

KRANKENVERSICHERUNG

- > *Ökonomie der Digitalisierung*
- > *Homecare verbessern*
- > *Gentherapie kommt*
- > *Gaststandpunkt: Pflegedefizite*
- > *Nutzen von CPM-Schienen*

Ausgabe 10 | 2017

Sonderdruck des Beitrages

Mrosowsky, Schönermark: Gentherapie ante portas – Lösungsansätze für das Erstattungs-dilemma

Überreicht durch



schönermark
kielhorn
collegen

www.welt-der-krankenversicherung.de

Der Herausgeberbeirat:

Bettina am Orde

Georg Baum

Jürgen Brennenstuhl

Dr. Rainer Daubenbüchel

Prof. Dr. Dr. Alexander P.F. Ehlers

Roland Engehausen

Ulf Fink

Birgit Fischer

Dr. Rainer Hess

Dr. Volker Leienbach

Claus Moldenhauer

Prof. Dr. Frank Ulrich Montgomery

Dr. Robert Paquet

Dr. Uwe K. Preusker

Dr. Mani Rafi

Prof. Dr. Herbert Rebscher

Joachim M. Schmitt

Prof. Dr. Eberhard Wille

Herausgegeben von Rolf Stuppardt



Thora Mrosowsky, M.Sc.
SKC Beratungsgesellschaft
mbH, Hannover



Prof. Dr. med. Matthias P. Schönermark
SKC Beratungsgesellschaft
mbH, Hannover

Gentherapie ante portas

– Lösungsansätze für das Erstattungs-dilemma

Gentherapien gelten weithin als aussichtsreiche aber noch ziemlich unausgereifte therapeutische Strategien zur Behandlung sehr seltener und anders nicht therapierbarer Erkrankungen. Die hohen Erwartungen wurden in frühen experimentellen Versuchen in den 70er Jahren enttäuscht. Und auch mit der Entschlüsselung des menschlichen Genoms Ende der Neunzigerjahre begann kein neues gentherapeutisches Zeitalter. Nachdem die erste in Europa zugelassene Gentherapie, Glybera®, nach enttäuschenden Ergebnissen wieder vom Markt genommen wurde, galt bei vielen Protagonisten des Gesundheitssystems der gentherapeutische Ansatz als fraglich und das Potenzial als sehr gering. Aktuelle und sehr beeindruckende Studiendaten lassen allerdings erwarten, dass schon in den kommenden Jahren mehrere, hochwirksame Gentherapien in den deutschen Markt eingeführt werden. Da das gentherapeutische Paradigma einer völlig anderen Logik folgt als herkömmliche Therapien und die Gentherapie ein Vielfaches von üblichen innovativen Arzneimitteln kostet, stehen die Kostenträger vor einer erheblichen Herausforderung, die mit traditionellen Instrumenten nicht beherrscht werden kann. Die Autoren erläutern die der Gentherapie inhärente Erstattungsproblematik und diskutieren mögliche Lösungsansätze für die Krankenversicherung.

Am 8. August 2017 meldet die Nachrichtenagentur Reuters: *The science of gene therapy is finally delivering on its potential, and drugmakers are now hoping to produce commercially viable medicines after tiny sales for the first*

two such treatments in Europe. (Die Wissenschaft der Gentherapie realisiert endlich ihr Potential und so hoffen nun die pharmazeutischen Unternehmen, kommerziell erfolgreiche Arzneimittel herstellen zu können, insbesondere nachdem die ersten beiden in Europa eingeführten Gentherapien nur winzige Umsätze erzielen konnten). Da weder die klinischen Daten noch das Geschäftsmodell der Gentherapie bislang überzeugen konnten, hat sich der Eindruck bei vielen Beobachtern der Szene etabliert, dass gentherapeutische Ansätze noch für viele Jahre eher experimenteller Na-

tur bleiben werden und deshalb in der Regelversorgung keine Rolle spielen. Die klinischen Daten auch aus späten Forschungsphasen, die immensen Investments in die Therapiekonzepte und in die Produktionsstätten, die von den Großen der pharmazeutischen Industrie getätigt werden, die Bewertungen von einschlägigen gentherapeutisch fokussierten Unternehmen durch die Financial Community sowie die prall gefüllten Pipelines der Hersteller lassen allerdings erwarten, dass wir unmittelbar vor einer Etablierung gentherapeutischer Ansätze stehen, die in vielen verschiedenen Fel-

den die therapeutischen Standards neu definieren werden. Damit einher geht ein Paradigmenwechsel des kurativen Ansatzes und der damit verbundenen Kostenlogik: weg von einer chronischen, oft lebenslangen Behandlung mit relativ klar kalkulierbaren und weitgehend konstanten Fixkosten hin zu einem extrem hohen Einmalaufwand, der im besten Falle zu einer lebenslangen Heilung ohne weitere Kosten führt. Die existierenden Krankenversicherungsalgorithmen, sowohl in der privaten wie auch in der gesetzlichen Krankenversicherung sind auf diese völlig andere Logik der Wertschöpfung nicht anwendbar, sodass neue aktuarielle und versicherungsmathematische Ansätze entwickelt und möglicherweise in Versorgungsverträgen fixiert werden müssen. Was aber macht Gentherapie so besonders?

Wirkmechanismen der Gentherapie

Die Gentherapie umfasst im Allgemeinen das Einbringen von genetischem Material (wie DNA oder RNA) in Körperzellen. Das Ziel der Gentherapie ist es, einen erblichen oder erworbenen Defekt der Erbinformation der Zelle zu korrigieren, und damit die Expression eines fehlenden Proteins wiederherzustellen oder die Normalisierung einer Genüber- oder unteraktivität zu bewirken. Die somatische Gentherapie greift, im Gegensatz zu dem Keimbahngentransfer, nur in differenzierte Körperzellen sowie deren Vorläuferzellen ein und nicht in die Keimzellen, sodass eine Vererbung verhindert wird. Die Behandlung der somatischen Gentherapie steht im Konsens mit dem deutschen Embryonenschutzgesetz, welches besagt, dass sich Therapieeffekte nur auf die behandelte Person beschränken und nicht an eventuelle Nachkommen weitergegeben werden. Die Gentherapie ermöglicht daher bestimmte Krankheiten nicht nur symptomatisch zu behandeln, stattdessen kann die Behandlung kausal auf dem molekularen Level erfolgen. Definiert ist ein Gentherapeutikum als biologisches Arzneimittel zur Anwendung im oder am Menschen, welches eine Nukleinsäure zur Regulierung, Reparatur, Ersetzung, Hinzufügung oder Entfernung enthält oder daraus besteht und dessen therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung unmittelbar damit im Zusammenhang steht. Je nach Art der Therapie kann die Wirkung temporär oder permanent sein, abhängig davon, ob

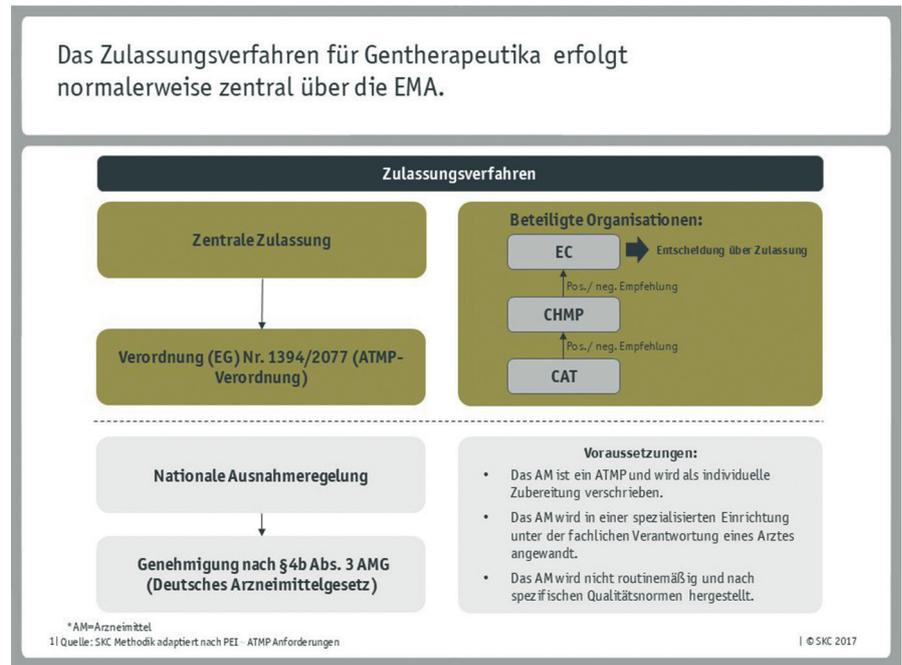


Abb. 1: Gesetzliche Grundlagen für die Zulassungsverfahren von Gentherapeutika

die Nukleinsäure in das Zellgenom dauerhaft integriert oder nur zeitlich begrenzt in den Zielzellen eingefügt wird. Bei einer dauerhaften Integration kann die Ursache einer Erkrankung behoben werden, dies ist besonders bei monogenetischen Erkrankungen erfolgsversprechend.

Die Gentherapeutika gehören neben somatischen Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeiteten Gewebepreparaten zur Gruppe der Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP). Diese werden entweder zentral auf europäischer Ebene zugelassen, sodass die Marktzulassung in allen Mitgliedsstaaten der EU gewährleistet wird (EG Nr. 1394/2007), oder per Ausnahmeregelung über eine nationale Genehmigung (§ 4 Abs. 3 AMG) länderspezifisch erfolgen kann. Das zentrale Zulassungsverfahren wird von der EMA koordiniert. Innerhalb des Verfahrens wird unter Einbeziehung des Fachausschusses CAT (Committee for Advanced Therapy Medicinal Products) das Nutzen-Risiko-Verhältnis geprüft. Das CAT ist dabei für den initialen Review zuständig und gibt seine Zulassungsempfehlung an den Ausschuss für Humanarzneimittel CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), welcher wiederum eine darauf basierende Empfehlung an die Europäische Kommission weiterleitet. Die Europäische Kommission entscheidet abschließend über die Erteilung der Zulassung. Voraussetzung

für ein nationales Genehmigungsverfahren ist hingegen, dass das ATMP als individuelle Zubereitung ärztlich verschrieben wird, das Arzneimittel in Deutschland nicht routinemäßig, jedoch nach spezifischen Qualitätsnormen hergestellt, und in spezialisierten Einrichtungen unter der fachlichen Verantwortung eines Arztes angewandt wird.

Unterschieden wird zwischen der in vivo, ex vivo oder in vitro Therapie. Während bei der in vivo Behandlung das genetische Material mittels eines sog. Vektors im Körper über das Blut oder direkt in die Zielzellen injiziert wird, werden bei der ex vivo Therapie die Zellen zunächst vorher entnommen und vermehrt und anschließend genetisch verändert wieder in den Organismus eingesetzt. Die Vektoren werden als Transportmittel für das genetische Material genutzt und können in virale (adenovirale, retrovirale oder Adeno-assoziierte Viren (AAV)) und nicht-virale Vektoren unterschieden werden. Ein weiteres, derzeit extrem „gehyptes“ Verfahren in der Gentherapie ist das sogenannte Gene Editing mittels CRISPR/CAS, bei dem die DNA gezielt verändert wird, sodass einzelne Gene „umgeschrieben“ werden können. Mithilfe einer sogenannten „Sonde“ wird bei diesem Verfahren gezielt eine bestimmte DNA-Abfolge gefunden und anschließend herausgeschnitten. Es ist jedoch auch möglich, genetisches Material einzufü-

gen oder auszutauschen. Das CRISPR/CAS-System wird derzeit in mehreren klinischen Studien im Bereich der Krebsforschung und Augenheilkunde weiter erforscht und ermöglicht, die Informationen gezielter in das Genom einzubauen.

Die Zielzellen einer Gentherapie können entweder Stammzellen oder Körperzellen sein, welche bestimmte Voraussetzungen erfüllen. Die Zellen sollten eine hohe Widerstandsfähigkeit und Langlebigkeit vorweisen, um die Vektorzuführung zu überstehen und ihre „neue“ Funktion, also die Produktion des jeweiligen Proteins, über einen langen Zeitraum hinweg ausführen zu können. Bei einer ex vivo Therapie müssen die Zellen zudem leicht entnehmbar und wieder einsetzbar sein. Insbesondere Knochenmarkstammzellen oder T-Zellen scheinen hierfür geeignet zu sein.

Chancen und Risiken

Gentherapien bieten die Chance, Krankheiten kausal zu behandeln oder sogar zu heilen. Dabei gibt es jedoch Risiken zu bedenken. Mögliche Komplikationen und die langfristige Wirksamkeit einer Gentherapie sind größtenteils nicht einschätzbar, da medizinische Daten bislang fehlen. Insbesondere bei einer einmalig injizierten, ursächlich behandelnden Gentherapie kann dies im weiteren Verlauf zu ernsthaften Komplikationen führen, da diese Art von Behandlung nicht abgebrochen oder rückgängig gemacht werden kann. Ein zufälliger Einbau des Vektors (ungerichtete Integration der DNA) in die Zellen kann das Zellwachstum oder die -funktion stören, was u. a. das Tumorrisiko erhöhen kann. Der spezifische Einbau der Vektoren in der Zielzelle ist insbesondere bei der in vivo Therapie eine Herausforderung. Die Wahl geeigneter und verbesserter Vektoren ist daher eines der Hauptforschungsfelder der Gentherapie. Die ex vivo Therapie reduziert das Risiko von ungewollten Nebenwirkungen, da die Zellreaktionen (z. B. eine verlagerte Expression) zunächst außerhalb des Körpers beobachtet werden können und das Risiko einer Immunreaktion des Körpers verringert wird. Ein weiteres Risiko sind bei einer in vivo Behandlung die aufgrund des Vektors möglichen Immunreaktionen des Körpers, deren Risiko mit einer erhöhten Dosis zunimmt. Dies kann zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen. Ein weite-

rer Punkt ist oftmals der Prozess der Vektorinjektion in die Zielzellen. Dieser kann mit komplizierten Eingriffen verbunden sein, insbesondere im Vergleich zur Gabe von konventionellen Arzneimitteln (oral, subkutan oder intravenös). Die Risiken der chirurgischen Eingriffe sollten daher ebenfalls betrachtet werden. Es leuchtet deshalb ein, dass Gentherapien nur von speziell geschulten und trainierten Fachärzten und medizinischem Personal durchgeführt werden können.

Historischer Abriss und Marktüberblick

Die ersten gentherapeutischen Versuche wurden bereits in den 70er Jahren durchgeführt. Die ersten Einsatzgebiete beschränkten sich dabei zunächst auf monogenetische Erkrankungen des Blutes und des Immunsystems. Die erste innerhalb eines Studienprotokolls dokumentierte Gentherapie wurde im September 1990 durchgeführt. Die Patientin litt an einer seltenen Erkrankung, dem schweren kombinierten Immundefekt (SCID), der auch als „Bubble Boy-Disease“ bekannt ist, weil die Patienten letztlich nur in vollständiger Isolation von der Außenwelt, quasi in einer „Blase“ überleben können. Die Gentherapie erfolgte in vitro, wobei der Patientin T-Zellen entnommen und eine gesunde Kopie der DNA in den Zellkern eingeführt wurde. Durch die spätere Behandlung der Blutstammzellen mit retroviralen Vektoren konnte der Defekt kurativ behandelt werden. Auch die symptomidentische Krankheit X-SCID wurde danach mithilfe einer Gentherapie behandelt. Allerdings traten bei fünf der Patienten nach mehreren Jahren Leukämien auf. An Leukämien sind auch weitere Probanden innerhalb von anderen klinischen Studien erkrankt. Auch bei anderen Behandlungsversuchen führten die Gentherapien zu schwerwiegenden Komplikationen. Derartige Fälle zeigen, dass der Bedarf nach sicheren Vektoren eine entscheidende Rolle für die Evaluierung der Sicherheit von Gentherapien spielt. Die zweite Generation retroviraler Viren basiert auf dem HI-Virus. Durch das neue Design sollen die mit der Behandlung verbundenen Komplikationen verringert werden. Diese und andere Fortschritte haben die möglichen Konsequenzen einer Gentherapie vorhersagbarer gemacht und machen den gezielteren Einbau des genetischen Materials in den Zellkern möglich, allerdings

bleiben mögliche Nebenwirkungen ein wesentlicher Aspekt der Therapie.

Der Einsatz von Gentherapien wird in den kommenden Jahren ansteigen, da sich sowohl im Bereich der seltenen Krankheiten als auch für andere Indikationen Anwendungsgebiete ergeben. Monogene Erbkrankheiten, Krebserkrankungen und Infektionskrankheiten sind die häufigsten untersuchten Krankheitsgebiete im Bereich der Gentherapie. Anhand der Anzahl der klinischen Studien lässt sich die zunehmende Relevanz dieses Forschungsgebietes ablesen. Allein in den letzten beiden Jahren wurden über 270 klinische Studien aufgesetzt. Immer mehr Start-ups beginnen im Bereich der Gentherapie aufzublühen und treiben das Forschungsfeld weiter voran.

Mit diesem Punkt stellt sich jedoch schnell die Frage einer sinnvollen Erstattung der Therapien. Insbesondere bei Gentherapien, die durch eine einmalige Behandlung eine potenzielle Heilung bieten, könnte das derzeitige Erstattungssystem in Deutschland schnell an seine Grenzen stoßen. Die Erfahrungen auf dem Gebiet der Erstattung sind auch im internationalen Umfeld dürftig. Während innerhalb von klinischen Studien bereits seit mehreren Jahrzehnten Patienten behandelt werden, sind offiziell zugelassene und erstattungsfähige Arzneimittel noch Ausnahmereisnerungen. In den USA wurde letzten Monat die erste Gentherapie zugelassen, welches zuvor von einem internationalen Expertenpanel der amerikanischen Zulassungsbehörde empfohlen wurde. Kymriah™ von Novartis ist zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie für etwa 750 Patienten in den USA indiziert und wird mit 475.000 Dollar veranschlagt. Mydicar® von ehemals Celladon, das für Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit systolischer Dysfunktion indiziert ist, hat zwar bereits im Jahr 2014 den Status „Breakthrough“ von der FDA erhalten, allerdings konnten die weiterführenden Studien die Ergebnisse nicht bestätigen, sodass Mydicar® nicht zugelassen wurde. Vor kurzem empfahl ein internationales Expertenpanel der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA allerdings die Zulassung des Novartis-Präparats CTL019 für die Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL). Und auch für weitere Indikationen (s. u.) kann die amerikanische Zulassung in den Jahren 2018 und 2019 erwartet wer-

den. In Asien hingegen gibt es bereits seit 14 Jahren zugelassene Gentherapien. In China wurde die erste Gentherapie weltweit im Jahr 2003 auf Grundlage von klinischen Phase I/II Studien zugelassen. Mit Gendicine® von Sibiono Gene-Tech steht den Patienten eine Behandlungsoption gegen Kopf-Hals-Karzinome zur Verfügung. Pro Dosis werden etwa \$ 400 Kosten veranschlagt. Genauere Informationen über die Anzahl der behandelten Patienten, die Wirksamkeit bzw. den Erfolg der Behandlung und das zugrundeliegende Erstattungsmodell sind nicht bekannt. Die Philippinen folgten 2007 mit der Zulassung einer Gentherapie gegen Bauchspeicheldrüsenkrebs, allerdings lassen sich auch in diesem Fall öffentliche Informationen nur schwer einholen.

In Europa hingegen sind insgesamt drei Therapien zugelassen: Strimvelis®, Imlygic® und Glybera®. Glybera® (Alipogen tiparvovec) von Chiesi GmbH wurde im Jahr 2012 von der EMA zugelassen und ist damit die erste europäisch verfügbare Gentherapie gewesen. Der Zulassungsprozess war nicht nur aufgrund der geringen Probandenanzahl in den Studien ein steiniger Weg. Das CHMP hat in vielen Beratungsgesprächen mit dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) über die Evidenz und mögliche Sicherheitsbedenken diskutiert, bis schließlich eine positive Empfehlung an die europäische Kommission abgegeben wurde. In Deutschland wurde Glybera® im November 2014 für die Behandlung der Lipoproteinlipase-defizienz (LPLD) gelauncht. Patienten mit LPLD können Fette aus der Nahrung aufgrund des fehlenden Enzyms Lipoproteinlipase nicht richtig verarbeiten, wodurch es zu einem erhöhten Fettspiegel im Blut und als schwerste Nebenwirkung zu häufigen und akuten Pankreatitiden kommt. Bei der Gentherapie mit Glybera® wird mithilfe eines AAV-Vektors einmalig genetisches Material in die Zielzellen transportiert und so eine LPL-Aktivität hervorgerufen. Hierbei wird das Gen jedoch nicht in das Erbgut der Zelle integriert, sondern stattdessen als „Minichromosom“ im Zellkern abgelegt. Das Risiko eines ungerichteten Zellwachstums durch die Integration des Erbmaterials an falscher Stelle des Genoms ist daher minimal. Zum Zeitpunkt der Markteinführung startete auch das AMNOG-Verfahren zur Bewertung des Zusatznutzens und die spätere Preisverhandlung und Erstattung im ambulan-

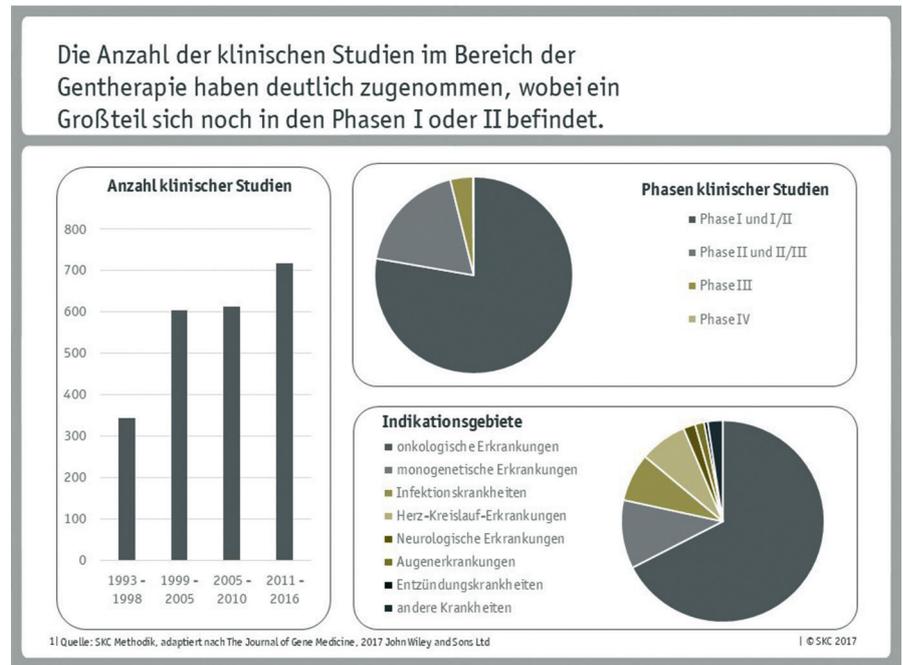


Abb. 2: Überblick über die Anzahl, Phasen und Indikationsgebiete klinischer Studien im Bereich der Gentherapie

ten Bereich. Im stationären Sektor wiederum wurde zeitgleich der NUB-Prozess für eine sachgerechte Erstattung der innovativen Methode initiiert. Während im AMNOG-Verfahren ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt und der verhandelte Preis aus den Verhandlungen mit dem GKV-SV nicht veröffentlicht wurde, ist eine Erstattung im stationären Bereich über das NUB-Entgelt seit drei Jahren möglich. Der Erstattungsbetrag wird dabei durch individuelle Verhandlungen zwischen dem jeweiligen Krankenhaus und der Krankenkasse festgelegt. Seitdem wurde nur für den einzigen bisher behandelten Patienten ein individuelles Zusatzentgelt in Höhe von 900.000 € verhandelt. Im Herbst dieses Jahres wird Glybera® aufgrund der geringen Patientenzahlen, der bisher nicht quantifizierbaren Wirksamkeit und den hohen Behandlungskosten vom Markt genommen. Die Pharmafirmen Chiesi, die für die Kommerzialisierung von Glybera® verantwortlich war, und uniQure, die die Therapie entwickelt hatte, haben ihre Verbindung gelöst.

Imlygic® (Talimogen laherparepvec) von Amgen GmbH ist die zweite in Deutschland gelaunchte Gentherapie und wurde im Dezember 2015 von der EMA zugelassen. Imlygic® ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit einem malignen Melanom, wobei sich die Behandlung im Gegensatz zu Glybera® dadurch kennzeichnet, dass Imly-

gic® in regelmäßigen Abständen (alle zwei Wochen) injiziert werden muss. Nach der Injektion der Viren in den Tumor vermehren sich diese und führen letztlich zu einem Absterben der Krebszellen. Zudem fördert das Präparat eine systemische Immunantwort des Körpers gegen die Tumorzellen. Ein Zusatznutzen konnte auf Basis einer offenen Phase III Studie nach Ansicht des G-BA nicht belegt werden.

Mit Strimvelis® ist im Jahr 2016 die erste korrigierende Gentherapie von der EMA zugelassen worden. Allerdings können potenzielle Patienten bisher ausschließlich in einem Zentrum in Mailand behandelt werden. Strimvelis® von Glaxo-Smith-Kline (GSK) wird zur Behandlung von Kindern mit der Erbkrankheit ADA-SCID, welche zu einer schweren Immundefizienz führt („Bubble-Boy-Disease; s.o.), eingesetzt. Die Behandlung erfolgt ex vivo, wobei die viralen Vektoren in die zuvor entnommenen Stammzellen injiziert, das Erbgut in die Zellen integriert und diese anschließend über das Blut wieder in den Kreislauf zurückgeführt werden, sodass der Patient in der Lage ist, das fehlende Enzym zu produzieren. In den klinischen Studien wurden insgesamt 18 Kinder behandelt und im Mittel sieben Jahre beobachtet. 14 der Patienten brauchen bis heute keine weitere Therapie und es wird davon ausgegangen, dass die Wirkung lebenslang anhält. Zu den Nebenwirkun-

gen zählen Fieber und zum Teil schwerwiegende Autoimmunreaktionen. Die Therapiealternative zu Strimvelis® ist eine Stammzelltransplantation oder Enzymersatztherapie. Strimvelis® sollte jedoch erst angewendet werden, wenn für den Patienten keine geeigneten Stammzellspender gefunden werden. Im März 2017 wurde der erste Patient, knapp ein Jahr nach der Zulassung durch die EMA, außerhalb von klinischen Studien behandelt. Die Kosten für die einmalige Behandlung mit Strimvelis® liegen bei 594.000 €, damit zählt die Behandlung zu den teuersten Einmaltherapien weltweit. Die Kosten für den ersten Patienten werden dabei in jährlichen Raten abgewickelt, wobei bei einem Misserfolg eine Rückerstattung von GSK geleistet werden muss.

Eine vielversprechende und derzeit in einer Phase-III-Studie untersuchte Therapie ist die in vivo Behandlung von Patienten mit Leberscher kongenitaler Amaurose aufgrund eines RPE-65-Mangels. Diese Erkrankung der Retina kann zur Erblindung der Betroffenen führen und gehört in den Bereich der seltenen Erkrankungen. Das fehlende Gen RPE-65 wird mittels eines Adeno-assoziierten viralen Vektors in die Zielzellen injiziert und behebt so durch eine einmalige Applikation den Mangel; die Patienten werden geheilt. Im Gegensatz zu anderen gentherapeutischen Ansätzen traten bisher nur sehr geringe Immunreaktionen auf und dies bei sehr guten Ergebnissen im Bereich der Effektivität. Spark Therapeutics hat für Voretigene neparvovec im Juli 2015 die Orphan Drug Designation von der EMA erhalten und vor kurzem den Marketing Authorization Application (MAA) eingereicht, sodass möglicherweise schon im kommenden Jahr mit der Behandlung von Patienten außerhalb von klinischen Studien mit einem kommerziell verfügbaren Produkt begonnen werden kann. In der Pipeline sind sowohl im Bereich der Netzhauterkrankungen als auch auf dem Gebiet der Gerinnungsstörungen wie Hämophilie A und B und bei neurodegenerativen Erkrankungen Studien initiiert und relativ weit fortgeschritten, sodass mit einer Zulassung in den nächsten zwei bis drei Jahren zu rechnen ist.

Weitere Indikationen in den Pipelines der pharmazeutischen Hersteller, mit deren Markteintritt in den nächsten Monaten und Jahren zu rechnen ist, sind Abeona Therapeutics mit einem Medi-

kament im Bereich der Stoffwechselerkrankungen für das Sanfilippo-Syndrom, Alnylam mit insgesamt drei Wirkstoffen, Patisiran, zur Behandlung der ATTR-Amyloidose, Fitusiran zur Behandlung von Hämophilie und Givosiran zur Behandlung der akuten hepatischen Porphyrie und Bluebird Bio, die sich auf die Behandlung der β -Thalassämien fokussiert. Bei der Erbkrankheit β -Thalassämie ist die Produktion von Hämoglobin aufgrund einer Mutation in den Globin-Genen gestört. Die Patienten sind daher lebenslang transfusionsbedürftig, könnten jedoch durch die ex vivo in die Blutstammzellen injizierten Beta-Globin-Gene geheilt werden. Auch uniQure konzentriert sich nunmehr auf die gentherapeutische Behandlung von Hämophilie B, welche im Januar 2017 den Status „Breakthrough“ von der FDA erhalten hat.

Das Erstattungsdilemma

Die Entwicklung von neuen Gentherapien für unheilbare und/oder sehr seltene genetische Erkrankungen hat erst begonnen, allerdings sind die Erfolge, die sich in klinischen Studien zeigen, beeindruckend, sodass ohne Übertreibung von einer neuen Ära der Medizin gesprochen werden kann. Die ersten Zulassungen in Europa haben den Weg für die kommenden Therapien geebnet. Gentherapie ist keine Zukunftsmusik mehr, sondern findet Einzug in die medizinische Versorgungsrealität. Die höchstwahrscheinlich zunehmende Anzahl an derartigen Behandlungsoptionen ist ein weiterer wichtiger Schritt in der medizinischen Forschung und verspricht ein hohes Erfolgspotenzial für Patienten in bisher aussichtslosen Situationen.

Für die Erstattung von Gentherapien, insbesondere Gentherapien, bei denen eine einmalige Gabe von Vektoren ausreichend ist, scheinen die bisherigen Erstattungsmodelle jedoch nicht adäquat. Die bestehende Erstattungssystematik von neuen Arzneimitteln in Deutschland ist generell getrennt für den ambulanten und stationären Sektor. Eine potenzielle Heilung von Krankheiten durch eine Gentherapie würde im derzeitigen Modell auf Basis einer einmaligen Erstattung des Medikaments (zum Zeitpunkt der Verabreichung) stattfinden. Die jeweilige Krankenkasse vergütet zu diesem Zeitpunkt die volle Höhe des verhandelten Erstattungsbetrags an

den pU, obwohl sich die Wirksamkeit und Sicherheit der Arzneimittel erst nach der Behandlung zeigen werden. Dies ist mit einem hohen Risiko für den Kostenträger verbunden. Das System der Vorauszahlungen ist eine Herausforderung, die bei konventionellen Behandlungsoptionen nicht auftritt. Die Erstattung einer dauerhaften oder zeitlich begrenzten Behandlung hat den Vorteil, dass die Patienten bei nachlassender Wirksamkeit, dem Auftreten von Nebenwirkungen oder der Zulassung effektiverer Optionen die Behandlung absetzen und gegebenenfalls zu einem anderen Wirkstoff wechseln können. Die Erstattung erfolgt daher nur in diesem klar definierten Zeitraum, in dem der Patient einen Nutzen von der Therapie hat. Eine Vorauszahlung, wie bei einer einmalig applizierten Gentherapie, bedeutet, dass die Krankenkassen den vollständigen Betrag bereits vor und nicht während der Therapie erstatten müssen, obwohl die Kosteneffektivität meist noch nicht evaluiert ist. Mögliche Kosteneinsparungen bzw. eine Amortisierung durch die nicht mehr notwendige Weiterbehandlung werden zum Teil erst Jahre nach der eigentlichen Behandlung erreicht. Dadurch kommt es zu einem späten und mit Unsicherheit behafteten Break-Even für die Krankenkassen. Darüber hinaus ist durch die freie Kassenwahl der Versicherten nicht gewährleistet, dass die finanzierende Krankenkasse den Gegenfinanzierungs- bzw. Amortisierungseffekt auch bei sich verbuchen kann, da der Patient nach erfolgter Therapie auch zu einem anderen Kostenträger als nunmehr „geheilt“ wechseln kann. Ein Ausgleichsmechanismus für die Imbalance von Kosten und Nutzen zwischen den verschiedenen Kostenträgern existiert nicht. Bei der privaten Krankenversicherung existiert dieses Problem aufgrund der stark eingeschränkten bzw. nicht vorhandenen Wechselmöglichkeiten nicht in dieser Form.

Hochpreisige Medikamente wie etwa Soliris® oder Vimizim® können bei einer mehrjährigen Therapie ebenfalls Kosten für einen einzelnen Patienten im siebenstelligen Bereich verursachen, der Budget Impact verteilt sich jedoch anders, da die Kosten nicht nur zu einem Zeitpunkt anfallen, sondern sich über die Zeit verteilen. Dies führt insbesondere im stationären Sektor zu einer Kontroverse, da der lebenslange Nutzen

einer jährlichen Budgetverhandlung gegenübergestellt wird.

Die bisherigen Gentherapien sind hochpreisige Medikamente und auch die weiteren Therapien werden wahrscheinlich aufgrund des hohen Innovationsgrads und der Seltenheit der Erkrankung mit hohen Behandlungskosten veranschlagt werden. So wurden für die Behandlung mit Glybera® Kosten von über 1 Mio. € im ambulanten Bereich angesetzt, wohingegen Strimvelis® mit etwa 600.000 € veranschlagt wird. Die Unsicherheit bei den Kostenträgern über die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung ist jedoch aufgrund der fehlenden Präzedenzen und Langzeitbeobachtungen hoch, sodass aus Kostenträgersicht die hohen Preise ungerechtfertigt erscheinen können.

Diesem Dilemma zwischen den Preisvorstellungen des pU, welcher seine vorgestreckten Kosten für Forschung und Entwicklung decken sowie seinen Umsatz durch den einmaligen Verkauf des Produkts sichern muss, und den Bedenken der jeweiligen Krankenkassen, welche keine Sicherheit über die Wirksamkeit und möglichen Nebenwirkungen der Behandlung und über die Möglichkeit, die hohen Kosten zu amortisieren, haben, gilt es durch die Entwicklung innovativer Erstattungsmodelle entgegenzuwirken, auch, um sicherzustellen, dass die Patienten in Deutschland Zugang zu innovativen und hochwirksamen Therapien haben. Insbesondere bei Krankheiten, für die alternative, nicht-kurative Behandlungen vorhanden sind, können die Bedenken der Kostenträger extrem hoch sein.

Alternative Erstattungsoptionen

Bei vielen seltenen und bei einigen sehr schweren, d.h. lebensbedrohlichen Krankheiten besteht nach wie vor ein extrem hoher ungedeckter Bedarf (unmet need) nach kurativen Therapieoptionen. Dies erhöht nicht nur die Bereitschaft, solchen Therapien einen Marktzugang durch eine Zulassung zu ermöglichen (auch auf Basis niedrigerer Evidenzlevel), sondern erhöht aus gesellschaftlicher Sicht auch die Zahlungsbereitschaft.

Unter Beibehaltung der existierenden Logik könnte die Festsetzung eines adäquaten Erstattungsbetrages auf der Grundlage methodisch weiterentwi-

ckelter gesundheitsökonomischer Modelle erfolgen, die es ermöglichen, den (lebenslangen) Nutzen und die Wirksamkeit zu bewerten. Es müsste also in der Modellierung von einer langfristigen bzw. lebenslangen Wirkung ausgegangen werden, deren monetarisierter Nutzen auf den Zeitpunkt der Intervention diskontiert wird. Zusätzlich könnte bei der Festlegung des Erstattungsbetrags auch der Innovationsgrad der Therapie als Aufschlag mit vergütet werden. Innerhalb des Zulassungsverfahrens muss der pU jegliche (schweren) Sicherheitsbedenken durch klinische Daten bereits zerstreuen können und einen Nachweis über die Wirksamkeit des Produkts erbringen, wobei diese Einschätzung des Nutzen-Sicherheitsprofils durch das AMNOG-Verfahren noch einmal mit einem auf den deutschen Versorgungskontext abgestimmten Prozess bestätigt wird. Die Herausforderung besteht dabei darin, eine Evidenz zu erbringen, welche den Nutzen der neuen Therapie nachweislich auf einem signifikanten Niveau zeigt. Die oftmals begrenzte Anzahl an Patienten, sowie die fehlenden Vergleichsmöglichkeiten mit anderen Wirkstoffen und validierten patientenrelevanten Endpunkte sowie die begrenzte Dauer der Studien, können zu einem hohen Verzerrungspotenzial und damit erhöhter Unsicherheit bei der Beurteilung des Nutzen- und Schadenpotenzials führen. Die bereits frühe Sammlung von Daten durch das Aufsetzen von Patientenregistern scheint in diesem Feld damit unabdingbar zu sein, um auf lange Sicht den Erfolg der Therapien nachweisen bzw. die vormaligen Hypothesen zum zukünftigen Nutzen belegen zu können.

Weiterhin könnte das Finanzierungsmodell von Strimvelis® eine Möglichkeit für die zukünftige Erstattung von Gentherapien in Deutschland sein. Von der Zulassung bis zur Aushandlung und Erstattung der ersten Behandlung verging etwa ein Jahr. Im Verfahren wurde ein Annuitäten-basiertes Modell mit dem Pay-for-Performance Ansatz verknüpft und zwar in Form einer Ratenzahlung des Erstattungsbetrags, gekoppelt mit einer Geld-zurück-Garantie im Falle eines Misserfolgs. Die Idee eines Annuitäten-basierten Erstattungsmodells ist es, die Kosten über einen *definierten* Zeitraum zu verteilen. Das heißt, dass der Erstattungsbetrag nicht zum Zeitpunkt der Behandlung in voller Höhe erstattet

wird, stattdessen erfolgt die Zahlung anteilig über mehrere Jahre. Die Erstattung kann dabei an die Langzeitwirksamkeit also Performance der Therapie gekoppelt werden, sodass das Risiko bzw. die Unsicherheit der Wirksamkeit der Gentherapie zwischen pU und Kostenträger geteilt wird. Hierbei gibt es jedoch einige offensichtliche Herausforderungen. Dies ist zum einen die Messung der Wirksamkeit. Hierfür könnten patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, die jedoch insbesondere für seltene Erkrankungen oft nicht ausreichend validiert bzw. anerkannt sind. Zudem müssen diese immer individuell nach der Therapie bestimmt werden. Auch die Anzahl der Endpunkte, die relevant sind, muss definiert werden. Bei der Auswahl mehrerer Punkte sollte zudem determiniert sein, welche Endpunkte in welchem Ausmaß zu welchem Zeitpunkt signifikant sein müssen. Die Höhe der Teilbeträge kann ebenfalls variabel gestaltet werden. Je nach Datenlage oder Therapie kann es sinnvoll sein, zu Beginn oder zum Ende der Therapie höhere Beträge zu erstatten bzw. über den gesamten Zeitraum einen gleichbleibenden Betrag festzulegen. Dies kann in Abhängigkeit des prognostizierten Wirkeintritts oder auch eintretender Langzeitschäden geschehen. Eine Variante des Modells ist es, zu Beginn den gesamten Betrag zu erstatten und in Abhängigkeit der Wirksamkeit eine Rückzahlung vom pU an den Kostenträger zu vereinbaren. Auch hierbei müssen jedoch im Voraus die angesprochenen Punkte definiert und vereinbart werden. Generell erscheint dieser Ansatz zunächst praktikabel, ist jedoch auf sehr individuelle Lösungen angewiesen. Hierzu müssten für eine Etablierung des Modells allgemeine Kriterien festgelegt werden, wodurch ein formeller Rahmen geschaffen wird. Dies ermöglicht eine flexible und dennoch standardisierte Lösung. Zudem führt eine langfristige Nachbeobachtung der Patienten zur Etablierung von Patientenregistern, welche eine bessere Beurteilung der Versorgungsrealität ermöglichen.

Beide Ansätze, d.h. die nutzenbewertungs-basierte Bestimmung eines Erstattungsbetrags und die Verteilung der Kosten über einen längeren Zeitraum lösen das Problem der fehlenden Amortisierung des geleisteten Aufwands bei Wechsel des Versicherten

nicht. Dies kann nur über eine Kollektivierung, zum Beispiel eine Anpassung des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (morbi-RSA) erfolgen, beispielsweise über eine Wiedereinführung des sogenannten Hochrisiko-Pools, der spezifische gentherapeutische Interventionen abdecken könnte. Diese Fonds-Lösung könnte auch privatwirtschaftlich im Sinne einer Zwischengesellschaft organisiert werden, deren Deckungsrisiko von einer Rückversicherung abgedeckt wird. Dadurch würden die initial anfallenden Kosten kollektiviert und versicherungstechnisch abgedeckt, so dass die Wahlfreiheit des Versicherten nicht eingeschränkt werden muss und der Fonds bzw. Pool Aufwand und Amortisierung balanciert. Ebenso könnte bei einem Therapieversagen, d.h. wenn sich das Versprechen der lebenslangen Heilung nicht erfüllt, der Fonds eine erneute Therapie entsprechend abdecken.

Die versicherungsmathematische Kalkulation der Ausgleichsmechanismen, der Inklusions- und Exklusionskriterien als

auch der abgeleiteten Prämien ist hochanspruchsvoll, sollte aber aufgrund der vorhandenen Daten durchgeführt und simuliert werden, um verschiedene Modellvarianten zu entwickeln und auf ihre Nachhaltigkeit zu testen.

Fazit

Die Gentherapie tritt in unmittelbarer Zukunft aus dem Experimentalstadium heraus und wird nicht nur für wenige seltene Erkrankungen zum klinischen Standard. Das Wertversprechen der therapeutischen Ansätze liegt darin, mit einer nur einmaligen Intervention kurativ wirksam zu sein. Der hohe Aufwand, d.h. insbesondere die sehr hohen Kosten, fallen dann nur einmalig an und führen zu einer signifikanten Reduktion der sonst lebenslang verursachten Kosten einer chronischen Krankheit. Dieser Amortisierungsmechanismus ist jedoch in einem umlagefinanzierten Beitragssystem von kameralistisch rechnenden Körperschaften mit den bisherigen Instrumenten nicht abbildbar, insbeson-

dere unter dem Aspekt eines möglichen Wechsels des gentherapeutisch behandelten Patienten von einem Kostenträger zum anderen. Da in den nächsten 2–3 Jahren viele gentherapeutische Medikamente zugelassen werden, deren klinische Daten eine hohe Wirksamkeit versprechen, erscheint es notwendig, dass insbesondere die gesetzlichen Krankenversicherungen umgehend Finanzierungs- bzw. Erstattungsmodelle erarbeiten, die der Kostenmechanik einer Gentherapie gerecht werden und die sicherstellen, dass die vielversprechenden Therapien den oft schwerkranken Patienten in Deutschland zugänglich gemacht werden können. Die erarbeiteten Lösungen sollten einen gangbaren Kompromiss für alle Stakeholder im System darstellen; dies bedeutet vorrangig, die Unsicherheit der Kostenträger zu reduzieren und den Herstellern weiterhin Anreize zu geben, innovative Behandlungsoptionen zu entwickeln.

Umfassende Literatur und Quellenachweise bei den Autoren. ■

Partnerkongress 2017

Nach der Bundestagswahl:
Perspektiven und Tendenzen für die Gesundheitsbranche

**PARTNER
KONGRESS**
Gesundheitsforen Leipzig

5./6. Dezember 2017

Ansprechpartnerin:
Linda Kunzmann
T +49 341 98988-331

www.gesundheitsforen.net/partnerkongress