

Blutgerinnung

**Bericht über die Versorgungsrisiken mit
Blutgerinnungsfaktoren: Neubeurteilung 2017**

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	2
1 Zielsetzung und Ausgangslage.....	3
2 Verwendung der Produkte	3
2.1 Hämophilie	3
2.2 Von Willebrand-Syndrom.....	4
2.3 Weitere Indikationen.....	4
2.4 Generelle Bemerkungen zu den Gerinnungsfaktoren	4
3 Verbraucher der Produkte und Verbrauchersegmente.....	5
4 Analyse	6
4.1 Ausgangslage	6
4.2 Vorgehen	6
5 Bedeutung.....	6
6 Versorgungslage.....	7
7 Generische Substitution.....	8
8 Therapeutische Substitution	8
9 Analyse der Versorgungskette (Wirkstoff und Fertigprodukt).....	8
10 Durchschnittliche Lagerreichweiten	8
11 Risikoanalyse.....	9
12 Schlussfolgerungen	9
Anhang 1: Definitionen	12
Anhang 2: Risikoanalyse	13

Zusammenfassung

Die Produkte des ATC Code B02BD werden bei verschiedenen Blutgerinnungsstörungen eingesetzt. Die Behandlungen der Hämophilie und des von Willebrand-Syndroms stehen dabei im Vordergrund. Daneben gibt es seltenere Erkrankungen, welche mit angeborenen oder erworbenen Störungen einzelner Gerinnungsfaktoren einhergehen. In allen Fällen ist die Behandlung lebenserhaltend.

Die Sektion Vorratshaltung hat nach der Empfehlung des Fachbereichs Heilmittel im Jahr 2008 Vereinbarungen für eine freiwillige Lagerhaltung ausschliesslich für die Blutgerinnungsfaktoren VIII und IX mit den entsprechenden Herstellern getroffen (die anderen Blutgerinnungsfaktoren waren nicht Gegenstand der Analyse von 2008). Mit dieser Re-Evaluation soll die Analyse und Beurteilung auf die komplette Gruppe der Blutgerinnungsfaktoren (ATC Code B02BD) ausgeweitet und die Risikobewertung systematisiert werden.

Der hohen medizinischen Notwendigkeit steht ein mittleres bis hohes Risiko bei der Versorgungssicherheit gegenüber. Die Einführung einer obligatorischen Pflichtlagerhaltung würde jedoch dazu führen, dass die Hersteller auf den eigenen Sicherheitsbestand von 3 Monaten verzichten, da die Lager aufgrund der begrenzten Haltbarkeit einzelner Produkte nicht beliebig ausgebaut werden können. Die Versorgungssicherheit würde sich durch diese Massnahme deswegen kaum verbessern.

Die Abteilung Arzneimittel empfiehlt aus diesem Grunde, die heute bestehende freiwillige Lagerhaltung bei den Faktoren VIII und IX aufzuheben und die gesamte Gruppe B02BD der Blutgerinnungsfaktoren der Meldepflicht (Verordnung über die Meldestelle für lebenswichtige Humanarzneimittel; SR 531.215.32) zu unterstellen. Die in dieser Indikation ebenfalls wichtigen Wirkstoffe Desmopressin (H01BA02 Indikation von Willebrand-Syndrom) und Tranexamsäure (B02AA02) erhalten dieselbe Risikoeinschätzung und sollen ebenfalls der Meldepflicht unterliegen.

1 Zielsetzung und Ausgangslage

Im Rahmen des Auftrags der wirtschaftlichen Landesversorgung, der Sicherstellung der Versorgung mit lebenswichtigen Gütern und Dienstleistungen, wird die Versorgung mit Blutgerinnungsfaktoren (ATC Code B02BD) untersucht.

Aktuell sind die Produkte zur Behandlung der Hämophilie (Faktoren VIII und IX) basierend auf einer Analyse im Jahre 2008 teilweise der freiwilligen Lagerpflicht unterstellt. Mit dieser Re-Evaluation soll die Analyse und Beurteilung auf die komplette Gruppe der Blutgerinnungsfaktoren (ATC Code B02BD) ausgeweitet und anhand einer systematischen Risikoanalyse neu beurteilt werden. Gleichzeitig soll eine Empfehlung an die Sektion Vorratshaltung zum weiteren Vorgehen (Meldepflicht, Lagerpflicht) gegeben werden.

2 Verwendung der Produkte

Die Produkte des ATC Code B02BD werden bei verschiedenen Blutgerinnungsstörungen eingesetzt. Die Behandlungen der Hämophilie und des von Willebrand-Syndroms stehen dabei im Vordergrund. Daneben gibt es seltenere Erkrankungen, welche mit angeborenen oder erworbenen Störungen einzelner Gerinnungsfaktoren einhergehen. Die Behandlung hat eine lebenserhaltende Funktion, damit der Körper wieder in der Lage ist, Schäden in Gefäßen abzudichten und einen Blutverlust zu reduzieren bzw. zu verhindern. Die Behandlung erfolgt entweder prophylaktisch oder notfallmässig bei akuten Blutungen (therapeutisch).

ATC Code	Indikation	Zusammensetzung / Wirkstoff
B02BD01 Kombinationen	Erworbene Gerinnungsstörungen, Blutungen und perioperative Prophylaxe	<i>Faktoren II, VII, IX, X,</i> Humane Plasmaproteine
B02BD02 Faktor VIII	Hämophilie A	<i>Faktor VIII</i> Humane Plasmaproteine oder rekombinante Wirkstoffe
B02BD03 FEIBA	Hämophilie A+B mit Inhibitorbildung	<i>Faktor VIII-Inhibitor Bypass Aktivität</i> (FEIBA-Einheiten) Humane Plasmaproteine mit Faktor VIII
B02BD04 Faktor IX	Hämophilie B	<i>Faktor IX</i> Humane Plasmaproteine oder rekombinante Wirkstoffe
B02BD05 Faktor VII	Faktor VII-Mangel	<i>Faktor VII</i> Humane Plasmaproteine
B02BD06 Faktor VIII+vWB	von Willebrand-Syndrom	<i>Faktor VIII, vWB Faktor</i> Humane Plasmaproteine
B02BD07 Faktor XIII	Faktor XIII-Mangel	<i>Faktor XIII</i> Humane Plasmaproteine
B02BD08 Faktor VII aktiviert	Faktor VII-Mangel, Hämophilie A+B mit AK	<i>Eptacogum alfa (activatum)</i> rekombinante Wirkstoffe
B02BD10 vWB Faktor	von Willebrand-Syndrom	<i>vWB Faktor</i> Humane Plasmaproteine
B02AA02 Antifibrinolytika; Tranexamsäure	Therapie und Prophylaxe von Blutungen infolge gesteigerter lokaler Fibrinolyse	<i>Tranexamsäure</i>
H01BA02 Vasopressin und Analoge; Desmopressin	Steigerung des Faktors VIII und des von Willebrand-Faktors bei leichter bis mittelschwerer Hämophilie A und bei M. von Willebrand Typ I;	<i>Desmopressin</i>

Tab. 1: Übersicht über die analysierten Arzneimittel, strukturiert nach ATC Code

2.1 Hämophilie

Die Basisbehandlung der Hämophilie ist die intravenöse Verabreichung eines fehlenden Blutgerinnungsfaktors als Substitutionsbehandlung. Die Therapieziele sind dabei die Blutstillung, die Verhütung von Folgeschäden der Blutungen (Gelenkschäden durch Einblutung, Arthrose) und die Blutungsprophylaxe (vor Operationen). Bei der prophylaktischen Therapie werden die fehlenden Gerinnungsfaktoren

bis zu einem Spiegel von etwa 60% regelmässig zugeführt. Falls dies nicht geschieht, muss im Falle von auftretenden Blutungen therapeutisch mit viel höheren Dosen ein Spiegel von 100% erreicht werden.

Der für die Hämophilie typische Mangel betrifft den Faktor VIII oder Faktor IX.

- **Hämophilie A:** Faktor VIII-Mangel (80-85% aller Patienten)
- **Hämophilie B:** Faktor IX-Mangel

2.2 Von Willebrand-Syndrom

Das von Willebrand-Syndrom ist die häufigste angeborene Blutungsneigung. Der von Willebrand-Faktor verbindet die verletzte Gefässwand und Thrombozyten sowie die Thrombozyten untereinander. Weiterhin stabilisiert er den Faktor VIII, der ohne Bindung an den von Willebrand-Faktor im Plasma sehr schnell wieder abgebaut wird.

Das von Willebrand-Syndrom wird in 3 Typen unterteilt, welche sich im Schweregrad unterscheiden. Bei **Typ I und II** leiden die Patienten im Alltag an keinen klinischen Symptomen, erst eine Operation kann für diese Patienten durch unstillbare Blutungen schnell lebensgefährlich werden. Prophylaktisch kann das von Willebrand-Syndrom meist mit **Tranexamsäure** (ATC B02AA02) oder **Desmopressin** (ATC H01BA02) behandelt werden, weshalb diese Produkte im Rahmen dieser Analyse mitberücksichtigt werden. Zur therapeutischen Behandlung wird die Kombinationen vom **Faktor VIII mit dem von Willebrand-Faktor** (ATC B02BD06) gebraucht. **Typ III** kommt sehr selten vor und wird sowohl prophylaktisch wie therapeutisch mit **Faktor VIII plus von Willebrand-Faktor** (ATC B02BD06) oder nur mit dem **von Willebrand-Faktor** (ATC B02BD10) behandelt.

2.3 Weitere Indikationen

Weitere seltenere, angeborene und erworbene Erkrankungen, welche mit Blutgerinnungsfaktoren behandelt werden:

- **Faktor VII-Mangel** (ATC B02BD05 und B02BD08)
- **Faktor XIII-Mangel** (ATC B02BD07)
- **Blutstillung während der Behandlung mit Antikoagulantien** (Gerinnungshemmer, „Blutverdünner“). Kritisch sind in diesem Zusammenhang vor allem die direkten oralen Antikoagulantien (DOAK), da es für diese Medikamente (noch) keine spezifischen Antidota gibt. Wenn eine Blutung durch andere Massnahmen nicht unter Kontrolle gebracht werden kann, müssen (aktivierte) **Prothrombinkomplekonzentrate / Kombinationsprodukte** (ATC B02BD01) verabreicht werden.¹
- Störungen der **Wundheilung** (ATC B02BD01)
- schwere **Erkrankungen der Leber** (Synthesestörung der Gerinnungsfaktoren)

Einzelne Patienten entwickeln als Nebenwirkung der Therapie mit Blutgerinnungsfaktoren **Hemmkörper (Inhibitoren)** gegen den notwendigen Faktor. Diese Inhibitoren neutralisieren die Therapie mit dem spezifischen Blutgerinnungsfaktor. Diese sogenannten **Inhibitorpatienten** müssen mit dem speziellen Faktor **FEIBA** (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity; ATC B02BD03) oder dem **aktivierten Faktor VII** (ATC B02BD08) behandelt werden.

2.4 Generelle Bemerkungen zu den Gerinnungsfaktoren

Die Blutgerinnungsfaktoren werden heute je nach Herstellungsmethode in *plasmatische* oder *rekombinante* Gerinnungsfaktoren unterteilt. **Plasmatische Faktoren** werden aus gepooltem Spenderblutplasma (Rohstoff Blut) gewonnen und sind mit entsprechenden Sicherheitsrisiken (Infektionsrisiko) behaftet. Die **rekombinanten Faktoren** werden gentechnologisch hergestellt, gelten bezüglich Übertragung von Infektionen als sicher, weisen aber vor allem bei unbehandelten Patienten (PUPs) ein erhöhtes Risiko (um 87%) zur Bildung von Inhibitoren auf (Studie SIPPET²). Bei Hämophiliepatienten, welche noch nicht während mindestens 50 Tagen behandelt worden sind (z.B. meist Kinder), sollte deshalb kein rekombinanter Faktor eingesetzt werden. Das Risiko der Inhibitorbildung steigt ebenfalls bei therapeutischer Anwendung (Behandlung von Blutungen, Chirurgie), da in diesen Situationen viel höhere Dosen als in der Prophylaxe gespritzt werden.

¹ <http://www.hausarztmedizin.uzh.ch/team1/team/RosemannAndrea/Guideline-Blutkrankheit-Neue-orale-Antikoagulantien.pdf> (online Zugriff 20.9.2017)

² A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A, F. Peyvandi et al., Engl J Med 2016;374:2054-64.

In Notfällen stehen folgende therapeutischen Alternativen zur Verfügung. Diese Therapien sind jedoch mit einer deutlich geringeren Effizienz und mit Sicherheitsrisiken (Infektionsübertragung) verbunden:

- **Fresh frozen plasma (FFP):** aus Spenderblut gewonnenes Produkt, welches die flüssigen und gelösten Bestandteile des Blutes enthält, während die Zellen des Blutes (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten) durch Zentrifugieren entfernt werden. Es müssen sehr grosse Mengen von FFP eingesetzt, um eine adäquate Konzentration an Gerinnungsfaktoren zu erreichen. FFP wird in dieser Indikation heute kaum mehr gebraucht;
- **Thrombozytenkonzentrate:** aus Spenderblut gewonnenes Produkt, welches die Blutplättchen (Thrombozyten) enthält. Thrombozytenkonzentrate können im Notfall therapeutisch beim von Willebrand-Syndrom als Alternative eingesetzt werden;
- **Desmopressin i.v. (Octostim®):** die Substanz bewirkt eine präoperative und posttraumatische Steigerung des Faktors VIII und des von Willebrand-Faktors bei leichter bis mittelschwerer Hä-mophilie A und bei von Willebrand-Syndrom Typ I und II. Die anderen auf dem Markt erhältlichen Produkte mit Desmopressin (z.B. Minirin®) haben viel tiefere Konzentrationen und werden nur bei anderen Indikationen eingesetzt;
- **Tranexamsäure i.v./p.o. (Tranexam® Orpha/Cyklokapron®):** Tranexamsäure hemmt die Aktivierung von Plasminogen, d.h. die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin. Damit wird die Auflösung von Fibrin verhindert und Blutverluste, die auf einer generalisierten oder lokal erhöhten fibrinolytischen Aktivität beruhen, reduziert. Es wird zur Prophylaxe und Behandlung von Blutungen eingesetzt. Tranexamsäure wird bei Patienten mit dem von Willebrand-Syndrom, hauptsächlich Typ I und II, bei starken Menstruationen, vor Zahnextraktionen oder zur Prophylaxe von Schleimhautblutungen verwendet, hier meist in oralen Formulierungen. Weiter wird Tranexamsäure zur notfallmässigen Blutstillung in Notfällen i.v. eingesetzt.

3 Verbraucher der Produkte und Verbrauchersegmente

Es sind Patienten, welche an einer angeborenen oder erworbenen Störung der Blutgerinnung leiden. Diese Patienten sind auf die entsprechende lebenswichtige Substitutionstherapie angewiesen. Jeder einzelne Gerinnungsfaktor ist für einen bestimmten Mangel geeignet. Dabei stellt die Hämophilie bezüglich des Verbrauchs das grösste Segment dar, obwohl es epidemiologisch mehr Patienten mit dem von Willebrand-Syndrom gibt. Diese Patienten müssen jedoch meistens nicht prophylaktisch behandelt werden.

Die Hämophilie (genetisch-bedingte Krankheit) tritt in der Bevölkerung mit einer Häufigkeit von 0.1‰ auf, wobei 1 auf 10'000 (männliche) Neugeborenes davon betroffen ist. Frauen sind meist nur Trägerinnen des Gens, erkranken aber selber selten. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) leiden mehr als 400'000 Menschen auf der Welt an Hämophilie A. In der Schweiz sind im nationalen Hämophilieregister gut 750 Patienten erfasst.³ Hämophilie A (Mangel an Faktor VIII) ist mit 80-85% aller Hämophiliepatienten deutlich häufiger als Hämophilie B (Mangel an Faktor IX).

Das von Willebrand-Syndrom betrifft ca. 1% der Bevölkerung (etwa 83'000 Patienten), wobei die Blutungsneigung unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann (Typ I-III). Die schwere Form des von Willebrand-Syndrom ist sehr selten und betrifft 0,5-3 Patienten von 1 Million Menschen (4-25 Patienten in der Schweiz). Der grösste Teil der Patienten mit Typ I und II wird prophylaktisch nicht behandelt.

Zu weiteren Indikationen der Blutgerinnungsfaktoren wie der notfallmässigen Behandlung von Blutungen bei erworbenen Störungen der Blutgerinnung sind keine genauen Zahlen bekannt. In diesem Bereich liegt das Einsatzgebiet der Kombinationspräparate, welche verschiedene Gerinnungsfaktoren enthalten und für Hämophiliepatienten kaum gebraucht werden. Deren Einsatz erfolgt am häufigsten auf Notfallstationen zur Blutstillung bei antikoagulierten Patienten sowie bei Patienten mit erworbenen Gerinnungsstörungen infolge von Leberschädigungen oder Tumoren.

³ https://www.shg.ch/content.php?MAIN_RUB_ID=2 (online Zugriff 2.1.2017)

4 Analyse

4.1 Ausgangslage

Die letzte Analyse der Blutgerinnungsfaktoren wurde 2008 ausschliesslich für die Faktoren VIII und IX durchgeführt. Für diese beiden Faktoren werden seit 2008 ergänzende (freiwillige) Pflichtlager durch fünf Hersteller gehalten. Die Sektion Vorratshaltung wurde mit der Frage zur Aktualität der bestehenden Zusammensetzung und zur Notwendigkeit der Lagerpflicht angegangen.

Dieser Markt ist in den letzten Jahren grossen Entwicklungen unterworfen gewesen. Insbesondere bieten die neuen gentechnologischen Möglichkeiten auch zukünftig das Potential für neuere, wirksamere und besser verträgliche Therapeutika. Aus diesen Gründen werden die Blutgerinnungsfaktoren (ATC Code B02BD) einer Re-evaluation durch die Abteilung Arzneimittel unterzogen.

4.2 Vorgehen

Die Produkte unter dem ATC-Code B02BD werden anhand der folgenden Kriterien und mit einer systematischen Risikobeurteilung der Versorgungskette und der medizinischen Notwendigkeit untersucht:

- Marktanalyse (beruhend auf den gemeldeten Umsatzzahlen der beteiligten Firmen, da die IMS-Zahlen diesen Markt nicht repräsentativ abdecken)
- Medizinische Notwendigkeit (Beurteilung durch Experten)
- Substitutionsmöglichkeiten (Beurteilung durch Experten)
- Versorgungskette (Firmeninformationen)

Die Einschätzung des Versorgungsrisikos wird auf Basis der Analyse in der Arbeitsgruppe diskutiert. Als Experten für die medizinischen Fragen standen uns Frau Prof. Dr. med. Manuela Albisetti Pedroni, Universitäts-Kinderspital Zürich und Prof. Dr. med. Andreas Huber, Institut für Labormedizin, Kantonsspital Aarau tatkräftig zur Seite.

5 Bedeutung

Die Hämophilie und andere angeborene oder erworbene Erkrankungen der Blutgerinnung gehören zu der Gruppe der Orphan Diseases. Die Hämophiliepatienten sind in der Schweiz sehr gut vernetzt und in einem Schweizerischen Hämophilieregister gemeldet.

Obwohl insgesamt nur wenige Patienten auf Blutgerinnungsfaktoren angewiesen, sind sie für diese essentiell. Häufige und unbehandelte Einblutung in die Gelenke bei Hämophiliepatienten führen zu Arthritis und Gelenksdegenerationen. Schwere klinische Verläufe können invalidisierend oder sogar tödlich sein.

Die rekombinanten Blutgerinnungsfaktoren gehören zudem zu den Biopharmazeutika (Bio- und Gentechpräparaten). Nach Schätzungen von Interpharma liegt der Wert des Marktes der Blutgerinnungsfaktoren bei ca. CHF 40 Mio.⁴

Nachstehende Tabelle 2 gibt einen Überblick über alle im Juli 2017 registrierten Produkte und den zugehörigen Indikationen auf dem Schweizer Markt.

	Hersteller	Indikation
Kombinationspräparate (B02BD01)		
Beriplex P/N 500/1000	CSL Behring	Blutungen und perioperative Prophylaxe
Octaplex 500/1000	Octapharm	
Prothromplex NF	Shire	
Faktor VIII (B02BD02)		
Beriate	CSL Behring	Hämophilie A
Haemoctin	Biotest	
Octanate	Octapharma	
Afstyla	CSL Behring	
Advate bzw. Adynovi	Shire	

⁴http://www.interpharma.ch/sites/default/files/pharmamarkt_schweiz_2017_d_final.pdf (online Zugriff 20.9.2017)

	Hersteller	Indikation
Elocta	SOBI	
Helixate M2V	CSL Behring	
Kogenate bzw. Kovaltry*	Bayer	
NovoEight	NovoNordisk	
Nuwiq	Octapharma	
ReFacto AF FuseNGo	Pfizer	
Inhibitorbehandlung (B02BD03)		
Feiba NF	Shire	Hämophilie A+B mit Inhibitoren
Faktor IX (B02BD04)		
Berinin P	CSL Behring	Hämophilie B
Immunine STIM plus	Shire	
Alprolix	SOBI	
BeneFix	Pfizer	
Idelvion	CSL Behring	
Rixubis	Shire	
Faktor VII NF (B02BD05)		
Faktor VII NF Baxalta	Shire	Faktor VII-Mangel
Faktor VIII+vWB (B02BD06)		
Haemate P	CSL Behring	M. von Willebrand
Immunate S/D	Shire	
Voncento	CSL Behring	
Wilate	Octapharm	
Faktor XIII (B02BD07)		
Fibrogammin	CSL Behring	Faktor XIII-Mangel
Faktor VIIa (B02BD08)		
NovoSeven	NovoNordisk	Faktor VII-Mangel, Inhibitorpatienten
vWB-Faktor (B02BD10)		
Willfact	Opopharma	M. von Willebrand
Gesamtmarkt B02BD		

Tabelle 2: Übersicht über die Produkte mit Blutgerinnungsfaktoren, blau hinterlegte Produkte sind plasmatische Produkte, *Kovaltry ersetzt Kogenate

6 Versorgungslage

Das Versorgungsrisiko wird über die Eintrittswahrscheinlichkeit einer Unterversorgung mit Arzneimitteln beim Ausfall der wichtigsten Firmen definiert.

In die Beurteilung des Versorgungsrisikos fliessen die folgenden Parameter ein:

- Marktanteile
- Anzahl Wirkstoffhersteller
- Ausweichmöglichkeiten gemäss Registrierung für die Wirkstoffherstellung, die galenische Formulierung sowie die Verpackung
- Lagerreichweiten
- bereits aufgetretene Lieferengpässe

Diese Beurteilung basiert auf vertraulichen Firmendaten die dem Amtsgeheimnis unterstehen. Anzahl und Art der auf dem Markt verfügbaren Produkte können der Tabelle 2 entnommen werden. Allfällige Substitutionsmöglichkeiten werden in Kapitel 7 und 8 behandelt. Falls für einen Faktor sowohl plasmatische wie auch rekombinante Produkte auf dem Markt sind, werden diese wegen der fehlenden Substituierbarkeit gesondert analysiert.

7 Generische Substitution

(gleicher Wirkstoff, andere Zulassungsinhaberin)

In diesem Bereich existieren keine generischen Produkte.

8 Therapeutische Substitution

Grundsätzlich ist es möglich, die Therapie eines Patienten mit einem bestimmten Produkt auf ein anderes Produkt mit dem gleichen Blutgerinnungsfaktor umzustellen. Da der einzelne Patient mit seiner Therapie sehr vertraut ist, bedingt eine Therapieumstellung jedoch eine entsprechende Schulung und engmaschige Betreuung des Patienten. Folgende Punkte sind bei einer Therapieumstellung zu beachten:

- Plasmatische Produkte sind mit plasmatischen Produkten mit dem entsprechenden Faktor untereinander substituierbar.
- Bei Patienten, welche zuvor noch nicht therapiert worden waren (previously untreated patientes; PUP) ist der Einsatz eines plasmatischen Faktors wegen drohender Inhibitorbildung zwingend.
- Die Substitution eines plasmatischen Faktors durch einen rekombinanten ist wegen der Gefahr der Inhibitorbildung erst nach einer Behandlungsdauer von mindestens 50 Tagen möglich.
- Die rekombinanten Faktoren unterscheiden sich in Bezug auf Halbwertszeit zum Teil stark, was für den Patienten eine Anpassung der Infusionszeiten, -dauer und der Anzahl Infusionen bedeutet.

Fazit: Theoretisch sind Substitutionen innerhalb des gleichen Faktors mit gewissen Einschränkungen möglich, in der Praxis aber innerhalb nützlicher Frist sehr schwer umsetzbar.

9 Analyse der Versorgungskette (Wirkstoff und Fertigprodukt)

Die Abteilung AZM hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette der verschiedenen Hersteller durchgeführt. Folgende Fakten sind identifiziert worden:

- Hersteller, welche plasmatische Blutgerinnungsfaktoren herstellen, decken sich auf dem globalen Weltmarkt mit gepooltem Spenderplasma ein.
- Alle Hersteller produzieren ihre Wirkstoffe und das verwendungsfertige Arzneimittel in eigenen Produktionsanlagen (teilweise mit Reserve-Standorten) und sind nicht auf Drittanbieter angewiesen. Im Gegensatz zu anderen Therapiegebieten (wie z.B. Antibiotika) werden die Wirkstoffe global nicht nur von einem einzigen Hersteller produziert.
- Die Herstellung der Wirkstoffe ist zum grössten Teil in Europa verteilt. Nur vier Produkte beziehen den Wirkstoff ausschliesslich aus Übersee (USA). Ein Wirkstoff wird in China und Japan hergestellt.
- Die galenische Herstellung und Verpackung erfolgt für alle Produkte in Europa.

10 Durchschnittliche Lagerreichweiten

Die Logistik der Blutgerinnungsfaktoren ist herausfordernd: Die Chargen der gelieferten Produkte sind aufgrund der beschränkten Patientenpopulation relativ klein und oftmals werden die Hersteller nur einmal im Jahr beliefert. Damit sind die Lagerbestände der Hersteller grossen Schwankungen ausgesetzt. Die Lagerreichweiten der Anbieter waren zum Zeitpunkt der Umfrage relativ hoch. Die Lagerbestände der Firmen zeigen als Momentaufnahmen Reichweiten bei vereinzelt Produkten bis zu 20 Monaten. Aufgrund des hohen medizinischen Bedarfs dieser Arzneimittel verfügen die Hersteller in der Regel über einen eigenen Sicherheitsbestand von 3 Monaten. Diese Sicherheitsbestände können allenfalls kurzfristig wegen der nur jährlichen Lieferungen unterschritten werden.

Im Interview erwähnten alle Hersteller, dass es aufgrund der beschränkten Haltbarkeit von verschiedenen Produkten nicht möglich sei, grundsätzlich für alle Produkte einen Sicherheitsbestand von mehr als 3 Monaten zu halten: Ein Sicherheitsbestand von 6 Monaten (3 Monate Pflichtlager und 3 Monate Sicherheitsbestand des Herstellers) ist aufgrund der kleinen Chargen und der begrenzten Haltbarkeit der Produkte nur schwierig umzusetzen. Bei einer Einführung einer obligatorischen Pflichtlagerung würden die obligatorischen Pflichtlager nicht zusätzlich angelegt, sondern die Pflichtlager würden letztlich die firmeneigenen Sicherheitsbestände nur ersetzen. Die Einführung der obligatorischen Pflichtlagerhaltung würde somit keinen wesentlichen zusätzlichen Beitrag zu einer Sicherstellung der Versorgung leisten.

11 Risikoanalyse

Die Abteilung Arzneimittel hat eine strukturierte Risikobewertung der Versorgungskette und eine Bewertung des medizinischen Bedarfs gemäss einem Vortrag über Blutgerinnungsfaktoren von Prof. Dr. med. Huber,⁵ vorgenommen. Das Risiko der Versorgung wird dabei mit tief bis mittel eingestuft, der medizinische Bedarf ist als hoch einzustufen.

12 Schlussfolgerungen

Die Blutgerinnungsfaktoren sind eine in vielerlei Hinsicht spezielle Arzneimittelgruppe:

- Die Hämophiliepatienten sind in einem zentralen nationalen Register erfasst.
- Die Patienten sind sehr gut über ihre Krankheit informiert und geschult. Sie behandeln sich mit den Produkten (Infusionen) selber.
- Die Blutgerinnungsfaktoren haben im gesamten Pharmamarkt nur einen verschwindend kleinen Marktanteil; nur sehr wenige Patienten sind von behandlungsbedürftigen Blutgerinnungsstörungen betroffen.

Die Analyse der medizinischen Bedeutung und des Versorgungsrisikos hat folgende Erkenntnis gebracht:

- Die Versorgung der Patienten, welche an Blutgerinnungsstörungen leiden, mit Blutgerinnungsfaktoren hat bisher gut funktioniert und es sind keine Versorgungsstörungen bekannt.
- Alle Produkte mit Blutgerinnungsfaktoren zeichnen sich durch einen hohen medizinischen Bedarf aus.
- Grundsätzlich ist es möglich, die Therapie eines Patienten mit einem bestimmten Produkt auf ein anderes Produkt mit dem gleichen Blutgerinnungsfaktor umzustellen. Bei einer allfälligen Umstellung müssen jedoch verschiedene Aspekte (plasmatische vs. rekombinante Produkte) berücksichtigt werden. Eine Therapieumstellung bedingt eine entsprechende Information und engmaschige Betreuung des Patienten.
- Viele Hersteller besitzen einen eigenen Sicherheitslagerbestand von 3 Monaten.
- Die Logistik der Blutgerinnungsfaktoren ist herausfordernd: Die Chargen der gelieferten Produkte sind aufgrund der beschränkten Patientenpopulation relativ klein und oftmals werden die Hersteller nur einmal im Jahr beliefert. Damit sind die Lagerbestände der Hersteller grossen Schwankungen ausgesetzt.
- Die Einführung einer obligatorischen Pflichtlagerhaltung würde dazu führen, dass die Hersteller auf den eigenen Sicherheitsbestand von 3 Monaten verzichten müssten, da die Lager aufgrund der begrenzten Haltbarkeit einzelner Produkte nicht beliebig ausgebaut werden können (Risiko des Verfalls der gelagerten Ware). Da die Lager von Produkten mit kleinen Absätzen jedoch grossen Schwankungen im Bestand ausgesetzt sind, müssten die Hersteller auf die Pflichtlager zurückgreifen, um den Markt weiterhin zu versorgen. Die mögliche Einführung von Pflichtlagern würde damit nicht zu einer erhöhten Versorgungssicherheit beitragen, sondern nur den administrativen Aufwand für alle beteiligten Partner erhöhen. Die Abteilung AZM empfiehlt aus diesem Grunde keine Einführung der obligatorischen Lagerpflicht.
- Bei den Blutgerinnungsfaktoren, bei welchen lediglich ein Produkt auf dem Markt verfügbar ist (z.B. Faktor VII NF, Faktor XIII), steigt das Versorgungsrisiko unverhältnismässig stark an. Diese Arzneimittel werden jedoch von nur sehr wenigen Patienten benötigt; eine obligatorische Lagerpflicht würde daher aufgrund des kleinen Absatzes die Versorgungssicherheit kaum erhöhen.
- Die Analyse des Versorgungsrisikos für die meisten Produkte der Faktoren VIII und IX hat ein mittleres Versorgungsrisiko ergeben. Diese Risikoeinschätzung rechtfertigt eine Lagerpflicht für ausgewählte Produkte nicht mehr. Die Abteilung AZM empfiehlt, die freiwillige Pflichtlagerhaltung der Blutgerinnungsfaktoren aufzuheben.
- Die Analyse der Blutgerinnungsfaktoren mit grösseren Marktanteilen (VIII, IX und VIII mit von Willebrandfaktor) ergibt ein mittleres Versorgungsrisiko bei gleichzeitigem hohem medizinischem Bedarf; die Abteilung AZM erachtet daher die Meldepflicht als eine sinnvolle Empfehlung.

Aufgrund der ausgeführten Risikoanalyse kommt die Abteilung AZM zum Schluss, dass:

- Die bestehende freiwillige Lagerhaltung der Faktoren VIII (ATC B02BD02) und IX (ATC B02BD04) aufgehoben werden kann.

⁵ 333_C; Vortrag Blutgerinnungsfaktoren_Prof.Huber_170907

- Die Unterstellung folgender Arzneimittel der Meldepflicht⁶ eine ausgewogene Massnahme zur Sicherstellung der Versorgung der Patienten ist:
 - o ATC B02BD Blutgerinnungsfaktoren
 - o ATC B02AA02 Tranexamsäure
 - o ATC H01BA02 Desmopressin (mit Indikation Hämophilie und von Willebrand-Syndrom)

⁶ gemäss der Verordnung über die Meldestelle für lebenswichtige Humanarzneimittel (531.215.31)
<https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20141823/index.html>

ANHANG

Anhang 1: Definitionen

Blutgerinnungsfaktoren

Gerinnungsfaktoren sind Eiweisse, die unter bestimmten Bedingungen gespalten und damit aktiviert werden können. Dies führt über die Gerinnungskaskade zur Fibrin- und Gerinnselbildung. Sie sind die Grundlage der plasmatischen Blutgerinnung (sekundäre Hämostase). Die im Blut vorhandenen verschiedenen Gerinnungsfaktoren werden zum grossen Teil durch den Zusatz römischer Zahlen voneinander unterschieden.

DOAK

Direkte orale Antikoagulantien (ehemals neue orale Antikoagulantien NOAK). Antikoagulantien sind Gerinnungshemmer. Diese Medikamente greifen direkt in die Gerinnungskaskade ein und hemmen auf direktem Weg einzelne Gerinnungsfaktoren. Derzeit sind direkte Hemmer des Stuart-Prower-Faktors (Gerinnungsfaktor Xa) und des Thrombins (Gerinnungsfaktor IIa) auf dem Markt.

Gepooltes Plasma

Blutplasma ist der flüssige Anteil des Blutes, den man erhält, wenn man ungerinnbar gemachtes Blut zentrifugiert. Diese Flüssigkeit enthält nach einer Zentrifugation keine Blutzellen (Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten) mehr, aber noch alle Proteine wie Gerinnungsfaktoren. Plasma ist das Ausgangsmaterial für die Herstellung von haltbaren Blutprodukten wie den plasmatischen Blutgerinnungsfaktoren. Bei gepooltem Plasma werden verschiedene Blutspenden gemischt.

Hämophilie

Hämophilie ist eine angeborene, lebenslang erhöhte Blutungsneigung, die durch eine Verminderung der Aktivität des Gerinnungsfaktors VIII (Hämophilie A) oder IX (Hämophilie B) hervorgerufen wird. Die Hämophilie A ist die weitaus häufiger vorkommende (ca. 85 % aller Hämophilen haben einen Faktor-VIII-Mangel) und kommt fast ausschliesslich bei Männern vor, obwohl manchmal auch Frauen davon betroffen sind. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) leiden mehr als 400'000 Menschen auf der Welt an Hämophilie A.

Orphan Diseases:

Eine Erkrankung, die weniger als einmal pro 2'000 Einwohner pro Jahr auftritt, gilt als selten.

PUPs (Previous untreated patients)

Patienten, welche noch nicht während mindestens 50 Tagen mit einem Gerinnungsfaktor behandelt wurden.

Von Willebrand Faktor, von Willebrand Syndrom

Der von-Willebrand-Faktor (vWF) ist ein Glykoprotein, das zwei wichtige Funktionen in der Hämostase erfüllt. Er initiiert die Thrombozytenadhäsion (Bindung) und schützt den Faktor VIII vor Proteolyse (Abbau). Er wird meist als Gerinnungsfaktor bezeichnet, im engeren Sinne ist diese Bezeichnung aber nicht korrekt, da der vWF nicht an der Gerinnungskaskade teilnimmt. Durch sein Fehlen - dem sogenannten von Willebrand Syndrom - kommt es zu einem verstärkten Abbau des Faktors VIII und damit zu schwer stillbaren Blutungen.

Anhang 2: Risikoanalyse

Die Risikoanalyse wird mit einer Beurteilungssystematik analysiert. Diese Systematik erlaubt eine Quantifizierung der Risiken (ermittelte Punktzahl). Die ermittelten Punktzahlen werden sich in einer graphischen Darstellung auf der x-Achse (Versorgungssicherheit) und auf der y-Achse (medizinische Notwendigkeit) gegenüberstellt. Die so erhaltene Matrix erlaubt das Ableiten von Empfehlungen für Massnahmen der Wirtschaftlichen Landesversorgung (keine Massnahmen / Meldepflicht / Lagerpflicht).

Die Beurteilung basiert auf den folgenden Kriterien:

Versorgungsrisiken:

- Marktverhältnisse:
 - Marktanteil des Wirkstoffs an der Diagnose
 - Marktanteil des Produktes auf ATC5 (Wirkstoff)
- Versorgungskette
 - Anzahl Hersteller des Wirkstoffs als Haupthersteller (für Original und Generikum)
 - Anzahl Hersteller des Wirkstoffs als Reservehersteller (jedes Produkt einzeln)
 - Anzahl Hersteller für galenische Form (jedes Produkt einzeln)
 - Anzahl Hersteller für Verpackung (jedes Produkt einzeln)
- Aufgetretene Lieferengpässe in den letzten 3 Jahren (falls bekannt)
- Versorgungsreichweite (Lagermengen) der Hersteller

Medizinische Notwendigkeit

- Schweregrad der Erkrankung
- Dringlichkeit der Therapie
- Häufigkeit der Diagnose (wie viele Patienten in der Schweiz pro Jahr sind betroffen)
- Medizinischer Stellenwert (Expertenmeinung)
- Therapeutische Alternativen (andere Wirkstoffe, Expertenmeinung)
- Klinischer Pfad (Notwendigkeit der Therapie, Expertenmeinung)

Die genauen Daten zur Beurteilung des Versorgungsrisikos unterstehen dem Amtsgeheimnis und können nicht veröffentlicht werden.