

# Hämophilie B: Übersicht und Innovationsverlauf

## Behandlungsinnovationen im Zeitverlauf

### Leben mit Hämophilie B

Hämophilie B ist eine von drei Formen der «**Bluterkrankheit**», bei der notwendige Blutgerinnungsfaktoren fehlen. Die Krankheit kann derzeit zwar therapiert, jedoch **nicht geheilt** werden. Betroffene leben demzufolge lebenslanglich mit der Krankheit. Sie haben ein erhöhtes Risiko von **spontanen Blutungen** ohne externe Einwirkung. Diese inneren Blutungen können je nach Körperstelle, an der sie auftreten, schwerwiegende Spätfolgen haben oder sogar lebensgefährlich sein. Häufige Begleiterkrankung ist die hämophile Arthropathie, eine **chronische Gelenkerkrankung**. Weiter leben «Bluter» ständig mit der Gefahr, dass nach Verletzungen oder Operationen Blutungen ohne die Gabe von Arzneimitteln nicht zum Stillstand kommen.

### Häufigkeit in der Schweiz

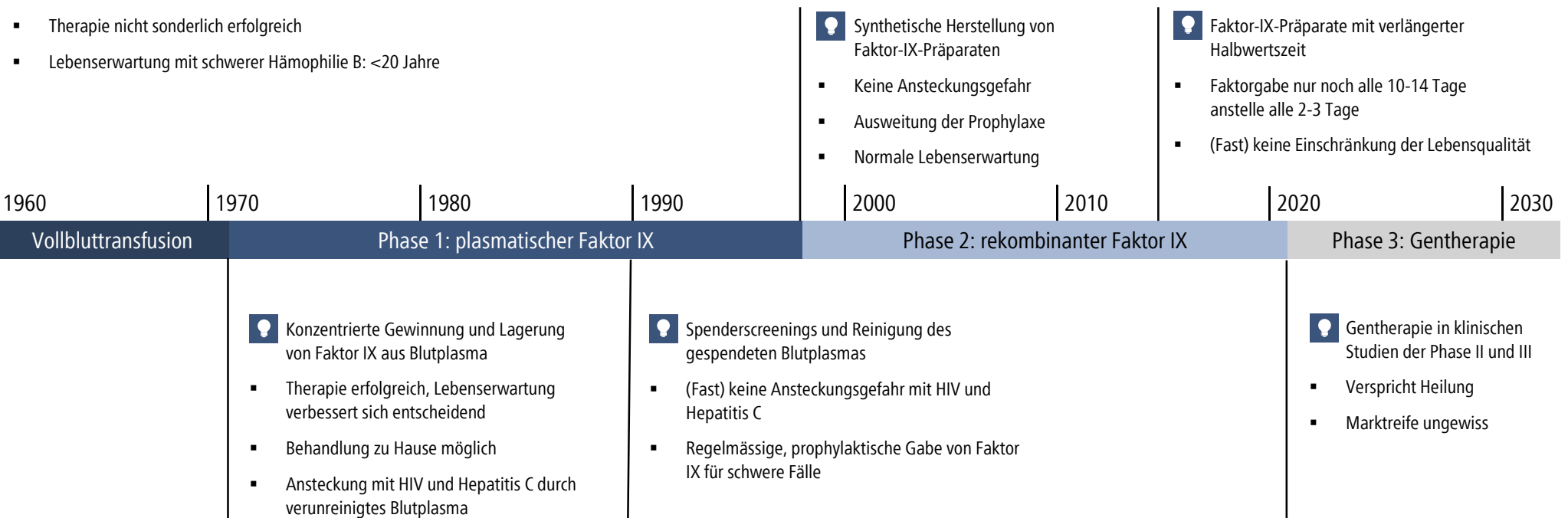
Hämophilie des Typs B ist die **zweithäufigste Variante** der Erbkrankheit und betrifft rund 20% aller Hämophiliepatienten. Personen mit Hämophilie B können den Blutgerinnungsfaktor IX (auch Faktor IX oder FIX) selbst nicht oder nicht in ausreichender Menge herstellen. Hämophilie B tritt bei circa **1 von 30'000 Neugeborenen** auf. Derzeit leben **in der Schweiz geschätzt rund 160 Personen** damit, wovon rund 50 Personen eine schwere Form der Krankheit haben. Betroffen sind fast ausschliesslich Männer, da der Gendefekt auf dem X-Chromosom auftaucht und rezessiv vererbt wird.

### Über dieses Faktenblatt

Das vorliegende Faktenblatt behandelt den **Innovationsverlauf** der Therapie von Hämophilie B über die letzten 60 Jahre und gibt einen **Ausblick** über bevorstehende Innovationen. Dabei wird jeweils der Effekt einer Innovation auf die **Gesamtkosten für die Gesellschaft** beleuchtet. Aus dieser Sicht ist besonders interessant, ob die Gesamtkosten der Krankheit, sprich die **Summe aus direkten, indirekten und intangiblen Kosten**, durch die Innovation sinken. Die Entwicklung der Zusammensetzung der Gesamtkosten ist dabei zweitrangig.

*Für eine Definition der Kostenarten sowie der verwendeten Konzepte siehe [separates Faktenblatt](#).*

### Innovationsverlauf für die Therapie von Hämophilie B: 1960 bis heute





## Hämophilie B: Erste Innovationsphase Plasmatischer Faktor IX

### «Phase 0»: Vollbluttransfusion

Vor 1970 war die Behandlung von Hämophilie B sehr mühsam, aufwändig und **nicht sonderlich erfolgreich**. Patienten konnten nur im Spital behandelt werden, wo ihnen grosse Mengen **Bluttransfusionen** gegeben wurden, aus denen sie den nur gering vorkommenden fehlenden Gerinnungsfaktor benötigten. Eine Behandlung spontaner Blutungen oder die Durchführung von Operationen war schwierig. So lag noch 1960 die **Lebenserwartung von Patienten mit einer schweren Form der Hämophilie unter 20 Jahre**.

### Phase 1: Plasmatisch gewonnenes Faktor-IX-Konzentrat

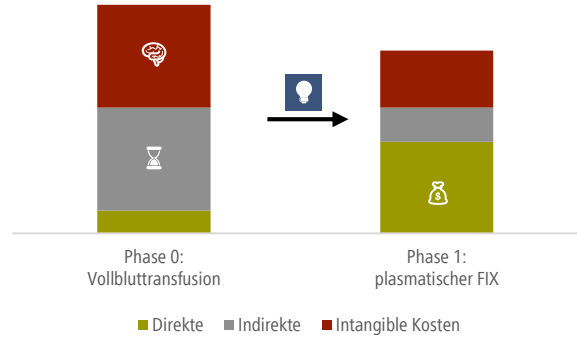
Erst in den 1970er Jahren konnte **Faktor IX** (und Faktor VIII für Hämophilie A) **in konzentrierter Form aus Blutspenden** gewonnen und gelagert werden (plasmatisch gewonnener Faktor IX). Diese Innovation stellte eine sehr grosse Verbesserung für die Patienten, Angehörigen und das medizinische Personal dar. Nun war es möglich, die **Faktorgabe zu Hause** zu erledigen, und auch **akute Blutungen** konnten besser behandelt werden. Die Lebenserwartung von Hämophilen stieg an.

### Komplikationen

In dem Produktionsverfahren von plasmatisch gewonnenem Faktor IX wird das **Blutplasma vieler Spender vermischt**. Das führte in den 1980er Jahren mit der Verbreitung des HI-Virus dazu, dass viele Hämophiliekranken an AIDS erkrankten und starben. Auch die Wahrscheinlichkeit, sich mit Hepatitis C anzustecken, war stark erhöht. So waren in den USA 1992 mehr als 2 von 5 Hämophiliekranken mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert. Den Hämophilie-Patienten blieb in dieser Zeit jedoch kaum etwas anderes übrig, als bei Blutungen, auch im vollen Bewusstsein der Gefahr einer Infektion, Faktor zu spritzen.

Um das **Ansteckungsrisiko** zu reduzieren, wurden bis in die 1990er Jahre restriktivere Spenderprüfungen eingeführt und zunehmend aufwändige Behandlungen des Blutplasmas erforscht. So wird plasmatisch gewonnener Faktor IX heute durch Hitzeaktivierung, Filtration und chemische Verfahren behandelt. Durch diesen Reinigungs- und Virusinaktivierungsprozess können **bekannte Gefahren vermieden** werden. Diese Fortschritte erlaubten eine zuverlässige akute Behandlung für Hämophilie B sowie **erste prophylaktische Behandlungsmuster** für Patienten mit der schweren Form der Krankheit.

### Kostenschema vor und nach erster Innovationsphase



Aus gesellschaftlicher Sicht verursacht eine Krankheit drei Arten von Kosten: Direkte Kosten durch die Behandlung, indirekte Kosten (v. a. Produktivitätsverlust und Arbeitsausfälle) und intangible Kosten (v. a. Schmerz und Leid beim Patienten). *Für mehr Informationen siehe das separate Faktenblatt.*

- 📌** Die Fortschritte der plasmatischen Faktor-Konzentration bedeuteten ein **Anstieg der (direkten) Behandlungskosten**, der schnell in den fünf- und sechsstelligen Frankenbereich pro Jahr und Patient ging.
- 🕒** Im Gegenzug konnten die indirekten Kosten der Hämophilie-B-Erkrankung deutlich gesenkt werden. Durch die **Selbstmedikation entfielen Arzt- und Spitalbesuche**, was die Einschränkungen der Arbeitsproduktivität für Patienten und Angehörige (v. a. Eltern) reduzierte. Vor allem aber wurde die Behandlung der Hämophilie deutlich effektiver, was die Lebenserwartung in die Höhe schnellen liess. Die **gewonnenen Jahre** übersetzen sich in eine längere Teilhabe am Arbeitsmarkt und damit eine Reduktion der Produktivitätsverluste.
- 🧠** Die grossen Fortschritte in der grundsätzlichen Behandelbarkeit der Krankheit und Verbesserungen im Leben mit der Krankheit führten auch zu einer Senkung der intangiblen Kosten. Die **psychische Belastung** durch das mit der Behandlungsmethode verbundene Infektionsrisiko sowie die weiterhin notwendigen Anpassungen des Lebensstils bedeuteten jedoch weiterhin hohe intangible Kosten für die Patienten.



## Hämophilie B: Zweite Innovationsphase

# Rekombinanter Faktor IX

### Phase 2: Synthetisch gewonnenes Faktor-IX-Konzentrat

Im Jahr 1998 erteilte Swissmedic die Zulassung für das erste Medikament mit rekombinantem Faktor IX (BeneFIX). Der Gerinnungsfaktor wird dabei nicht mehr aus menschlichem Plasma gewonnen, sondern aus **genveränderten Zellkulturen** hergestellt (rekombiniert). Damit ist das Risiko einer faktorbedingten Infektion nicht mehr vorhanden.

### Prophylaxe

Die Verfügbarkeit von rekombinant gewonnenem Faktor IX ermöglichte eine **Ausweitung der prophylaktischen Behandlung** der schweren Form der Hämophilie B von Kindheit an. Dadurch konnten Blutungsepisoden und die damit verbundenen Begleiterkrankungen (wie die hämophile Arthropathie) weitgehend vermieden werden.

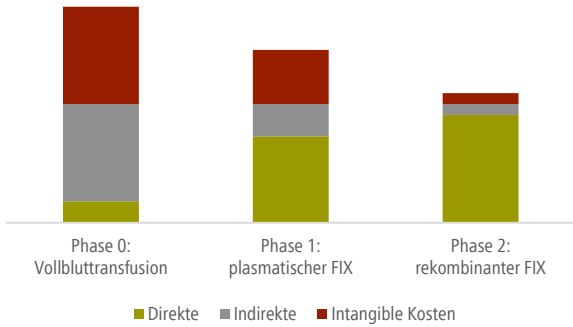
Für die Prophylaxe mussten sich Patienten zunächst **2- bis 3-mal pro Woche das Faktorpräparat spritzen**. Erst ab 2014 kamen weitere, verbesserte Medikamente mit **verlängerter Halbwertszeit** auf den Schweizer Markt, welche die Intervalle zwischen Faktorgaben auf 10 bis 14 Tage verlängerten.

Nicht jeder Patient trägt die Prophylaxe auf Antrieb. Manche Patientinnen und Patienten entwickeln Antikörper (**Inhibitoren**) gegen die verabreichten Faktor-IX-Präparate. Wenngleich **kostspielig**, können diese in den meisten Fällen aber wiederum beseitigt werden, sodass der Behandlungserfolg der Prophylaxe hoch bleibt.

### Aktuelle Behandlung in der Schweiz

Die Behandlung erfolgt in der Schweiz heute im Rahmen einer akuten Behandlung bei spontanen Blutungen durch Verabreichung des konzentrierten Gerinnungsfaktors IX. In aller Regel sind **keine stationären Spitalaufenthalte** notwendig. Für die **schweren Fälle erfolgt die Behandlung meist im Rahmen einer Prophylaxe**. Moderne Prophylaxemedikamente mit verlängerter Halbwertszeit benötigen eine Faktorgabe alle 10-14 Tage. Die Patienten können sich das Medikament zu Hause in Form einer Spritze selbst injizieren. Sowohl in Bezug auf Lebenserwartung als auch auf Lebensqualität führen Hämophilie-B-Erkrankte **ein weitgehend normales Leben**.

### Kostenschema bis zweite Phase



- Die direkten Behandlungskosten belaufen sich für die prophylaktische Faktorgabe bei Patienten mit der **schweren Form der Hämophilie aktuell auf 100'000 bis 300'000 CHF** pro Jahr und Patient, abhängig davon, ob ein Patient Inhibitoren entwickelt. Bei Patienten mit der leichten oder mittleren Form entstehen direkte Kosten ebenfalls vor allem durch die Faktorgabe. Bei einer anstehenden Operation oder grösseren Verletzung entstehen schnell Kosten im fünfstelligen Bereich.
- Dafür sind die indirekten Kosten **weitgehend eliminiert**. Patienten mit der leichten oder moderaten Form der Hämophilie B werden heute effektiv und sicher akut, ambulant versorgt. Durch die Inkaufnahme von Blutungsepisoden sind die indirekten Kosten aber noch nicht ganz verschwunden. Patienten mit der schweren Form werden in der Schweiz inzwischen meist von klein auf im Rahmen einer Prophylaxe behandelt. Einmal eingestellt, spüren sie damit abgesehen von den regelmässigen Spritzen kaum noch Einschränkungen in ihrem Leben.
- Die intangiblen Kosten sind durch die Beseitigung des Infektionsrisikos und die seltenere Faktorgabe durch die Arzneimittel mit verlängerter Halbwertszeit für alle Erkrankten **nahe null**.



## Hämophilie B: Dritte Innovationsphase Gentherapie

### Phase 3: Chance auf Heilung

Neue Behandlungsmöglichkeiten konzentrieren sich auf eine Gentherapie. Dabei wird Hämophilie-Erkrankten (möglichst einmalig) ein **funktionierendes Faktor-IX-Gen in die eigenen Zellen eingeführt**, das anschliessend den Gerinnungsfaktor IX produzieren soll. Anstelle einer chronischen Behandlung soll nun die **Heilung der Krankheit** erfolgen.

### Ein Blick in die Forschungs-Pipeline

Schon seit mehr als 20 Jahren wird an einer **Gentherapie** zur Behandlung von Hämophilie-Patienten geforscht. Das Ziel dabei ist es, eine **intakte Kopie des defekten Gens in Leberzellen** einzuschleusen, damit diese anschliessend den fehlenden Gerinnungsfaktor herstellen. Am weitesten fortgeschritten sind bei Hämophilie B die Therapeutika Fidanacogen elaparvovec von Pfizer und AMT-061 von UniQure.

#### AMT-061

- UniQure hat die wohl vielversprechendste Hämophilie-B-Gentherapie, AMT-061. Derzeit befindet sich das Medikament in der **Phase-3-Studie**, welche für die Marktzulassung entscheidend ist. Resultate für die rund 50 Patienten werden **2024 erwartet**.
- Die vorher abgeschlossene Phase-2-Studie war äusserst erfolgreich. Drei Patienten, welche einmalig die Gentherapie erhielten, wiesen nach neun Monaten im Durchschnitt 45 % einer normalen Faktor-IX-Aktivität auf. Dies liegt nahe am Normalwert und ist eine klinisch relevante Verbesserung; bei keinem Patienten gab es Blutungen und keine Faktorzugabe war nötig.

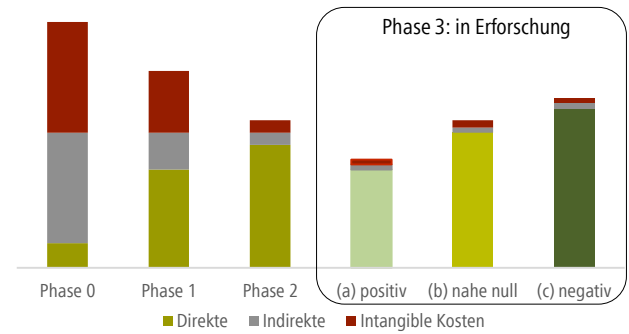
#### Fidanacogen elaparvovec

- Fidanacogen elaparvovec befindet sich derzeit ebenfalls in **klinischen Studien der Phase 2/3**. Diese sollen im Jahr 2026 beendet sein, jedoch erwartet man aufgrund der bisher **sehr guten Resultate** eine frühere Marktzulassung in den nächsten Jahren.
- Im Mai 2018 wurden Resultate in einer klinischen Phase-1/2-Studie bekanntgegeben. Alle 15 Patienten konnten routinemässig auf Faktorzugaben verzichten und wiesen keine Blutungen oder schwere Nebenwirkungen auf.

### Unsichere Zukunft: Mögliche Folgen der Innovationen auf die Kosten

(a) Positiver Nettoeffekt	(b) Nettoeffekt nahe null	(c) Negativer Nettoeffekt
Die Summe aus direkten, indirekten und intangiblen Kosten sinkt.	Die Summe aus direkten, indirekten und intangiblen Kosten bleibt (nahezu) unverändert.	Die Summe aus direkten, indirekten und intangiblen Kosten steigt.
Die Innovation stiftet gesamtwirtschaftlich gesehen einen Zusatznutzen. Ihre Erforschung hat sich gelohnt.	Aus gesamtwirtschaftlicher Sicht war die Erforschung der Innovation nicht nötig. Je nach Kostenstruktur kann aber z. B. die Entwicklung für den individuell Betroffenen wünschenswert sein.	Die Innovation hat sich aus gesamtwirtschaftlicher Sicht nicht rentiert. Dies gilt zumindest im Hinblick auf die ursprünglich angedachte Wirkung; möglich ist immer noch, dass das gewonnene Wissen in einem anderen Bereich zusätzliche Nutzen stiftet (externe Effekte).

### Kostenschema mit Projektionen für zukünftige Innovationen



**Aus gesellschaftlicher Sicht** ergibt eine weitere Behandlungsinnovation vor allem dann Sinn, wenn dadurch die inzwischen sehr hohen **direkten Krankheitskosten wieder gesenkt** werden können. Die Chancen dafür stehen gut, denn die Gentherapie muss idealerweise **nur einmal angewendet** werden, womit auch die Kosten nur einmalig anfallen. Bei Erfolg werden dadurch die jährlich anfallenden Kosten aus der Prophylaxe über die gesamte Lebenszeit eines Patienten eingespart.

Die **indirekten und intangiblen Kosten** von Hämophilie B konnten durch die vorausgegangenen Innovationen schon sehr weit reduziert werden. Die Innovation dürfte bei den Patienten nur dann auf **Akzeptanz** stossen, wenn diese Kosten nicht oder unwesentlich ansteigen.

Grundsätzlich sind noch nicht marktreife Behandlungsinnovationen mit **Unsicherheit** behaftet. Das heisst, dass zum Zeitpunkt der Erforschung noch nicht klar ist, ob sich die Investition in die neue Technologie oder den neuen Wirkstoff lohnt. Für die Gesellschaft als Ganzes ist dabei nicht entscheidend, ob sich die Investition aus Sicht der Forschungseinrichtung lohnt, sondern ob sich die Summe aus direkten, indirekten und intangiblen Kosten im Vergleich zur bestehenden Standardbehandlung senken lässt. Erst zurückblickend zeigt sich der gesamtwirtschaftliche **«Nettoeffekt»** einer Innovation. Dieser **kann positiv, nahe null oder negativ** sein.

### Übersicht und Innovationsverlauf

- Bidlingmaier, C., Olivieri, M. & Kurnik, K. (o.J.). Hämophilie – Erfolgsgeschichte mit Hindernissen. Verfügbar unter [https://www.klinikum.uni-muenchen.de/Kinderklinik-und-Kinderpoliklinik-im-Dr-von-Haunerschen-Kinderspital/download/inhalt/zentren/haemostaseologie/Geschichte\\_der\\_Haemophilie.pdf](https://www.klinikum.uni-muenchen.de/Kinderklinik-und-Kinderpoliklinik-im-Dr-von-Haunerschen-Kinderspital/download/inhalt/zentren/haemostaseologie/Geschichte_der_Haemophilie.pdf), zuletzt aufgerufen am 22.06.2020.
- Guelcher, C. (2016). Evolution of the Treatments for Hemophilia. *Journal of Infusion Nursing* (39(4): 218–224). <https://doi.org/10.1097/nan.000000000000175>.
- National Haemophilia Foundation (2020). History of Bleeding Disorders. Verfügbar unter <https://www.hemophilia.org/Bleeding-Disorders/History-of-Bleeding-Disorders>, zuletzt aufgerufen am 22.06.2020.

### Erste Innovationsphase

- Bidlingmaier, C., Olivieri, M. & Kurnik, K. (o.J.). Hämophilie – Erfolgsgeschichte mit Hindernissen. Verfügbar unter [https://www.klinikum.uni-muenchen.de/Kinderklinik-und-Kinderpoliklinik-im-Dr-von-Haunerschen-Kinderspital/download/inhalt/zentren/haemostaseologie/Geschichte\\_der\\_Haemophilie.pdf](https://www.klinikum.uni-muenchen.de/Kinderklinik-und-Kinderpoliklinik-im-Dr-von-Haunerschen-Kinderspital/download/inhalt/zentren/haemostaseologie/Geschichte_der_Haemophilie.pdf), zuletzt aufgerufen am 22.06.2020.
- Guelcher, C. (2016). Evolution of the Treatments for Hemophilia. *Journal of Infusion Nursing* (39(4): 218–224). <https://doi.org/10.1097/nan.000000000000175>.
- National Haemophilia Foundation (2020). History of Bleeding Disorders. Verfügbar unter <https://www.hemophilia.org/Bleeding-Disorders/History-of-Bleeding-Disorders>, zuletzt aufgerufen am 22.06.2020.
- Wermes, C. (2011). Leben mit Hämophilie B – Leitfaden für Patienten und Familien. *Pfizer Hämophilie*. Verfügbar unter [https://www.pfizer.de/fileadmin/content/pfizer.de/pdf/service/uebersicht/service\\_haemophilie\\_Patientenbroschuere\\_Leben\\_mit\\_Haemophilie.pdf](https://www.pfizer.de/fileadmin/content/pfizer.de/pdf/service/uebersicht/service_haemophilie_Patientenbroschuere_Leben_mit_Haemophilie.pdf), zuletzt aufgerufen am 11.2.2020.

### Zweite Innovationsphase

- Expertengespräch mit Prof. Dr. M. Albisetti (Kinderspital Zürich).
- Guelcher, C. (2016). Evolution of the Treatments for Hemophilia. *Journal of Infusion Nursing* (39(4): 218–224). <https://doi.org/10.1097/nan.000000000000175>.
- Schweizerische Hämophilie-Gesellschaft (2018). Informationen über Faktorpräparate mit verlängerter Halbwertszeit (HWZ). Verfügbar unter [https://shg.ch/dbFile/541/u-5d71/dl/DE\\_ProdukteMitVerlHWZ\\_web.pdf](https://shg.ch/dbFile/541/u-5d71/dl/DE_ProdukteMitVerlHWZ_web.pdf), zuletzt aufgerufen am 22.06.2020.
- Swissmedic (2020). Zugelassene Humanarzneimittel mit gentechnologisch hergestellten Wirkstoffen. Verfügbar unter [https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/de/dokumente/internetlisten/gentechnologisch\\_ws\\_ham.xlsx.download.xlsx/Gentechliste%20HAM.xlsx](https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/de/dokumente/internetlisten/gentechnologisch_ws_ham.xlsx.download.xlsx/Gentechliste%20HAM.xlsx), zuletzt aufgerufen am 22.06.2020.

### Dritte Innovationsphase

- Expertengespräch mit Prof. Dr. M. Albisetti (Kinderspital Zürich).
- Arznei-News.de (2018). Fidanacogen-Elaparvovec. Verfügbar unter <https://arznei-news.de/fidanacogen-elaparvovec/>, zuletzt aufgerufen am 22.06.2020.
- uniQure (2019). uniQure Announces 36 Weeks of Follow-Up Data from Phase IIb Study of AMT-061 and Long-Term Follow-Up Data for AMT-060 in Patients with Hemophilia B. Verfügbar unter <https://www.globenewswire.com/news-release/2019/07/06/1879110/0/en/uniQure-Announces-36-Weeks-of-Follow-Up-Data-from-Phase-IIb-Study-of-AMT-061-and-Long-Term-Follow-Up-Data-for-AMT-060-in-Patients-with-Hemophilia-B.html>, zuletzt aufgerufen am 22.06.2020.
- ClinicalTrials.gov (2020). A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Factor IX Gene Therapy With PF-06838435 in Adult Males with Moderately Severe to Severe Hemophilia B (BENEGENE-2). Verfügbar unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03861273>, zuletzt aufgerufen am 22.06.2020.