

Internationale Markt van Plasmageneesmiddelen

Rapport voor het Ministerie van VWS, versie 2a.

Auteur: Paul Strengers

Consultant Bloed en Plasma Strategieën

Amsterdam

paulstrengers@hotmail.com

17-8-2020

Inhoudsopgave

1. De spelers op de internationale markt, met daarbij de volgende aspecten: 3
 - a. *For-profit* of *not-for-profit* (en toelichting op het onderscheid van beide)
 - b. positie van de speler in de markt (grote, middelgrote of kleine speler, eventueel uitgedrukt in verwerkingscapaciteit van liters plasma)
 - c. vestigingsland(en) en waar mogelijk vestigingsland van eigenaar
2. Incidenten die zich hebben voorgedaan (en die hebben geleid tot tekorten), 6
met daarbij:
 - a. het land waar zich dit heeft afgespeeld
 - b. periode waarin zich dit afspeelde
 - c. voor zover bekend: welke tekorten deden zich voor
 - d. oorzaak van de tekorten
 - e. welke partijen hierbij betrokken
 - f. waar mogelijk met referenties (nieuwsberichten etc.)
 - g. hoe en wanneer is het tekort verholpen,
indien bekend: heeft overheid nog een rol hierin gehad
3. Als de productiecapaciteit van SPP per direct zou wegvallen (bijvoorbeeld 11
door een verwoestende brand), zouden er dan tekorten aan cruciale
geneesmiddelen ontstaan?
4. Kan in zo'n geval de voorziening opgevangen worden door de overige partijen 12
in de markt? Bijvoorbeeld opschalen door andere producenten dan wel door
hogere prijzen te betalen voor bestaande voorraden bij de bestaande
fabrikanten op de Nederlandse markt?
5. Welke tekorten zouden in scenario (1) ontstaan en met welke gevolgen 12
(voor patiënten en uitgaven in de zorg)?
6. Kan bij het acuut wegvallen van SPP de aanwezigheid van andere partijen 13
op de markt de voorziening in Nederland herstellen? Zo niet, welke maatregelen
zijn nodig zodat andere partijen kunnen bijdragen aan een adequate voorziening
in Nederland? Hoeveel tijd is hier minimaal voor nodig?
7. In hoeverre is een verschil in leveringszekerheid te onderbouwen (bijv. met 13
onafhankelijke studies en door VWS verifieerbare voorvallen met tekorten) tussen:
 - a. landen die zelf plasma inzamelen en dit laten verwerken in een eigen productiefaciliteit
(zoals Nederland nu);
 - b. landen die zelf plasma inzamelen en vervolgens tenderen onder voorwaarde dat de
geneesmiddelen eerst op de eigen markt worden aangeboden?

1. Overzicht van spelers die actief zijn op de Europese markt.

Inleiding

In 2018 werd de wereldmarkt voor plasmageneesmiddelen bereid uit humaan plasma voorzien door 48 internationaal opererende bedrijven en 14 nationaal opererende bedrijven. Het plasma werd bewerkt in 76 fractioneer fabrieken (58 van internationale en 18 van nationale bedrijven) met een totale fractioneer capaciteit van 80,8 mln. liter plasma ¹. De terminologie 'for-profit'/'not-for-profit' en privaat/publiek is in dit rapport losgelaten vanwege onduidelijkheid over de gebruikte definities. Zeven en dertig procent van de fractioneringscapaciteit in de wereld is in Europa (29,6 mln. liter), 35 % in Noord Amerika (27,9 mln. liter) en 27% in Azië (21,9 mln. liter), voornamelijk in China. In 2018 werd wereldwijd 61,6 mln. liter plasma gefractioneerd, waarbij meer dan 70% afkomstig is uit de VS. 20.7 mln. liter Amerikaans plasma werd buiten de USA gefractioneerd, waarvan 18.9 mln. liter in Europa.

Internationaal opererende bedrijven

De internationaal opererende bedrijven zijn gericht op internationale markten. Alle bedrijven zijn gericht op het maken van winst en hebben aandeelhouders. Een aantal bedrijven is op de beurs genoteerd.

CSL Limited (Australië), Takeda Pharmaceutical Company Limited (Japan), Grifols S.A. (Spanje) en Octapharma AG (Zwitserland) zijn de belangrijkste producenten met affiliaties over de hele wereld. De grootte van deze bedrijven is het gevolg van consolidatie over een periode van 20 jaar van veertien producenten tot vier om een betere 'economy of scale', kostenreductie, en een optimaal samengestelde producten portfolio te realiseren. Daarnaast hebben deze bedrijven ingezet op verticale integratie van grondstof (plasma) tot eindproduct (plasmageneesmiddelen) en zijn, vooral in de Verenigde Staten (VS), onafhankelijke plasma-inzamelingscentra opgekocht en worden eigen centra opgestart om de toestroom van plasma te controleren. Aparte ondernemingen voor het inzamelen van plasma zijn door de bedrijven opgezet.

Een nieuw element is de interesse van Chinese investeerders in Europese plasmageneesmiddelen producenten. In mei 2016 werd Bio Products Laboratory in het Verenigd Koninkrijk gekocht door de Chinese investeerder Creat Group Corporation Limited voor £ 820 mln. met een toezegging tot een extra investering in de productie van £ 100 mln. In september 2016 werd BPL verkocht aan het Chinese Shanghai RAAS Blood Products Co. Ltd. In 2018 werd 90% van de aandelen van Biotest (Duitsland) – de geschatte waarde van Biotest op dat moment was € 1.203 mln. - verkocht aan Tiancheng Pharmaceutical Holdings AG, een onderdeel van de Creat Group Corporation Limited. Op 7 december 2018 werd bericht dat het Chinese Shanghai RAAS Blood Products Co. Ltd voor 100 % deel nam in Tiancheng voor € 589 mln.

Naast de fractioneer fabrieken van eerder genoemde bedrijven bestaan er commerciële plasmageneesmiddelen fabrieken in Canada (1), China (25), Frankrijk (1), India (4), Israël (2), Korea (2), Kroatië (1), Polen (1), Oekraïne (1), VK (1) en de VS (1).

In Europa wordt de markt beheerst door CSL Behring, Takeda, Grifols, Octapharma, Biotest en Kedrion.

Grote bedrijven

CSL Behring en CSL Plasma zijn onderdelen van CSL Limited, gevestigd in Australië. De fractioneringsfabrieken zijn gevestigd in Australië, Duitsland, VS en Zwitserland met een capaciteit van bijna 23 mln. liter.

In 2019 bedroeg de bruto omzet \$ 8,54 mld. (11% stijging t.o.v. 2018) met een netto winst van \$ 1,92 mld. (17 % stijging t.o.v. 2018). Het personeelsbestand is 25.000. De plasmaproducten worden afgezet in de VS (48%), Europese Unie (28%), Azië en de Pacific (17%) en de rest van de wereld (17%).

¹ Robert P. Plasma-Derived Medicinal products (PDMPs) and Plasma Supply into the Future. Presentation at IPFA/EBA Workshop on Plasma Collection. Amsterdam 14/15-01-2020.

CSL Plasma heeft 221 plasma-inzamelingscentra in de VS, 8 in Duitsland, 3 in Hongarije en 5 in China. In 2020 worden 40 nieuwe plasma-inzamelingscentra geopend in de VS. Ter ondersteuning van de plasma inzameling heeft CSL Plasma een eigen productiefabriek voor fysiologisch zout dat na de plasmadonatie aan de donors wordt toegediend ter vermindering van bijwerkingen ten gevolge van bloeddrukval.

Takeda, gevestigd in Japan, rapporteerde over 2019 een omzet van € 27.261 mln. (57% stijging in het eerste jaar na de acquisitie van Shire uit Ierland voor 64 mld. USD). De winst nam 110% toe tot € 7.968 mln. Het bedrijf heeft meer dan 13.000 medewerkers en de plasmageneesmiddelen worden geproduceerd in acht strategisch gelegen en samenwerkende productiebedrijven in Japan, België, Italië, Oostenrijk, en de VS. Daarnaast wordt voor Takeda geproduceerd in Nederland (Sanquin) en Israël (Kamada). De totale productiecapaciteit van Takeda wordt nergens genoemd, maar Takeda verwacht een capaciteitsuitbreiding van meer dan 65% over de periode van 2018-2023.

Biolife is het plasma-inzamelingsnetwerk van Takeda met meer dan 140 plasma-inzamelingscentra in de VS, Oostenrijk, Hongarije en Tsjechië.

Grifols, gevestigd in Barcelona (Spanje), heeft productielocaties in Spanje en VS en verwerkt bijna 13,5 mln. liter plasma. De company had in 2019 een omzet van € 5.099 mln. (13,6 % stijging t.o.v. 2018) met een bruto winst van € 625 mln. (4,8 % stijging t.o.v. 2018). De omzet in Europa was € 857 mln. (stijging van 7 % t.o.v. 2018) en in de US € 3.391 mln. (stijging van 14% t.o.v. 2018). Het aantal medewerkers is meer dan 24.000.

In maart 2020 meldde Grifols dat het bedrijf voor 1,9 mld. USD een 26,2% deel had genomen in Shanghai RAAS Blood Products Co. Ltd uit China.

In juli 2020 kondigde Grifols aan dat zij van Green Cross Pharma uit Zuid Korea de recent gereed gekomen maar nog niet gelicentieerde en goedgekeurde plasma fractioneringsfabriek van GC Biotherapeutics in Montréal, Canada, met een capaciteit van 1,5 mln. liter plasma tezamen met 11 plasma-inzamelingscentra in de VS heeft verworven voor \$460 mln.

Grifols had al 252 plasma-inzamelingscenters in de US en 43 in Duitsland. Daarnaast bouwt Grifols in Murcia (Spanje) een eigen productiefabriek voor fysiologisch zout ter ondersteuning van de plasma inzameling.

Octapharma, gevestigd in Zwitserland, verwerkte in 2019 meer dan 6 mln. liter plasma in fabrieken in Oostenrijk, Duitsland, Frankrijk, Mexico, Zweden en Zwitserland voor 118 markten. In 2019 bedroegen de omzet € 2.214 mln. (23% stijging t.o.v. 2018). De pre-taks winst was € 428 mln. (20% stijging t.o.v. 2018). Het personeelsbestand bestaat in 2019 uit 9.307 personen.

Octapharma heeft 86 plasma-inzamelingscentra in de VS en 20 in Duitsland, die met een personeelsbestand van meer dan 4.200 werknemers 4,8 mln. liter plasma inzamelen. 1,2 mln. liter plasma wordt ingekocht bij bloedbanken wereldwijd.

Middelgrote bedrijven

Kedrion, gevestigd in Italië, verwerkt plasma tot plasmaproducten in fabrieken in Italië, Hongarije en VS met een capaciteit van 3,2 mln. liter plasma. Zij rapporteerde over 2019 een omzet van € 808 mln. (18% stijging t.o.v. 2018).

De eigen plasma-inzameling door Kedplasma was 957.000 kg plasma vanuit 29 plasma-inzamelingscentra (22 in de US en 7 in Hongarije).

Biotest is gevestigd in Duitsland en de aandelen zijn in handen van Chinese Shanghai RAAS Blood Products Co. Ltd. Biotest heeft haar productie faciliteit in Duitsland. Samen met contract partners, kan Biotest jaarlijks meer dan 1,5 mln. liter plasma fractioneren voor markten in meer dan 80 landen. Biotest is bezig om de productiecapaciteit te verdubbelen binnen het "Biotest Next Level" investeringsprogramma. De omzet in 2019 was € 419.1 mln. met 1.800 medewerkers, voornamelijk in Duitsland.

Biotest heeft 21 plasma-inzamelingscenters in Tsjechië (4), Duitsland (9) en Hongarije (8).

Bio Products Laboratory (BPL) is gevestigd in het Verenigd Koninkrijk (VK) en de aandelen zijn in handen van Shanghai RAAS Blood Products Co. Ltd uit China.

BPL bestaat uit twee divisies - BPL Therapeutics en BPL Plasma.

BPL Therapeutics's brengt plasmageneesmiddelen op de markt geproduceerd in haar fabriek met ongeveer 900 medewerkers in de VK met een capaciteit van 800.000 liter plasma. De plasmaproducten worden op de markt gebracht in het VK, de VS en een aantal landen.

BPL Therapeutics's verwerkt alleen Amerikaans plasma. Plasma ingezameld in het VK mag niet voor productie van plasmageneesmiddelen worden gebruikt vanwege het risico op overdracht van de variantvorm van de ziekte van Creutzfeldt Jakob. BPL Plasma met meer dan over 2.100 medewerkers heeft haar hoofdkwartier in Austin, Texas, VS, en heeft 51 plasma-inzamelingscentra in de VS.

Nationale bedrijven

Deze bedrijven vindt haar oorsprong in bloedtransfusieorganisaties van het Rode Kruis, in (semi) overheidsbedrijven of bedrijven die door de overheid worden gesteund. Deze organisaties bedienen, op basis van plasma dat nationaal is ingezameld, primair de nationale markt en presenteren hun overschot producten op de internationale markt. De organisaties hebben geen externe aandeelhouders die streven naar het maken van zoveel mogelijk winst. Zij zijn gericht op maatschappelijk rendement bijvoorbeeld door de voorziening in een bepaald land te organiseren.

Europese nationale bedrijven zijn Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies - LFB (Frankrijk) en Sanquin Plasma Products (Nederland) met haar dochter onderneming Plasma Industries Belgium - PiBe (Belgium).

Andere nationale bedrijven zoals National Bioproducts Institute – NBI, gevestigd in Zuid Afrika en Japan Blood Products Organization – JB, gevestigd in Japan, bestrijken ook primair nationale markten.

Kleinere bedrijven zijn gevestigd in Argentinië (1), Cuba (1), Japan (1), Korea (1), Rusland (3), Servië (1), Thailand (1) en Venezuela (1) ¹.

In Europa zijn twee nationale plasmageneesmiddelen producenten actief: LFB en Sanquin Plasma Products.

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB S.A.) is gevestigd in Frankrijk en volledig eigendom van de Franse staat. Zij heeft meer dan 2000 medewerkers en drie productie locaties in Les Ulis, Lille en Carvin in Frankrijk met een capaciteit van 1,4 mln. liter plasma, en een kleine productie eenheid in de VS. De 15 plasmaproducten worden in meer dan 30 landen verkocht. Tussen 2017-2019 werd LFB gereorganiseerd vanwege LFB's financiële situatie als gevolg van een te ambitieuze expansie strategie. Tevens waren tijdens inspecties tussen november 2016 en januari 2018 kwaliteitsproblemen in de productie geconstateerd en in januari 2017 en mei 2018 werd LFB onder toezicht geplaatst van het Franse geneesmiddelen agentschap ANSM. Deze situatie vertraagde ernstig de beschikbaarheid van de LFB producten vanaf 2017. In december 2019 is het regelgevende toezicht beëindigd. Sinds 2015 wordt een nieuwe productie inrichting gebouwd in Arras op basis van een initiële investering van € 300 mln., die tussentijds is verhoogd tot € 550 mln. De opening is gepland in 2024. LFB zal dan voor 2.4 mln. liter plasma fractioneren tot eindproducten.

Het plasma wordt ingezameld in Frankrijk door de Etablissement Français du Sang (EFS) – in 2018: 891.640 liter - en in 9 plasma-inzamelingscentra van Europlasma in Oostenrijk (7) en Tsjechische Republiek (2), die eigendom zijn van LFB.

Sanquin Plasma Products (SPP) is gevestigd in Nederland en eigendom van Sanquin. De productielocatie in Amsterdam heeft 600 medewerkers. Haar affiliatie Plasma Industries Belgium (PiBe) heeft 300 medewerkers.

¹ ¹ MRB. International Directory of Plasma Fractionators 2015.

Voor Takeda voert Sanquin Plasma Products contract manufacturing uit. In 2018 was de omzet van SPP is € 276 mln. De fractioneringscapaciteit van SPP is 2 mln. liter en van PiBe 1,6 mln. liter plasma.

Het plasma is afkomstig van Sanquin Bloedbank en een Hongaarse partner.

2. Incidenten die zich hebben voorgedaan (en die hebben geleid tot tekorten).

Inleiding

Plasmageneesmiddelen staan op de “Model List of Essential Medicines” van de Wereld Gezondheidsorganisatie -WHO en zijn essentieel voor de behandeling van zeldzame en complexe aandoeningen bij patiënten met circulatie stoornissen, leveraandoeningen, stolling deficiënties, immuundeficiëntie ziekten en auto-immune / inflammatoire aandoeningen.

Op basis van Europese wetgeving vallen plasmageneesmiddelen onder de geneesmiddelenwetgeving en maakt daarmee deel uit van de vrije markt van goederen. Plasmageneesmiddelen worden toegelaten in landen van de Europese Unie na goedkeuring door het European Medicines Agency. In de Europese landen worden voor eenzelfde product verschillende prijzen betaald en overdracht van producten vindt plaats naar landen met de hoogste prijs, wat schadelijk is (zie Roemenië en het Verenigd Koninkrijk, pag. 10) of kan zijn voor de overige landen.

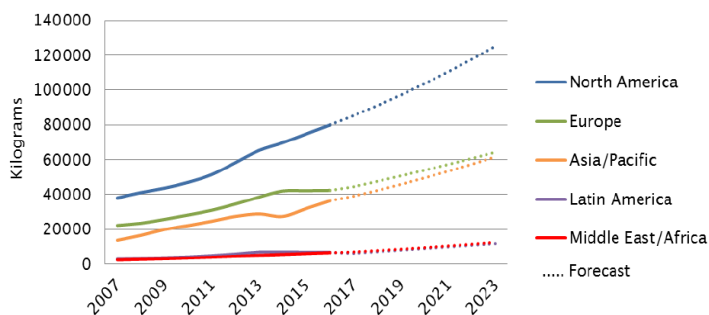
Albumine, IVIG en protrombinecomplex worden voor acute behandelingen worden gebruikt. IVIG is daarnaast geïndiceerd voor chronische behandeling van diverse aandoeningen.

De grondstof voor de bereiding van plasmaproducten is humaan plasma. Dit plasma is afkomstig van betaalde en onbetaalde donoren. Verreweg het meeste plasma wordt ingezameld in 833 plasma centra in de VS ². Op dit moment is in de wereld de voorziening van plasmaproducten voor 70% afhankelijk van betaald Amerikaans plasma en is Europa voor 37% hiervan afhankelijk.

Nederland en Europa zouden zich moeten inzetten om zich strategisch onafhankelijk te maken ten aanzien van plasma en plasmaproducten, gezien de grote afhankelijkheid van Amerikaans plasma³. Daarbij komt de recente ervaring tijdens de COVID-19 crisis. Door de pandemie kan er minder plasma ingezameld worden vanwege de vereiste beschermende maatregelen zoals ‘social distancing’ in de plasma-inzamelingscentra. Bovendien is het politieke beleid van de VS gericht op de bescherming van Amerikaanse belangen waarbij gedreigd is met de mogelijke activering van de “US Defense Act”.

Met de toename van de vraag naar producten neemt ook de vraag naar plasma toe en de bedrijven openen meer eigen plasma inzamelingscentra in de VS en in een aantal Europese landen (Duitsland, Oostenrijk, Tsjechië en Hongarije) waar betaling van plasmadonors is toegestaan. Door de lange pijplijn van productie, veiligheidsmaatregelen en vrijgave procedures is het effect op de beschikbaarheid van immunoglobulinen relatief traag.

Figure 2.3: Global IG Demand – Actual and Projected



Data from MRB (2015) Forecast of the Global Immunoglobulin Market (2014–2023).

² US-FDA information 2019. International Blood and Plasma News, June 2020:161.

³ Strengers PFW, Klein H. Transfusion 2016; 56;3133-3137.

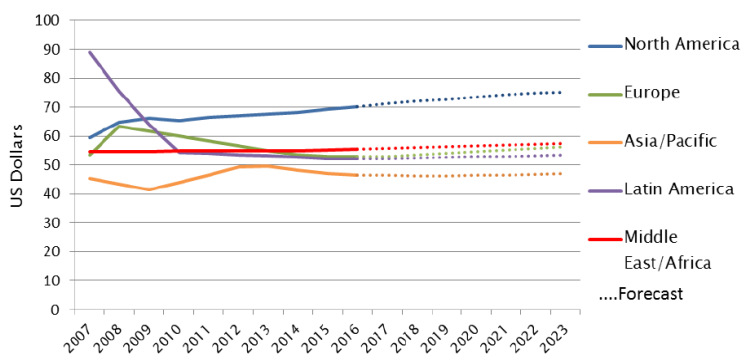
Al jaren neemt de vraag naar IVIG (en andere plasmaproducten) exponentieel toe. In de VS is het gebruik het grootst. De hoge consumptie per hoofd van de bevolking in de VS wordt veroorzaakt door de invloed van patiëntengroepen, de 'public awareness', de promotie en educatie aan artsen door de bedrijven, de open markt structuur en inkoop processen, en het vergoeden van 'off-label' indicaties. Daarnaast speelt op de wereldmarkt een aantal andere factoren een rol. Plasmaproducten worden toegepast bij een steeds groter aantal medische aandoeningen, mede omdat artsen meer ziekten diagnosticeren die succesvol behandeld kunnen worden met plasmaproducten. De invloed van internationale patiëntenorganisaties is groot en zij promoten het belang van plasmaproducten om de toegankelijkheid tot de behandeling met plasma geneesmiddelen te vergroten. 'Low/Medium Income Countries' ontwikkelen zich naar 'Medium/High Income Countries' en hebben meer financiële mogelijkheden om in de gezondheidszorg te investeren. Voor de commerciële bedrijven ontstaan hiermee meer markten.

De vraag naar IVIG is groot omdat het product twee werkingsmechanismen kent. Het product is geïndiceerd voor behandelingen waarbij de patiënt een aangeboren of verworven tekort aan afweerstoffen heeft met als gevolg levensbedreigende infecties. De preventieve behandeling met immuuglobuline producten die een hoge concentratie afweerstoffen bevatten kan hierbij levensreddend zijn. Een tweede werkingsmechanisme is het positieve effect van een hoge dosering op het immuunsysteem. Dit immuun-modulerend effect is van belang bij aandoeningen waarbij het immuun systeem zich richt op lichaamseigen cellen (auto-immuun ziekten) of aandoeningen waarbij een bepaald type ontsteking een rol speelt (inflammatoire ziekten) in het bijzonder bij immunologische, hematologische, neurologische en dermatologische aandoeningen.

Immunoglobuline producten kennen drie toedieningsvormen: intramusculair, intraveneus en subcutaan. De intraveneuze toediening verdient de voorkeur boven de intramusculaire toediening bij indicaties waarbij een hoge dosis moet worden toegediend. Een aantal jaren geleden is de subcutane toediening geïntroduceerd met als doel een meer patiëntvriendelijke (thuis)-behandeling. Bij de hoge doseringen is deze toediening echter pijnlijk maar met het combinatiepreparaat immunoglobuline-hyaluronidase is deze toedieningsvorm verder geoptimaliseerd. Om de genodigde Immunoglobuline bloedspiegels te bereiken geeft de 'US-Food and Drug Administration' hierbij het advies om bij het overzetten van de intraveneuze naar subcutane toediening de dosis te berekenen m.b.v. de conversie factor van 1,4. Door dit advies is het gebruik van immunoglobulinen bij hoge doseringen met 40% gestegen.

De toegenomen vraag in de wereld naar immunoglobuline producten en de hogere prijs die hiervoor worden betaald in de VS⁴, heeft de afgelopen jaren wereldwijd en ook in Europa tot tekorten geleid.

Figure 3.5: Global IG Market (Average Sales Price Per Gram)



Data from: MRB (2015) Forecast of the Global Immunoglobulin Market (2014-2023)

De bovenstaande grafiek geeft de trend in de prijsontwikkeling van immunoglobulinen per gram weer, zoals voorspeld in 2015. In 2020 zijn de prijsniveaus veel hoger in het bijzonder in de VS waar de prijs varieert van \$80-100 per gram.

Als antwoord op de (dreigende) tekorten van immunoglobuline producten zijn in een aantal landen strategieën ontwikkeld om het gebruik van immunoglobulines binnen hun zorgsysteem te controleren. Voor immunoglobulinen kent Australië 52 indicaties verdeeld over 4 niveaus: gevestigd gebruik (14); nieuw

⁴ Canadian Health Service. Protecting access to immune globulins for Canadians 2018

therapeutisch gebruik (17), uitzonderlijk gebruik (21) en niet toegelaten gebruik. De drie eerste niveaus worden vergoed. In Canada bestaat consensus voor 13 indicaties (6 geregistreerd en 7 off-label indicaties). Engeland kent 72 indicaties die verdeeld zijn over 4 kleurencategorieën (rood: altijd toegestaan (12); blauw: toegestaan maar ook andere behandelopties beschikbaar (18); grijs: alleen toegestaan bij schaarste (27); zwart: gebruik niet toegestaan (15)). In Frankrijk worden 12 indicaties vergoed en 18 indicaties in uitzonderlijke omstandigheden en wanneer geen therapeutisch alternatief beschikbaar is. 27 indicaties worden niet aanvaardbaar geacht. België accepteert 8 indicaties voor vergoeding ⁵.

Naar verwachting zullen er ook tekorten gaan ontstaan voor albumineproducten omdat in China de vraag hiernaar toeneemt vanwege de hoge prevalentie van leveraandoeningen die met albumine worden behandeld.

België

Aan het einde van 2018 kreeg België te maken met voorraadtekorten van immunoglobulinen. Dit werd veroorzaakt door een uitbreiding van de vraag terwijl het aanbod aan plasma beperkt werd door het aantal bloeddonoren van het Belgische Rode Kruis. Tussen 2007 en 2016 nam het jaarlijks gebruik aan immunoglobulines toe van 40.000 naar 90.000 units en de publieke uitgaven van ongeveer €40 mln. naar €80 mln. De voorraadtekorten zorgden voor een risico op nieuwe schaarste bij de 'commerciële' bevoorrading en zette druk op de prijzen. Het eerste rapport over de zelfvoorziening van plasmageneesmiddelen in België van KCE (KCE-rapport 120) (2009) had al gewezen op de kwetsbaarheid van de voorziening op middellange termijn. In de aanbevelingen werd gepleit voor een grondiger risicoanalyse en transparantere communicatie over de financiële stromen en de verkochte en gekochte hoeveelheden plasma en plasmaderivaten^{5, 6}. Als reactie op het risico zijn op het gebied van aanbod en vraag maatregelen genomen. Het Belgische Rode kruis heeft de plasma inzameling verhoogd en de indicaties voor immunoglobulinen gekoppeld aan de terugbetaling zijn opnieuw beoordeeld.

Daarnaast kreeg België in een eerder stadium te maken met problemen met de uitvoering van een contract over albumine levering omdat de producent (Baxter) aangaf niet meer aan het contract te kunnen voldoen, omdat het bedrijf de voorkeur gaf aan levering aan een ander land (China). Door terug te vallen op levering van de lokale producent (CAF-DCF) werd het risico op ernstige leveringstekorten voorkomen.

Cyprus

In Cyprus worden geen immunoglobulinen geleverd omdat de overheid strakke prijspolitiek voert en de bedrijven niet bereid zijn om te leveren. Voor de patiënten met algemeen erkende indicaties zijn geen producten beschikbaar ⁷. Voor de patiënten betekent dit dat zij voor hun producten naar Griekenland of Turkije moeten reizen, of dat zij niet behandeld worden met plasmageneesmiddelen maar met antibiotica of plasma voor transfusie of cryoprecipitaat afhankelijk van hun aandoening.

Denemarken

In Denemarken is AMGROS (een overheidsinstelling) verantwoordelijk voor de aanbesteding van plasma en de inkoop van plasmageneesmiddelen. Het plasma wordt ingezameld in ziekenhuisbloedbanken. Het plasma wordt aanbesteed en AMGROS had hierbij als doelstelling om Denemarken zelfvoorzienend te maken met als uitgangspunt dat Deens plasma moest worden gebruikt voor plasmageneesmiddelen voor Deense patiënten. Dit streven werd door commerciële producenten aangevochten en in 2017 bepaalde het Europese Hof op basis van het vrije verkeer van goederen in Europa dat het tegen de regelgeving ingaat om te eisen dat plasmaproducten op basis van het eigen plasma naar het eigen land moeten terugkeren. AMGROS beëindigde daarop het afgesloten contract met CSL Behring. In samenwerking met de Deense regio's, de Ministeries van Gezondheid en Justitie en de juridisch adviseur van de Deense regering werd het inkoopproces aangepast om te voldoen aan de Europese eisen. Per 1 juli 2020 is een proces in gang om de voorziening van de

⁵ Bourgeois J et al. Polyvalente immunoglobulines – deel 1: een rapid review – Sythese. Health Technology Assessment. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg 2019. KCE Reports 327As. D/2019/10.273/80.

⁶ Leonard C, et al. Hoe zelfvoorziening in stabiele plasmaderivaten voor België verzekeren? Health Service Research. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg 2009. KCE Report 120B. D/2009/10.273/58.

⁷ Jose Drabwell, Current challenges for patient access. PPTA IPPC, Amsterdam, 2019, March 19-20.

plasmaproducten in Denemarken te continueren en met CSL Behring is een contract afgesloten voor het leveren van plasmaproducten op basis van voornamelijk Deens plasma. Vanwege de grote vraag naar producten en de schaarse plasma toevoer, moet CSL Behring gebruik maken van extra plasma vanuit andere landen.⁸ Van CSL Behring koopt AMGROS de plasmageneesmiddelen in voor het gehele land, beheert de voorraad en distribueert de producten.

Finland

Finland kent geen tekorten aan geneesmiddelen door de “Mandatory Storage Obligation” (Wet inzake verplichte voorraad), die dateert uit de periode van de Tweede Wereldoorlog. De Wet beschermt de beschikbaarheid van geneesmiddelen onder omstandigheden met een risico op een tekort door een serieuze crisis, beperkte leveringen of een equivalente reden. Deze Wet bepaalt dat farmaceutische bedrijven, importeurs, gezondheidszorginstellingen en het National Institute for Health and Welfare voor een bepaalde periode een minimale voorraad van geneesmiddelen moet aanhouden op basis van de gemiddelde verkoop in het voorafgaande jaar. Onder de Wet vallen 1392 geneesmiddelen. Voor IVIG is de minimale voorraadperiode 6 maanden en voor albumine 10 maanden. Bij voldane verplichtingen kunnen de bedrijven compensatie vragen voor de opslag. De National Emergency Supply Agency en de Finnish Medicines Agency – FIMEA - controleert de bedrijven voor wie, vanwege de boetes, de voorraden soms belangrijker zijn dan de verkopen.⁹ Voor een aantal producenten is deze Wet de reden waardoor zij hun producten niet op de Finse markt brengen. Baxter (nu Takeda) beëindigde haar distributie van IVIG vanwege deze wet in combinatie met de prijs van het product.

Met zelfvoorziening als doel werd het Finse plasma afkomstig van de bloedtransfusiedienst van het Finse Rode Kruis (FRC-BTC) na de sluiting van de fractioneerinrichting van het FRC-BTC door Sanquin Plasma Products gefractioneerd waarna de plasmaproducten naar Finland teruggingen. Tien jaar geleden besloot FRC-BTC deze afspraak te beëindigen en tot aanbesteding van plasma (tendering) over te gaan. Octapharma won de tender en meende hiermee ook de markt van plasmageneesmiddelen over te nemen. Voor de ziekenhuizen bestaat geen relatie tussen levering van Fins plasma en de plasmageneesmiddelen. Zij voelden zich niet verplicht om producten van Octapharma aan te kopen. Vanwege de goede ervaringen bleef een aantal ziekenhuizen de Sanquin producten afnemen. Sanquin zorgde ervoor dat zij voldeed aan de “Mandatory Storage Obligation”. Octapharma beëindigde daarop het contract met het FRC-BTC. Bij de recentste aanbesteding heeft Takeda het Finse plasma contract gewonnen en distribueert de producten hieruit op de open markt. Het systeem van zelfvoorziening is losgelaten en in Finland geregistreerde producten worden door ziekenhuisinkoopcombinaties aangekocht op de wereldmarkt, mits voldaan wordt aan de “Mandatory Storage Obligation”.

Frankrijk

In het Franse model wordt prioriteit gegeven aan producten bereid uit plasma van vrijwillige, niet-betaalde donors. Dit betekent dat een beperkt aantal fabrikanten in staat is om de producten in Frankrijk te registreren of via Official Medicines Control Laboratory (OMCL)-release beschikbaar te stellen voor Frankrijk. In geval van tekorten veroorzaakt door toenemende groei of kwaliteitsproblemen van LFB, krijgen andere fabrikanten tijdelijk toestemming om product te leveren. Frankrijk is niet zelfvoorzienend in de voorziening van plasma voor immunoglobulinen productie. In 2017 was een tekort aan Frans plasma van 1.826.000 liter. In hetzelfde jaar werden bij LFB kwaliteits- en regelgevende problemen geconstateerd resulterend in problemen met de levering van plasmageneesmiddelen. In 2018 waren de tekorten aan immunoglobulinen zo groot dat patiënten over moesten naar andere producten van andere producenten, hun behandeling moesten veranderen naar subcutane producten, de behandeling moesten uitstellen of zelfs stoppen gedurende de zomer. Door het Ministerie van Gezondheid werd advies ingewonnen bij de patiëntenvereniging en de behandelende artsen over de plasma keten die als niet efficiënt werd beschouwd. De lijst van indicaties voor het gebruik van immunoglobulinen werd herzien. Een pilot studie werd gestart om de patiënten en hun behoefte aan immunoglobulinen beter in kaart te brengen. Ook werd een advies geformuleerd over de prioriteitstelling van indicaties, en de ethische zienswijzen ten aanzien van donors en patiënten.¹⁰

Hongarije

⁸ <https://amgros.dk/en/knowledge-and-analyses/articles/new-plasma-tendering-procedure-complies-with-the-new-eu-regulations/>

⁹ https://www.fimea.fi/web/en/supervision/mandatory_reserve_supplies

¹⁰ Marine Pergent, Availability of life-saving therapies: patient's perspectives on area of improvement: the case of France. IPOPI 12th PID Forum EU Parliament. 2018 November 27.

In Hongarije bestaan sinds een aantal jaren problemen met de voorziening van immunoglobulinen. Volgens een presentatie van de Past-President van IPOPI – International Patient Organisation of Patients with Immunodeficiency – was in 2018 een bedrijf niet meer in staat om aan de leveringsverplichtingen te voldoen. Specifieke informatie werd niet geleverd. Als gevolg daarvan kregen de patiënten een immunoglobuline product dat niet geautoriseerd was door de EMA. Deze poging van de overheid om toch een immunoglobuline product beschikbaar te hebben werd door de bloedtransfusie organisatie, de artsen en patiënten als een onverantwoord risico t.a.v. patiënten veiligheid beschouwd.¹¹

Noorwegen

In 2012 werd in Noorwegen gewaarschuwd over een dreigende crisis in de bloed en plasma voorziening omdat het land niet meer zelfvoorzienend was in plasmaproducten. In het tekort werd voorzien door plasmaproducten van betaalde donors wat de altruïstische Noorse benadering van de bloedvoorziening ondermijnde en, belangrijker, de gehele altruïstische Noordse bloed voorziening. Nadruk werd gelegd op een herstel van vraag en aanbod van plasmaproducten omdat door de discrepantie hiertussen het systeem niet kon worden gehandhaafd.¹² In het huidige systeem wordt het plasma dat is ingezameld in ziekenhuisbloedbanken aanbesteed (tender) en mag de fabrikant die de tender wint de producten afzetten in een open markt. In Noorwegen geregistreerde plasmageneesmiddelen worden aangekocht bij dezelfde fabrikant die de tender heeft gewonnen en albumine en IVIG maken onderdeel uit van de producten die aanbesteed (tender) worden voor het hele land.

Portugal

In Portugal is er maar één IVIG product op de markt waarschijnlijk omdat deze markt niet interessant is voor de bedrijven als gevolg van lage prijsstelling.¹¹ Een beperkte hoeveelheid plasma wordt ingezameld en door Grifols verwerkt tot eindproduct en terug geleverd. Tekorten zijn gemeld maar niet gespecificeerd mede omdat informatie over de vraag naar plasmageneesmiddelen ontbreekt.

Roemenië

Vanaf begin 2017 werden door de plasmageneesmiddelenproducenten geen immunoglobulinen meer geleverd aan Roemenië. Dit tekort ontstond omdat alle producenten zich tegelijkertijd van de markt terugtrokken na de introductie van een terugvorderingsbelasting voor farmaceutische bedrijven. Het gevolg was dat patiënten met een immuundeficiëntie geen immunoglobuline kregen met het risico op levensbedreigende infecties. Patiënten gingen preventief niet naar het werk en naar school om minder vatbaar te zijn voor infecties. De artsen zetten de behandeling voort met antibiotica. Tenminste één immuundeficiëntie patiënt overleed eind 2018.

Gezien de omvang van het plotselinge tekort op nationaal niveau activeerde de Roemeense overheid het Uniemechanisme voor Civiele Bescherming in de EU om informatie te krijgen over mogelijke leveranciers van 150 kg menselijke immuoglobuline. Oostenrijk vond een leverancier voor 50 kg en bracht deze in contact met de Roemeense volksgezondheidsautoriteiten met het oog op levering. Logistieke hulp werd verkregen van het Oostenrijkse Rode Kruis. Roemenië betaalde alle kosten van de operatie, inclusief het vervoer. Voor de resterende 100 kg kwam Roemenië in contact met een leverancier uit de VS, dankzij het Euro-Atlantisch Coördinatiecentrum voor hulp bij rampen (EADRCC) van de NAVO.¹³

Later werd een uitzondering van de terugvorderingsbelasting toegekend aan plasmaproducten voor twee jaar en werden nieuwe afspraken gemaakt voor leveringen, echter alleen voor een beperkt aantal jaren. De hernieuwde levering is geleidelijk begonnen.

Verenigd Koninkrijk

2018 was een jaar van leveringsinstabiliteit in de voorziening van immunoglobulinen. De oorzaak was het besluit van de NHS in 2017 om de kosten van de inkoop van IVIG te verlagen met 10% en alleen de goedkoopste producten toe te laten. Tenminste 800 patiënten moesten overgaan naar andere producten dan ze gewend waren. Tegelijkertijd nam het aantal gediagnostiseerde patiënten toe met meer dan 10% maar

¹¹ Jose Drabwell, Current challenges for patient access. PPTA IPPC, Amsterdam, 2019, March 19-20.

¹² Heier et al. Is Norway heading for a blood supply crisis? Tidssk.Nor. Legefore. 2012; 132:2508

¹³ IPOPI website 27 maart 2018; Raad Europese Unie, 25 mei 2018, Verslag van het Bulgaarse voorzitterschap over de belangrijkste resultaten op EU-niveau op het gebied van civiele bescherming; EADRCC Situation Report #2, Lack of human immunoglobulin in Romania, March 27, 2018

nieuwe patiënten moesten wachten voordat met de therapie kon worden begonnen. De impact van de kostenbeheersing op de markt was groot. Er ontstond een vermindering van toegelaten producten want bedrijven zoals Shire (nu Takeda) haalden hun producten van de markt en verplaatsten de levering naar andere landen. De overige bedrijven leverden onvoldoende producten. Ook werden IVIG product teruggetrokken door technische en regelgevende oorzaken.¹⁴

Verenigde Staten

In de VS zijn alleen plasmageneesmiddelen geregistreerd die geproduceerd zijn uit Amerikaans plasma. Productie mag buiten de VS plaats vinden maar de fabrieken moeten door de FDA zijn geïnspecteerd en goedgekeurd. Op 12 augustus 2019 informeerde de FDA over tekorten aan immunoglobulinen in de VS. Het FDA monitoring system bevestigde dat ondanks een toegenomen aanbod aan immunoglobulinen over de afgelopen jaren de vraag ook was toegenomen en er een continue tekort aan intraveneus en subcutaan immuunglobulinen bestond. Dit tekort zou effect kunnen hebben op de behandeling van patiënten. Volgens de FDA zouden door de toegenomen vraag een onevenwichtige distributie en logistiek van contractuele verplichtingen kunnen ontstaan. Vertragingen in productie en andere factoren zouden deze situatie kunnen verergeren.¹⁵ Als reactie hebben neurologen opgeroepen om immunoglobuline minder te gebruiken en andere therapieën te overwegen¹⁶. Ook andere maatregelen zijn genomen. De FDA publiceerde op 3 april 2020 vier 'guidance' documenten met als doel om de beschikbaarheid van bloed componenten en plasma voor plasmageneesmiddelen te vergroten.¹⁷ De dramatische vermindering van de inzameling vanwege de corona crisis speelde hierbij een belangrijke rol. Zo werd een aantal donor exclusie criteria die betrekking hadden op het risico op overdracht van HIV, de ziekte van Creutzfeldt-Jakob, de variant ziekte van Creutzfeldt-Jakob en malaria verlicht. Op 24 juli 2020 heeft President Trump in White House Executive Orders aangekondigd dat hij een geneesmiddelen import programma voor begunstigde naties voorstaat door geneesmiddelen met een lagere prijs toe te staan in de VS.¹⁸ Interessant hierbij is dat de commerciële plasma industrie (PPTA) dit als een risico voor de patiënten ziet, zelfs als de producten uit Canada zouden komen.¹⁹ Door de plasma-inzamelingscentra zijn extra stimuleringsactiviteiten gestart om donors aan te trekken met onder andere betalingen oplopend tot aan 100 USD voor een donatie van COVID19-convalescent plasma.

3. Als de productiecapaciteit van Sanquin Plasma Producten (SPP) per direct zou wegvallen (bijv. door een verwoestende brand), zouden er dan tekorten aan cruciale geneesmiddelen ontstaan?

In Nederland zal per direct een groot tekort aan essentiële plasmaproducten ontstaan, vooral aan albumine (marktaandeel SPP: 75%), intraveneus immunoglobuline (marktaandeel SPP: 65 %), intraveneus / subcutaan immunoglobuline gecombineerd (marktaandeel SPP: 50-55%), protrombine complex concentraat (marktaandeel SPP: 70%) en therapeutisch plasma (marktaandeel SPP: 98%). De productie van het laatste product vindt niet plaats bij SPP, maar door Octapharma. SPP levert het benodigde plasma en is verantwoordelijk voor distributie in Nederland.

Het opnieuw starten van de eigen productie van SPP zal afhangen van de omvang van de schade, de snelheid van herbouw, de installatie van equipment met de bijbehorende kwalificatie, de validatie en goedkeuring door de inspecties en het opstarten van de productie. Daarbij zal de beperkte beschikbaarheid van plasma een rol spelen. Tevens moet worden bedacht dat de reguliere doorlooptijd van de bereiding van plasma tot eindproduct ongeveer 6 – 12 maanden bedraagt.

¹⁴ Jose Drabwell, Current challenges for patient access. PPTA IPPC, Amsterdam, 2019, March 19-20.

¹⁵ <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/information-about-immune-globulin-human-product-shortage>

¹⁶ https://journals.lww.com/neurotodayonline/Fulltext/2019/10170/Nationwide_the_Shortage_of_Immunoglobulin_Is.11.aspx

¹⁷ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-provides-updated-guidance-address-urgent-need-blood-during-pandemic>

¹⁸ <https://www.whitehouse.gov/presidential-actions/executive-order-increasing-drug-importation-lower-prices-american-patients/>

¹⁹ <https://www.pptaglobal.org/media-and-information/ppta-statements/1079-ppta-responds-to-july-24-white-house-executive-orders>

4. Kan in zo'n geval de voorziening opgevangen worden door de overige partijen in de markt? Bijvoorbeeld opschalen door andere producenten dan wel door hogere prijzen te betalen voor bestaande voorraden bij de bestaande fabrikanten op de Nederlandse markt?

De directe opvang van het tekort zal afhangen van de beschikbaarheid en het beschikbaar willen stellen van de gevraagde producten door andere producenten. Ook moeten deze producten in Nederland geregistreerd zijn. Waarschijnlijk zal deze opvang na verloop van tijd gebeuren door de commerciële producenten, maar de tijdsspanne waarin, de mate waarop en wanneer kan niet met zekerheid worden voorspeld. Ieder bedrijf alloceert elk jaar haar producten naar verschillende markten waarbij rekening wordt gehouden met factoren zoals prijs, te verwachten omzet, de mogelijkheden voor voorraadbeheer en lokale markt omstandigheden. Het alloceren van plasmaproducten naar andere markten is daarmee zeer beperkt mogelijk. Ook zullen in een noodsituatie voor de vervangende producten hogere prijzen worden gevraagd of andere compenserende maatregelen. Er kan dan ook niet met zekerheid worden voorzien tegen welke prijs de producten geleverd zullen worden.

Het opschalen door andere producenten zou theoretisch mogelijk moeten zijn mits er extra plasma en productiecapaciteit, die op dat moment niet benut is, beschikbaar zou zijn. Europees plasma van vrijwillige, niet-betaalde donoren en ook Europees plasma van betaalde donoren is niet beschikbaar. Amerikaans plasma van betaalde donoren is beschikbaar voor een prijs die aanzienlijk hoger is dan de huidige Europese plasma prijs. In maart 2020 was de gemiddelde prijs van volledig getest plasmaferese (source) plasma \$170-185 per liter voor Amerikaans plasma en in Europa € 115-132 per liter. De verwachting is dat de prijzen zullen stijgen ten gevolge van de corona crisis. Ook bij het eventueel opschalen geldt een doorlooptijd van 6 – 12 maanden.

Als het deel van de voorziening voor Nederland uit de bestaande voorraad van fabrikanten dient te komen en Nederland dan het product zal moeten kopen voor een prijs die boven de marktprijs ligt, gaat het deel dat naar Nederland komt niet naar andere afnemers in de wereld waarvoor het oorspronkelijk bedoeld was.

Het feit dat SPP een groot deel van de Nederlandse markt bedient heeft niet alleen geleid tot een hoge mate van leveringszekerheid en een grote bijdrage aan de zelfvoorziening maar ook tot prijsstabiliteit. Als levering van plasmageneesmiddelen geheel wordt overgelaten aan de oligopolie van de grote commerciële producenten, zal Nederland op de wereldmarkt moeten inkopen en zal de prijs op de wereldmarkt daarbij leidend zijn. Het is de verwachting dat de producenten vooral aan die landen willen leveren, c.q. voorrang geven, waar de hoogste prijs voor de plasmaproducten bedongen kan worden. Op momenten van schaarste - in deze markt structureel maar zeker in een crisis - of bij productiebeperkingen ten gevolge van uitval van productiemiddelen of "kartel gedrag" (men denke aan de Roemeense immunoglobuline crisis), kunnen de prijzen hoog en/of volatiel worden of kunnen er problemen optreden met de leveringszekerheid.

5. Welke tekorten zouden in scenario (3) ontstaan en met welke gevolgen (voor patiënten en uitgaven in de zorg)?

Zoals genoemd onder 3. zal in Nederland per direct een groot tekort aan albumine, IVIG, en protrombine complex concentraat ontstaan. Dit geldt ook voor de andere stollingsproducten die SPP levert zoals Aafact, hyper immunoglobulinen zoals RhD-, hepatitis B, varicella zoster- en tetanus- immunoglobulinen. Voor patiënten heeft dit grote gevolgen omdat alternatieve producten niet snel en in voldoende mate beschikbaar zijn. Vanwege de schaarste aan plasmageneesmiddelen op de wereldmarkt zal het niet eenvoudig zijn om bij gelijkblijvende uitgaven in de zorg alternatieven beschikbaar te krijgen. Op basis van het vrije markt principe zullen hogere prijzen voor de producten moeten worden betaald en zullen eisen worden gesteld aan de toegang tot de Nederlandse markt door middel van bijvoorbeeld langlopende contracten en minimale afnames.

Daarbij zal analoog aan de huidige situatie tijdens de corona crisis in het publieke debat de vraag worden gesteld waarom de overheid zich niet beschermend heeft opgesteld om voor zeldzame en complexe aandoeningen de voorziening van plasmageneesmiddelen te garanderen.

6. Kan bij het acuut wegvallen van SPP de aanwezigheid van andere partijen op de markt de voorziening in Nederland herstellen? Zo niet, welke maatregelen zijn nodig zodat andere partijen kunnen bijdragen aan een adequate voorziening in Nederland? Hoeveel tijd is hier minimaal voor nodig?

In de Inleiding op vraag 2 en met de antwoorden op vraag 4 en vraag 5 is een eerste toelichting gegeven. Er is ook een aantal andere maatregelen denkbaar.

a. De Nederlandse overheid zou, op Europees niveau samen met de Europese Commissie, kunnen inzetten op strategische onafhankelijkheid van plasma door de plasma-inzameling door middel van plasmaferese te vergroten en hiermee de afhankelijk van het Amerikaanse plasma te verkleinen. De Europese Commissie heeft mij informatie gevraagd over het opzetten van plasma-inzamelingscentra, de hoeveelheid in te zamelen plasma in relatie tot de verwachte vraag naar immunoglobulinen, aantal centra, volume per centrum en aanloop/continueringskosten. Op 31 juli 2020 heeft de Europese Commissie gemeld dat een 'Financing Decision' is aangenomen en op 31 juli 2020 zijn uitnodigingen uitgegaan naar bloedtransfusie organisaties die belangstelling hadden getoond in ESI financiering om de plasma inzamelingscapaciteit, voornamelijk voor COVID-19 positief reconvalescent plasma, te verhogen.²⁰ De aangenomen 'Decision' beperkt zich tot publieke bloedtransfusie organisaties en NGOs. Met andere woorden, de Europese Commissie probeert actief een bijdrage te leveren aan strategische onafhankelijkheid van plasma inzameling in Europa.

b. De overheid zou het Finse 'Mandatory Storage Obligation' systeem kunnen invoeren afhankelijk van product en impact op de behandeling inclusief voor albumine en voor immunoglobuline producten een verplichte voorraad van X maanden van de jaarlijkse sales. Zoals eerder vermeld zal deze aanpak waarschijnlijk een aantal producenten afschrikken om hun product op de markt te brengen vanwege de extra kosten.

c. Op dit moment bestaat er in Nederland voor immunoglobuline een gemiddeld gebruik per capita. Wanneer dit gebruik zich zou ontwikkelen tot over-gebruik, dan zou de overheid in samenspraak met neurologische, hematologische, immunologische en dermatologische wetenschappelijke verenigingen regels kunnen opstellen voor de indicaties van immunoglobuline producten in relatie tot het toekennen van de vergoeding, zoals dat in een aantal landen reeds in gebruik is.

d. Evenals de bloedvoorziening zou de plasmageneesmiddelenvoorziening buiten de vrije markt geplaatst kunnen worden en daarmee een taak die door de overheid wordt gecontroleerd. Uit ervaring (toename door de tekorten aan plasmageneesmiddelen en tekorten aan plasma) kent de vrije markt van plasmageneesmiddelen zodanig grote risico's dat een garantie op de voorziening niet meer is te geven. Dit zou betekenen dat de verkoop van plasmageneesmiddelen in Nederland niet meer aan de markt wordt overgelaten, maar als een wettelijke taak van Sanquin gedefinieerd wordt onder de Wet inzake Bloedvoorziening (Wibv). Sanquin wordt daarbij verantwoordelijk voor de levering van plasmageneesmiddelen aan Nederlandse ziekenhuizen en apotheken, op basis van tarieven die door VWS worden vastgesteld. Hiermee ontstaat een situatie waarbij de overheid verantwoordelijkheid neemt, via de Wibv, om de beschikbaarheid van plasmageneesmiddelen voor Nederlandse patiënten te garanderen. Op de middellange termijn ontstaat daarbij het perspectief van substantieel hogere mate van zelfvoorziening met eigen plasma en productiefaciliteiten. Dit model zou dan vergelijkbaar zijn met het Australische en Canadese model waar deze aanpak de praktijk is

7. In hoeverre is een verschil in leveringszekerheid te onderbouwen (bijv. met onafhankelijke studies en door VWS verifieerbare voorvallen met tekorten) tussen:

- a. landen die zelf plasma inzamelen en dit laten verwerken in een eigen productiefaciliteit (zoals Nederland nu);**
- b. landen die zelf plasma inzamelen en vervolgens tenderen onder voorwaarde dat de geneesmiddelen eerst op de eigen markt worden aangeboden**

In het algemeen zijn er voor geneesmiddelen waaraan in de wereld tekorten zijn, geen garanties te geven ten aanzien van leveringszekerheid. Ondank het feit dat publieke aanbesteding in theorie het mechanisme is voor leveringszekerheid en competitieve prijzen, kent het aanbesteden van plasma om te verwerken tot eindproducten door een of meerdere partijen risico's. Het is erg afhankelijk van de voorwaarden en of er meerdere partijen hierbij betrokken zijn. In geval van één partij zijn er veelal beschikbaarheidsproblemen aan

²⁰ https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_20_1435

begin en eind van contract. Ook de omzetting van de behandeling naar nieuwe producten geeft in de praktijk problemen en zorgbelasting. Operationele problemen kunnen zorgen voor tekorten, maar ook artsen hebben minder keuze in het voorschrijven als slechts een of enkele partijen hun producten aanbieden. Uitersten van het systeem, zoals het alleen afhankelijk zijn van commerciële aanbieders tot het verwerken van het totale volume Nederlands plasma zullen dergelijke risico's met zich mee te brengen.

a. landen die zelf plasma inzamelen en dit laten verwerken in een eigen productiefaciliteit (zoals Nederland nu).

In Nederland wordt de prijs van plasma wordt door minister vastgesteld. SPP koopt het plasma van Sanquin Bloedbank en biedt plasmageneesmiddelen aan Nederlandse gezondheidszorg aan. Er bestaan geen volume-, en prijsgaranties. De markt voor plasmageneesmiddelen is een open markt. Afhankelijk van de voorwaarden zijn er een of meerdere partijen hierbij betrokken zijn. In feite kiest Nederland voor maximale voorschrijfvrijheid en behandelingsmogelijkheden voor arts en patiënt en leveringszekerheid.

Er bestaat in Europa geen systeem van zelf plasma inzamelen en dit laten verwerken in een eigen productiefaciliteit dat vergelijkbaar is met Nederland.

In Italië hebben de regio's autonomie en wordt het plasma per bloedinzameling regio aanbesteed op voorwaarde dat de plasmaproducten naar die regio teruggaan. De regionale overheid is verantwoordelijk voor de gehele inkoop van plasmageneesmiddelen die in hun regio nodig is en koopt dus de producten rechtstreeks in en beheert zijn eigen voorraad. Zij leveren daarvoor op basis van contract manufacturing het ingezamelde plasma aan een plasmageneesmiddelenproducent die moet concurreren met andere producenten op de prijs die nodig is om plasma om te zetten in de diverse eindproducten. Tot 2014 werd het plasma van alle Italiaanse regio's alleen bij de Italiaanse fabrikant (Kedrion) verwerkt tot plasmageneesmiddelen. In 2017 hebben drie groepen van regio's (NAIP, RIPP en PLANET) besloten hun plasma aan te besteden (tender) waardoor sindsdien vier fabrikanten (Kedrion, CSL Behring, Baxter/Baxalta nu Takeda en Grifols) het beschikbare plasma fractioneren en de plasmageneesmiddelen daaruit retourneren naar die regio's. Plasmageneesmiddelen waaraan een tekort is in een regio worden nationaal geregistreerd, zodat in geval van nood uitwisseling tussen regio's kan plaatsvinden.²¹

In Frankrijk wordt het plasma ingezameld door de nationale bloedtransfusie organisatie (EFS) en aan één fabrikant (LFB) aangeboden. LFB biedt de plasmaproducten aan Franse gezondheidszorg aan. De markt voor plasmageneesmiddelen is beschermd en alleen in geval van tekorten mogen buitenlandse firma's producten registreren.

b. landen die zelf plasma inzamelen en vervolgens tenderen onder voorwaarde dat de geneesmiddelen eerst op de eigen markt worden aangeboden

- In **België** vindt aanbesteding (tender) van plasma plaats waarbij de producent moet garanderen dat de belangrijkste producten zo goedkoop mogelijk terugkomen op de Belgische markt op basis van vooraf gedefinieerde gegarandeerde marktaandelen (albumine voor 100% en IVIG voor 50%). Hierdoor is er enige mate van keuzevrijheid bij het voorschrijven. Voor de overige producten is de markt open. De overheid koopt de plasmaproducten in. De ervaring met dit model is dat één speler de markt domineert en dat dit tot ernstige leveringsproblemen heeft geleid (albumine).

- In **Denemarken** wordt het plasma (57% recovered plasma) ingezameld door ziekenhuisbloedbanken en aanbesteed bij een producent. De overheid koopt van deze producent producten in en beheert voorraad.

- In **Finland** vindt aanbesteding van plasma plaats door het FRC_BTC zonder product daarvoor retour te vragen. De aanbesteding voor de producten is niet gelinkt aan het Finse plasma en is verdeeld over verschillende ziekenhuis inkoop regio's. De aanbieders moeten rekening houden met de eisen van het 'Mandatory Storage Obligation' systeem. De markt voor plasmageneesmiddelen is open markt.

²¹ De Angelis V, Breda A. Trends in Plasma Toll Fractionation for Self Sufficiency of Plasma-Derived Medicinal Products in Italy. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31700505/>

- In **Noorwegen** wordt het plasma (100% recovered plasma) ingezameld in ziekenhuisbloedbanken en door een overheidsinstituut verkocht aan een producent die de producten aanbiedt aan de open markt. Parallel hieraan vindt door hetzelfde instituut bij dezelfde producent een aanbesteding plaats voor albumine en IVIG voor het hele land.

- In **Zweden** vindt aanbesteding van plasma (80% recovered plasma) plaats zonder product daarvoor retour te vragen. De aanbesteding voor de plasmaproducten wordt gedaan door verschillende ziekenhuis inkoop regio's op de wereldmarkt en is niet gelinkt aan Zweedse plasma. De markt voor plasmageneesmiddelen is een open markt.

- In **Australië** vindt via de overheid (National Blood Authority) de aanbesteding plaats van plasma ingezameld door de nationale bloedtransfusie organisatie (ARCLifeBlood) bij CSL Behring waarna de plasmageneesmiddelen beschikbaar komen voor hele land. De National Blood Authority koopt deze producten in en beheert de voorraad. Eventuele tekort aan producten worden ook centraal ingekocht. De National Blood Authority beheert en controleert het gehele proces van plasma tot eindproducten.

- In **Canada** vindt de aanbesteding van plasma plaats ingezameld door de regionale bloedtransfusie organisaties (CBS en Hema Quebec) waarbij de plasmaproducten beschikbaar komen voor het hele land. Er zijn meerdere (aan de overheid gelieerde) partijen die dit verzorgen. Eventuele tekorten aan producten worden centraal ingekocht.

Ten slotte moet worden opgemerkt dat een systeem van zelf inzamelen en zelf produceren meer of ten minste dezelfde leveringszekerheid lijkt te bieden dan een systeem van inzamelen en vervolgens tenderen. De vrije markt van plasmageneesmiddelen heeft de grens bereikt. Er is in ieder geval op middellange termijn te weinig plasma beschikbaar terwijl de vraag naar plasmageneesmiddelen blijft groeien. Op basis van de toename van de vraag aan immunoglobulinen in Europa wordt in 2025 een tekort van 7,7 mln. liter Europees plasma verwacht. Op wereldniveau zal het inzamelen van plasma moeilijker en duurder worden. De nieuw centra worden kleiner en minder efficiënt en de productie kosten worden hoger inclusief de vergoeding voor de donor.

Voor een aantal landen, zoals België, Denemarken, Noorwegen, Australië en Canada is dit dan ook de reden om samen met of onder leiding van de overheid blijvende oplossingen na te streven. Voor Nederland zou dit ook moeten gelden.