Schutz der spitalapothekeneigenen Serien-Produktion
- Es geht darum, die risikoreichen Schritte in der **Anwendung** der Arzneimittel auf ein Minimum zu reduzieren

- Mit der Definition der „Anflughöhe“ der Zulassungsbedingungen für Spitalpräparate, drohen diese gänzlich zu verschwinden.
- Das System wird dadurch jedoch nicht sicherer, sondern wesentlich unsicherer

- Unabhängig von der gesetzlichen Ausgangslage braucht es eine interkantonale Koordination der Serien-Produktionskapazitäten.
- Die Anlagen sind teuer
- Der Markt reguliert negativ d.h. die Präparate sind nicht erhältlich, auch nicht bei Nischenproduzenten.
- Davon nicht betroffen sind die Entwicklungen in der Magistralrezeptur d.h. der individualisierten Vorbereitung der Medikamente in der Apotheke (wie z.B. Oncologica, Schmerzpumpen)

Wie machen's andere



- USA : USP 797 für steile Produkte
(seit 2003 für sterile Produkte; Rezeptur + Serien)
- F : Meldepflicht der Spitalpräparate; angepasste GMP.
- GB und Irland : 3-stufiges Konzept
 - a) Full manufacturers licence (volle Zulassung des Produktes; MHRH Inspektion)
 - b) Manufacturers license Specials (Zulassung der Produktionsstelle (nicht Produkte) zur Lieferung auch an andere Spitäler; MHRH Inspektion)
 - c) „Unlicenced“ : CIVAS, TPN, Zytostatika (Zulassung der Apotheke; lokale Inspektion);
- D : Standardzulassungen erstellt und finanziert durch B-Pharm; eigene Kundschaft ohne Restriktionen
- NL : GMP-Z; Inspektion der Betriebe nicht der Produkte

- Das HMG wurde für die Industrie konzipiert, die Spitäler wurden dabei vergessen.
- Es gibt kein Land (EU, USA, Kanada, Japan, Australien), das die Produktion in den Spitälern derart einschränkt wie die Schweiz.
- Die Sicherheit der Medikamente richtet sich nicht nur nach Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit, sondern auch nach der Verfügbarkeit !
- ARTIKEL 9 und 14 HMG müssen **dringend** überprüft werden !!