



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Eidgenössisches Departement für
Wirtschaft, Bildung und Forschung WBF

Bundesamt für wirtschaftliche Landesversorgung BWL
Fachbereich Heilmittel

18. November 2018

Adrenalin

**Bericht über die Versorgungsrisiken mit Adrenalin
(C01CA24): Erstbeurteilung 2018**

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	3
1 Zielsetzung.....	3
2 Verwendung der Produkte	3
2.1 Anaphylaktischer Schock.....	3
2.2 Weitere Indikationen der Adrenalin Ampullen	3
3 Verbraucher der Produkte und Verbrauchersegmente	4
4 Analyse.....	4
4.1 Ausgangslage.....	4
4.2 Vorgehen.....	4
5 Bedeutung	5
6 Versorgungslage	5
7 Generische Substitution	5
8 Therapeutische Substitution	5
9 Analyse der Versorgungskette (Wirkstoff und Fertigprodukt).....	5
10 Durchschnittliche Lagerreichweiten.....	6
11 Risikoanalyse	6
12 Diskussion/Schlussfolgerungen	6

Zusammenfassung

Die Produkte mit Adrenalin (ATC-Code C01CA24) werden zur Notfallbehandlung eingesetzt. Die Fertigspritzen sind unter anderen auch zur Selbstbehandlung und Prävention von anaphylaktischen Reaktionen z.B. nach einem Insektenstich oder einem anderen Allergen indiziert. Sie werden von den Patienten als Bestandteil des Notfallsets mitgeführt. Zusätzliche Indikationen der Injektionslösungen sind kardiopulmonale Reanimation, Asthmaanfall und als Zusatz zu Lokalanästhetika.

Aktuell untersteht der Wirkstoff Adrenalin der Meldepflicht gemäss der Verordnung über die Meldestelle für lebenswichtige Humanarzneimittel (SR 531.215.32). In den letzten Jahren kam es zu mehreren schweren Versorgungsstörungen mit den für Allergiker essentiellen Fertigspritzen.

Die Resultate der vorliegenden Analyse ergeben eine hohe medizinische Notwendigkeit von Adrenalin. Bei den Fertigspritzen zeigt sich ein hohes und bei den Ampullen ein mittleres Risiko in der Versorgungssicherheit. Aufgrund dieser Resultate empfiehlt der Fachbereich Heilmittel zur Erhöhung der Versorgungssicherheit mit Fertigspritzen, diese zusätzlich der Lagerpflicht zu unterstellen und die Ampullen in der Meldepflicht zu behalten. Durch die Lagerpflicht können zukünftige Versorgungsengpässe falls notwendig mit dem Pflichtlager für eine bestimmte Zeitspanne überbrückt werden.

1 Zielsetzung

Im Rahmen des Auftrags der wirtschaftlichen Landesversorgung, der Sicherstellung der Versorgung mit lebenswichtigen Gütern und Dienstleistungen, wird die Versorgung mit Adrenalin (ATC Code C01CA24) untersucht.

2 Verwendung der Produkte

Die Produkte des ATC Code C01CA24 werden zur Notfallbehandlung eingesetzt. Adrenalin i.v. ist bei anaphylaktischen Reaktionen, kardiopulmonaler Reanimation, Asthmaanfall und als Zusatz zu Lokalanästhetika indiziert. Die Fertigspritzen werden als Notfallmedikament bei anaphylaktischen Reaktionen z.B. nach einem Insektenstich oder einem anderen Allergen eingesetzt. Adrenalin ist ein natürliches Hormon des Nebennierenmarks und stellt rasch Energie bereit, erhöht die Herzfrequenz und den Blutdruck, führt zu einer Erschlaffung der Bronchialmuskulatur und vermindert die Darmperistaltik. Die Behandlung mit Adrenalin hat eine lebensrettende Funktion.

ATC-Code	Indikation	Zusammensetzung / Wirkstoff
C01CA24	Anaphylaktische Reaktionen, kardiopulmonale Reanimation, Asthmaanfall, Zusatz zu Lokalanästhetika	Adrenalin

Tab. 1: ATC Code C01CA24

2.1 Anaphylaktischer Schock

Unter Anaphylaxie versteht man eine akute systemische Reaktion mit Symptomen einer allergischen Sofortreaktion, die den ganzen Organismus erfassen kann und potenziell lebensbedrohlich ist. Die Definition der Anaphylaxie ist weltweit nicht einheitlich. Derzeit werden verschiedene Klassifikationssysteme verwendet. Anaphylaktische Reaktionen gehören zu den schwersten und potenziell lebensbedrohlichen, dramatischen Ereignissen in der Allergologie. Häufige Auslöser schwerer anaphylaktischer Reaktionen bei Kindern und Erwachsenen sind Nahrungsmittel, Insektengifte und Arzneimittel. Adrenalin ist das wichtigste Medikament in der Akutbehandlung einer Anaphylaxie. Bei nicht reanimationspflichtigen Patienten ist die sofortige intramuskuläre Applikation die medikamentöse Therapie der ersten Wahl.¹

2.2 Weitere Indikationen der Adrenalin Ampullen

Die Adrenalin Ampullen sind zusätzlich bei Asthma-Anfall und kardiopulmonaler Reanimation (bei Herz-Kreislauf-Stillstand) indiziert. Sie können auch angewendet werden, um feines Kammerflimmern (kleine

¹ Johannes Ring et al; Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie; Allergo J Int 2014; 23; 96-112

Amplitude) in grobes Kammerflimmern umzuwandeln und hierdurch den Erfolg einer elektrischen Defibrillation zu verbessern. Adrenalin wird auch als Zusatz zu Lokalanästhetika angewendet. Dabei wird durch Vasokonstriktion die Absorption der Lokalanästhetika vermindert und ihre lokale Wirkung verlängert.²

3 Verbraucher der Produkte und Verbrauchersegmente

Zum einen benötigen Patienten Adrenalin, die zum ersten Mal eine anaphylaktische Reaktion erleiden. Zum andern wird Patienten, die in der Vergangenheit an einer allergischen Systemreaktion erkrankt sind, geraten - unabhängig vom Schweregrad und des auslösenden Agens -, ein Notfallset zur Soforthilfe, das u.a. eine Adrenalin Fertigspritze enthält, bei sich zu tragen, um für den Akutfall ausgerüstet zu sein. Die Schweizerische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie schätzt, dass in der Schweiz bis zu 5'000 Patienten pro Jahr auf die Fertigspritzen angewiesen sind³. Die Haltbarkeit der Fertigspritzen beträgt maximal 1.5 – 2 Jahre und diese müssen deshalb von den Patienten regelmässig ersetzt werden (unabhängig vom Gebrauch). Ein Patient kann unter Umständen an verschiedenen Orten Notfallsets nötig haben.

Bei der Behandlung von kardiopulmonaler Reanimation steht an erster Stelle eine Herzmassage und Beatmung sowie der Einsatz eines Defibrillators. Adrenalin i.v. bleibt bevorzugter Vasopressor sowohl bei nicht-defibrillierbarem als auch bei defibrillierbarem Rhythmus (nach dem 3. vergeblichen Defibrillationsversuch). Die Adrenalingabe wird bei weiter fehlendem Kreislauf alle 3-5 Minuten wiederholt.⁴ Gemäss der Schweizerischen Herzstiftung erleiden in der Schweiz jährlich etwa 8'000 Personen einen Herz-Kreislauf-Stillstand. In der Anästhesie und Intensivmedizin wird Adrenalin in ausgewählten Situationen zur Kreislaufunterstützung intravenös verabreicht (z.B. bei pulmonaler Hypertonie/Cor pulmonale). Der grösste Anteil an Adrenalin wird aber als Zusatz bei der Lokalanästhesie verwendet.

4 Analyse

4.1 Ausgangslage

Im Anhang der Verordnung über die Meldestelle für lebenswichtige Humanarzneimittel vom 12. August 2015 (SR 531.215.32) sind die meldepflichtigen Wirkstoffe aufgelistet. Die Liste der ersten Verordnung führt, beruhend auf historischen Vorkommnissen, den ATC-Code C01CA24 Adrenalin auf. Seit der Einführung der Meldepflicht kam es zu verschiedenen Versorgungsengpässen bei den Adrenalin Fertigspritzen. Mit der vorliegenden Evaluation soll die Analyse und Beurteilung des ATC-Codes C01CA24 systematisiert werden. Gleichzeitig soll eine Empfehlung zum weiteren Vorgehen (keine Massnahmen, Meldepflicht, Lagerpflicht) abgegeben werden.

4.2 Vorgehen

Die Produkte unter dem ATC-Code C01CA24 werden mittels der vom Fachbereich Heilmittel der wirtschaftlichen Landesversorgung zur systematischen Analyse der Versorgungsrisiken entwickelten Risikomatrix anhand der folgenden Kriterien untersucht:

- Marktanalyse anhand der IQVIA⁵ Zahlen Mai 2017 bis April 2018 für die Fertigspritzen und beruhend auf den gemeldeten Umsatzzahlen der beteiligten Firmen für die Ampullen
- Medizinische Notwendigkeit (Beurteilung durch Therapierichtlinien und 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 folgende Fachgesellschaften zur Seite:

- Schweizerische Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation
- Schweizerische Gesellschaft für Kardiologie
- Schweizerische Gesellschaft für Intensivmedizin
- Schweizerische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie

² www.compendium.ch

³ Schweizerische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie

⁴ DGK; DGK Pocket-Leitlinie; Kardiopulmonale Reanimation

⁵ [https://www.micpharma.ch/C8Cockpit/\(S\(f30vog3vprmba5inflmjn2gc\)\)/main.aspx?svid=1](https://www.micpharma.ch/C8Cockpit/(S(f30vog3vprmba5inflmjn2gc))/main.aspx?svid=1)

5 Bedeutung

Die Inzidenz der Anaphylaxie in Europa ist bei 1.5 bis 7.9/100'000 Personenjahre. Während der letzten zwei Jahrzehnte wurde eine Zunahme der Anaphylaxie beobachtet. Die Prävalenz wird auf 0.3% (24'000 Fälle) geschätzt. Die Sterblichkeitsrate ist mit <0.001% tief.⁶ Die Schweizerische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie schätzt, dass in der Schweiz bis zu 5'000 Patienten pro Jahr auf die Fertigspritzen angewiesen sind.⁷ Eine Erklärung für die unterschiedlichen Zahlen kann die weltweit nicht einheitliche Definition der Anaphylaxie sein.

Die Anzahl Patienten, die auf Adrenalin Ampullen bei einer kardiopulmonalen Reanimation angewiesen sind, ist relevant. In der Schweiz erleiden jährlich etwa 8'000 Personen einen Herz-Kreislauf-Stillstand.⁸

6 Versorgungslage

Die Versorgungslage der Fertigspritzen und der Ampullen wird gesondert betrachtet, da die Indikationen je nach galenischer Form unterschiedlich sind. Die Berechnungen der Marktanteile basieren für die Fertigspritzen auf den IQVIA Zahlen und diejenigen der Ampullen auf den von den Firmen gemeldeten Daten und unterstehen dem Amtsgeheimnis.

Bei den Fertigspritzen gibt es 2 Produkte auf dem Markt in jeweils einer Erwachsenen- (300mcg) und einer Kinderdosierung (150mcg).

Bei den Adrenalin-Ampullen gibt es drei Firmen, welche für den Schweizer Markt herstellen.

Sowohl bei den Fertigspritzen wie auch bei den Ampullen gibt es jeweils einen klaren Marktführer, wodurch eine Kompensation durch die anderen Marktteilnehmer limitiert ist.

Der Meldestelle für lebenswichtige Humanarzneimittel der wirtschaftlichen Landesversorgung wurden 2017 wie auch 2018/19 Versorgungsstörungen bei den Adrenalin-Fertigspritzen gemeldet.

7 Generische Substitution

(gleicher Wirkstoff, andere Zulassungsinhaberin)

Bei den folgenden Produkten ist eine generische Substitution möglich:

Produkt	Hersteller
Adrenalin Fertigspritzen	MEDA Pharma ALK-Abelló
Adrenalin Ampullen	Amino Grosse Apotheke Dr. G. Bichsel Sintetica Ev. Magistralrezeptur

8 Therapeutische Substitution

Zur therapeutischen Substitution der Fertigspritzen seien der Vollständigkeit halber Antihistaminika und Cortison erwähnt. Diese sind nur in leichten Fällen indiziert und werden in der vorliegenden Analyse als Substitutionsmöglichkeit deshalb nicht berücksichtigt.

Bei den Ampullen gibt es keine Möglichkeit zur therapeutischen Substitution.

9 Analyse der Versorgungskette (Wirkstoff und Fertigprodukt)

Der Fachbereich Heilmittel hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette der verschiedenen Hersteller durchgeführt. Die Untersuchung ergab für Adrenalin Fertigspritzen ein hohes und für Ampullen

⁶ www.ck-care.ch/documents/10181/14458/Anaphylaxis_EmergencyActionPlan_D_20170827_1.pdf/85df9b68-60ff-4237-aa3b-e84b24292a0d

⁷ Schweizerische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie

⁸ www.swissheart.ch

ein mittleres Versorgungsrisiko. Die detaillierten Daten liegen vor, unterstehen aber dem Amtsgeheimnis.

Kritisch ist, dass die Ausweichmöglichkeiten auf andere Standorte sowohl bei der Wirkstoffherstellung, der galenischen Formulierung, wie auch der Verpackung sehr beschränkt sind. Die Beschaffung des Wirkstoffes (meist in Form des Tartrat-Salzes) ist weltweit problematisch geworden.

10 Durchschnittliche Lagerreichweiten

Die Lagerbestände der Firmen zeigen eine Momentaufnahme.

Aufgrund der seit 2017 auftretenden Versorgungsstörung sind die Lagerreichweiten bei den Fertigspritzen sehr tief.

Bei den Ampullen wurde lediglich ein einzelner Versorgungsengpass in der Vergangenheit gemeldet. Die Lagerbestände liegen dort im Bereich von über 3 Monaten.

11 Risikoanalyse

Der Fachbereich Heilmittel hat eine strukturierte Risikobewertung der Versorgungskette und eine Bewertung des medizinischen Bedarfs vorgenommen.

Die Risikoanalyse zeigt einen unbestritten hohen medizinischen Bedarf von Adrenalin in beiden galenischen Formulierungen. Bei den Fertigspritzen resultiert ein hohes Versorgungsrisiko. Die Analyse ergab für die Ampullen ein mittleres Risiko.

12 Diskussion/Schlussfolgerungen

Die weltweit knappe Versorgungslage mit Adrenalin, insbesondere in der Form der Fertigspritzen^{9,10}, stellt für den kleinen Markt der Schweiz eine besondere Herausforderung dar. Fehlende Alternativen und meist auch nur beschränkte Importmöglichkeiten stellen die Medizinalpersonen immer wieder vor grosse Probleme und verunsichern die Patienten in hohem Masse.

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

- In der Vergangenheit ist es mehrmals zu Versorgungsengpässen bei den Fertigspritzen gekommen.
- Der medizinische Bedarf sowohl der Adrenalin Fertigspritzen als auch der Ampullen stellt sich als hoch heraus.
- Die Ergebnisse des Versorgungsrisikos zeigen ein hohes Risiko bei den Fertigspritzen und ein mittleres Risiko bei den Ampullen auf.
- Ein Ersatz der Erwachsenendosierung durch zwei Fertigspritzen der Kinderdosierung ist aufgrund der viel kleineren Menge und der schwierigen praktischen Durchführung keine Option.

Aufgrund der ausgeführten Risikoanalyse kommt der Fachbereich Heilmittel zum Schluss, dass:

- Zur Sicherstellung der Versorgung der Patienten mit **Adrenalin Fertigspritzen** zusätzlich zur Meldepflicht eine Lagerpflicht eingeführt werden sollte.
- Die bestehende Meldepflicht für die **Adrenalin Ampullen** sollte beibehalten werden.

⁹ <https://www.drugshortagescanada.ca/shortage/31606>

¹⁰ <https://www.telegraph.co.uk/news/2018/04/08/allergy-sufferers-danger-due-uk-shortage-epipens/>