

Gentherapien als Perspektive bei Seltenen Erkrankungen

Damit Innovationen bei Patient:innen ankommen



Hintergründe, Herausforderungen und Handlungsempfehlungen



Abkürzungen

AbD	Anwendungsbegleitende Datenerhebung
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products (Arzneimittel für neuartige Therapien)
CTIS	Clinical Trials Information System
DMD	Duchenne-Muskeldystrophie
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration (US-amerikanische Arzneimittelbehörde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
rAAV	rekombinante Adeno-assoziierte Viren
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisiert-kontrollierte Studie)
u.a.	unter anderem
vfa	Verband der forschenden Pharma-Unternehmen
z.B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

Inhaltsverzeichnis

- 2 Abkürzungen
- 5 Vorwort
- 6 Handlungsempfehlungen
- 7 Paradigmenwechsel Gentherapie
- 9 Herausforderungen für Gentherapien
in Deutschland
 - Versorgung der Patient:innen
 - Umfeld innovativer Forschung
 - Rahmenbedingungen der Erstattung
- 17 Faktencheck Gentherapie
- 19 Referenzen



Vorwort

In Deutschland sind rund vier Millionen Menschen von einer Seltenen Erkrankung betroffen.¹ Die Mehrheit dieser Erkrankungen ist genetisch bedingt und auf den Defekt eines oder mehrerer Gene zurückzuführen. Derzeit gibt es nur für etwa 3 % der insgesamt rund 8.000 bekannten Seltenen Erkrankungen eine zugelassene Therapie.² Oft können nur die Symptome behandelt werden.

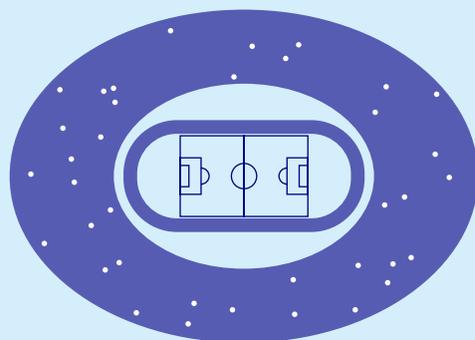
Die Erwartungen an Gentherapien sind daher hoch. Sie haben das Potenzial, Krankheiten ursächlich zu therapieren, die bislang gar nicht oder nur bedingt behandelbar waren. Für Patient:innen mit Seltenen Erkrankungen kann dies eine Aussicht auf mögliche Besserung ihres Gesundheitszustandes, eine höhere Lebenserwartung und mehr Lebensqualität bedeuten. Dass diese neuen Therapieansätze zukunftsweisend sind, verdeutlicht auch die Nationale Strategie für Gen- und Zelltherapien, die vom Bundesforschungsministerium initiiert wurde und durch das Berlin Institute of Health koordiniert wird.³

Pfizer arbeitet seit mehr als 30 Jahren an der Erforschung und Entwicklung von Therapien für Menschen mit Seltenen Erkrankungen. Unser Forschungsschwerpunkt in der Gentherapie liegt auf monogenetischen Seltenen Erkrankungen, also solchen Indikationen, bei denen ein einzelner genetischer Defekt ursächlich ist. Wir haben uns zum Ziel gesetzt, neue Therapieansätze zu entwickeln, die das Leben und die Versorgung von Patient:innen mit Seltenen Erkrankungen nachhaltig verbessern können.

Gleichsam stehen den hohen Erwartungen an Gentherapien aktuell noch eine Reihe von Herausforderungen gegenüber, die alle Akteur:innen im Gesundheitswesen betreffen. Die politisch Verantwortlichen sind dazu aufgefordert, die Innovationskraft der Forschung und pharmazeutischen Industrie zu unterstützen und die gesetzlichen Rahmenbedingungen für die Zukunft der Gentherapien mitzugestalten. Deutschland hat die Chance, als internationaler Leuchtturm den Weg von Gentherapien in die Versorgung zu ebnen und so eine bestmögliche Patientenversorgung zu sichern und den medizinischen Standort Deutschland zukunftsorientiert aufzustellen.

Was ist eine Seltene Erkrankung?

In der Europäischen Union (EU) ist eine Krankheit als „selten“ definiert, wenn nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen in der EU von ihr betroffen sind. Die Mehrheit der Seltenen Erkrankungen ist genetisch bedingt. Symptome treten oftmals bereits im Kindesalter auf und schränken das alltägliche Leben von Patient:innen und ihren Angehörigen häufig stark ein.



5 von 10.000 – im vollbesetzten Berliner Olympia-Stadion wären das 37 Personen.

(Grafik modifiziert nach 4)

Handlungsempfehlungen

Das Potenzial von Gentherapien bei Seltenen Erkrankungen ist groß. Damit diese innovativen Therapieoptionen zum richtigen Zeitpunkt bei den richtigen Patient:innen ankommen, ist auch weiterhin das Engagement aller Beteiligten im Gesundheitswesen gefragt. Zur nachhaltigen Stärkung des medizinischen Standorts Deutschland und zur Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung von Patient:innen regt Pfizer den Austausch zu folgenden Punkten an:

Sicherstellung der bestmöglichen Versorgung



Eine frühzeitige Diagnose und der Zugang zu spezialisierten Zentren sind essenziell bei der Behandlung Seltener Erkrankungen mit Gentherapien. Um die Versorgung der Patient:innen zu optimieren, müssen gezielt flexible und interdisziplinäre Versorgungsnetzwerke geschaffen, medizinisches Personal qualifiziert sowie entsprechende finanzielle Ressourcen bereitgestellt werden.

Stärkung des Innovationsstandorts Deutschland



Die Versorgung der Menschen mit Seltenen Erkrankungen darf nicht an bürokratischen Hürden scheitern. Die wissenschaftliche Forschung und die pharmazeutische Industrie brauchen mehr Planbarkeit und zukunftsorientierte politische Entscheidungen, die die Rahmenbedingungen für Innovationen verbessern. Dann hat Deutschland die Chance, Vorreiter und ein weltweites Zentrum für die Erforschung und Entwicklung von Gentherapien zu werden.

Flexibilisierung der Prozesse in der Erstattung



Der innovative Ansatz von Gentherapien muss sich auch in den rechtlichen und regulatorischen Rahmenbedingungen der Erstattungsbetragsverhandlungen nach dem Verfahren des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG-Verfahren) widerspiegeln. Alle Beteiligten sollten bereit sein, bestehende Prozesse zu flexibilisieren und die Umsetzbarkeit innovativer Erstattungsmodelle individuell zu prüfen.

Paradigmenwechsel Gentherapie

Gentherapien stehen aufgrund ihrer fundamental neuen Wirkungsweise für einen Paradigmenwechsel in der Medizin. Sie haben vor allem bei monogenetisch bedingten Seltenen Erkrankungen das Potenzial, die Behandlung deutlich zu verbessern, und sind für einige Patient:innen mit Seltenen Erkrankungen sogar aktuell die einzig mögliche Art der Therapie.⁵

Während klassische Arzneimittel bei der Behandlung genetisch bedingter Krankheiten oftmals lediglich die Symptome behandeln, setzen Gentherapien am defekten Gen und damit an der Ursache der Erkrankung an. Nach Einteilung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) gehören Gentherapien zu der Klasse der sogenannten Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP), so wie auch somatische Zelltherapien und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte.⁶

Bei der Diskussion über Gentherapien muss zwischen verschiedenen Ansätzen unterschieden werden. Eine auf Eizellen oder Spermien ausgerichtete Keimbahn-Gentherapie (Keimbahntherapie) ist in Deutschland nicht zugelassen und wird durch das Embryonenschutzgesetz untersagt.⁷ Der Deutsche Ethikrat bewertet solche Eingriffe in die menschliche Keimbahn als zu risikoreich, schließt sie aber nicht grundsätzlich aus.⁸

Eine somatische Gentherapie hingegen, die auf bestimmte Gewebezellen wie z.B. Leber- oder Muskelzellen abzielt, ist rechtlich in Deutschland erlaubt. Bei dieser wird – im Gegensatz zur Keimbahntherapie – die genetische Information von Körperzellen verändert. Es erfolgt kein Eingriff in das Erbgut von Keimzellen. Dadurch kann die genetische Veränderung durch die Therapie nicht an die nächste Generation weitergegeben werden.⁹ Gleichzeitig bedeutet dies, dass der vorhandene Gendefekt auch nach einer somatischen Gentherapie weiterhin an Nachkommen vererbt wer-

den kann.⁹

Der Schwerpunkt von Pfizer liegt auf monogenetischen Seltenen Erkrankungen. Derzeit werden Gentherapien erforscht, die zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) und der Hämophilie (Typ A und B) genutzt werden sollen.

Hämophilie ist eine erblich bedingte Störung der natürlichen Blutgerinnung. Ursache ist ein Gendefekt, durch den ein bestimmtes Protein nicht mehr in ausreichenden Mengen von den Leberzellen gebildet werden kann. Weil diese Proteine unabdingbar für die Blutgerinnung sind, läuft diese gestört ab. Die aktuelle Standardtherapie bei Hämophilie umfasst lebenslange intravenöse Injektionen mit Gerinnungsfaktoren und der Bedarf an neuen Therapieoptionen mit Aussicht auf eine höhere Lebensqualität ist hoch.¹⁰ Ebenso wie bei Duchenne-Muskeldystrophie, einer genetisch bedingten neuromuskulären Erkrankung (siehe nächste Seite), sind vor allem Jungen und Männer von der „Bluterkrankheit“ Hämophilie betroffen.

Pfizer wendet bei seiner Gentherapie-Forschung ein Verfahren im Körper (in vivo) an, bei dem eine funktionierende modifizierte Kopie des defekten Gens in somatische Körperzellen eingebracht wird. Für den Gentransfer werden sogenannte rekombinante Adeno-assoziierte Viren (rAAV) als Vektoren verwendet. Die rAAV-Vektoren finden dank der Schlüssel-Proteine ihrer Hülle die richtigen Zielzellen, docken dort an und schleusen ihren Inhalt – die therapeutischen Gene – in die Zelle ein. Bei Erfolg kann die eigentliche Funktion der Zelle wiederhergestellt werden. Bereits eine gentherapeutische Behandlung kann möglicherweise ausreichen, um den Funktionsverlust eines fehlerhaften Gens langfristig zu kompensieren.¹¹



Paradigmenwechsel Gentherapie

Beispiel Duchenne-Muskeldystrophie

DMD ist eine genetisch bedingte neuromuskuläre Erkrankung, die durch fortschreitende Muskelschwäche und Schwund der Muskulatur gekennzeichnet ist. Die Krankheit ist nicht heilbar, und auch die aktuellen, meist symptomatischen Therapiemöglichkeiten sind begrenzt.

Ab dem Alter von 4 bis 6 Jahren werden die Kinder mit Kortison (Kortikosteroiden) behandelt, das die Krankheitsprogression verlangsamen, den Muskelschwund aber langfristig nicht aufhalten kann. Die Kortisontherapie ist zudem häufig mit Nebenwirkungen assoziiert.¹²

Eine frühe, integrierte Versorgung durch unterschiedliche Fachdisziplinen ab dem Kindesalter ist notwendig. Dazu zählen – abhängig von der Krankheitsphase – etwa die Pädiatrie, Kinderneurologie, Physiotherapie, Ernährungswissenschaften, Orthopädie, Pneumologie, Kardiologie, Gastroenterologie und die Psychologie.¹³

Eine vektorbasierte Gentherapie könnte zukünftig eine Behandlungsoption bei Duchenne-Muskeldystrophie sein. Sie adressiert die Ursache – den Dystrophin-Mangel –, indem sie ein therapeutisches Dystrophin-Gen in den Körper einschleust. Dieses Gen sorgt in den Muskelzellen dafür, dass sie ausreichend Dystrophin selbst bilden können. Im besten Fall wird das Fortschreiten der Krankheit so stark abgeschwächt, dass eine symptomatische Behandlung reduziert werden kann.

Hintergrund zur Duchenne-Muskeldystrophie

Der „Typ Duchenne“ der Muskeldystrophie wurde bereits im 19. Jahrhundert durch den Wissenschaftler Guillaume-Benjamin Duchenne beschrieben.¹²

Nach heutigen Statistiken kommt etwa einer von 5.000 neugeborenen Jungen mit DMD zur Welt.¹²

Die Kinder entwickeln sich in den ersten Jahren häufig unauffällig, wenngleich etwas verzögert. Im Alter von 3-6 Jahren zeigt sich meist der typische „watschelnde“ Gang sowie Probleme beim Treppensteigen oder Aufstehen.¹²

Eine frühzeitige Diagnose ist wichtig: Die Patienten verlieren zumeist im frühen Jugendalter die Gehfähigkeit.¹³

Diagnostik und Behandlung liegen in den Händen einer Vielzahl verschiedener Fachrichtungen, die Versorgung erfolgt ambulant und in spezialisierten Kliniken.¹²

Die Lebenserwartung bei Duchenne ist niedrig. Betroffene sterben meist im frühen Erwachsenenalter an Ateminsuffizienz oder Erkrankung des Herzmuskels.¹⁴

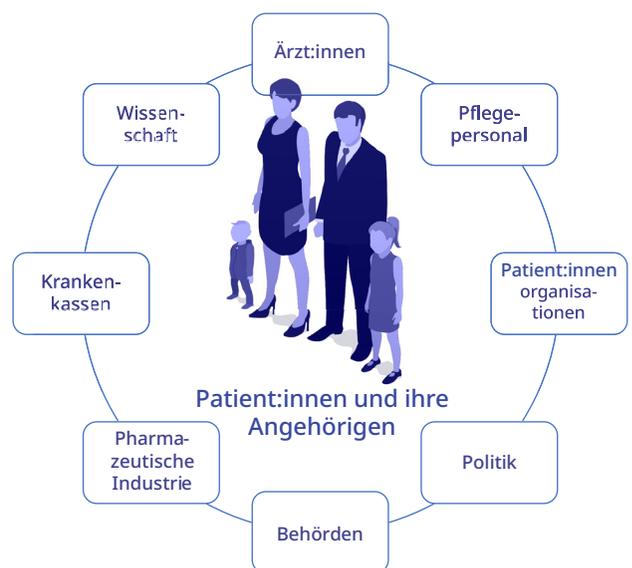
Herausforderungen für Gentherapien in Deutschland

Gentherapien stehen aufgrund ihres fundamental neuen Wirkmechanismus' für einen Paradigmenwechsel in der Medizin und stellen alle Akteur:innen im Gesundheitswesen vor neue Herausforderungen. Um die Potenziale von Gentherapien vollumfänglich nutzen zu können, müssen bisherige Strukturen überdacht und gegebenenfalls verändert werden. Im Folgenden sollen Herausforderungen identifiziert werden, um Lösungsansätze dafür zu finden, wie Patient:innen mit Seltenen Erkrankungen versorgt und die Gentherapie in Deutschland zukunftssicher aufgestellt werden kann.

1 Versorgung der Patient:innen

Seltene Erkrankungen gehen oft mit einer geringeren Lebenserwartung und verminderter Lebensqualität einher. Das „Leben mit der Krankheit“ birgt große physische und mentale Belastungen nicht nur für die Betroffenen, sondern auch für ihre Angehörigen. Die Aussicht auf eine Therapie, die an der Ursache der Erkrankung ansetzt, weckt daher große Hoffnungen. Dennoch müssen Patient:innen auch über Risiken, Methoden und Grenzen der Gentherapien aufgeklärt werden. Das Wissen über ihren langfristigen Nutzen ist bisher limitiert und zu oft bestimmten Vorurteile den Diskurs. Ein neuer gesellschaftlicher Dialog mit breiter Beteiligung könnte dazu beitragen, dies zu ändern.

Bei der Aufgabe, ein differenziertes Bewusstsein für Gentherapien herzustellen, sollten Patient:innenorganisationen, medizinisches Personal, Krankenkassen, Politik, Behörden, die Wissenschaft und die pharmazeutische Industrie die Betroffenen und ihre Angehörigen bestmöglich unterstützen.



Ein gut funktionierendes Netzwerk ist notwendig, um die Versorgung der Menschen sicherzustellen. Denn oft vergeht schon auf dem Weg zur richtigen Diagnose zu viel Zeit. Statistisch gesehen werden zwei bis drei Fehldiagnosen gestellt, u.a. weil niedergelassene Ärzt:innen in ihrem Praxisalltag häufig nicht mit einer Seltenen Erkrankung in Berührung kommen und somit kaum auf eigene Erfahrungen zurückgreifen können.¹⁵

Dabei öffnet die Diagnose nicht nur das Fenster für die richtige Therapie, sondern verhindert auch überflüssige Diagnostik, langfristige Schäden durch das Fortschreiten der Erkrankung oder stigmatisierende Fehldeutung der Beschwerden als psychosomatisches Leiden.¹⁵ Um die Diagnostik zu verbessern und den Zugang zu Spezialist:innen bzw. zu möglichen Gentherapien sicherzustellen, bedarf es daher einer stärkeren Vernetzung aller Beteiligten. Nur durch den gezielten Aufbau und die Stärkung von multidisziplinären Versorgungsnetzwerken kann gewährleistet werden, dass innovative Gentherapien auch bei den Patient:innen mit Seltenen Erkrankungen ankommen.

Versorgungsnetzwerke können insbesondere unterstützen bei:

- der Suche nach Spezialist:innen, um eine frühzeitige Diagnose zu ermöglichen,
- einer effizienten Zuweisung von Menschen mit Seltenen Erkrankungen an spezialisierte Zentren (siehe Kasten rechts),
- der Vor- und Nachsorge der Patient:innen außerhalb der spezialisierten Zentren mit hohen Qualitäts- und Sicherheitsstandards sowie fachlicher Expertise.

Zur Stärkung von Versorgungsnetzwerken gehört auch, in ärztliche und pflegerische Expertise zu investieren, um eine standardisierte und sichere Anwendung der Gentherapien sicherzustellen. Eine Heraus-

forderung bleibt, innerhalb dieser Einrichtungen und auch abseits der spezialisierten Zentren, ausreichend finanzielle und personelle Ressourcen für die Versorgung vorzuhalten.



Spezialisierte Zentren

Die Anwendung der bisher zugelassenen Gentherapien ist an strenge Qualitäts- und Sicherheitskriterien gebunden und erfolgt in wenigen spezialisierten Zentren der Hochleistungsmedizin, in denen sich auch die ärztliche Expertise zu Seltenen Erkrankungen bündelt.¹⁶ Die Veröffentlichung von qualitätssichernden Mindestanforderungen, z.B. zu Personal und Prozessen, obliegt dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA).¹⁷ Um die Planbarkeit für alle Beteiligten zu erhöhen, sollten allgemeine Kriterien transparent und frühzeitig festgelegt werden. Ungleichheiten in der Versorgungslandschaft sollten bei der Festlegung der Kriterien ebenso berücksichtigt werden, wie die dauerhafte Sicherstellung ärztlicher Expertise.



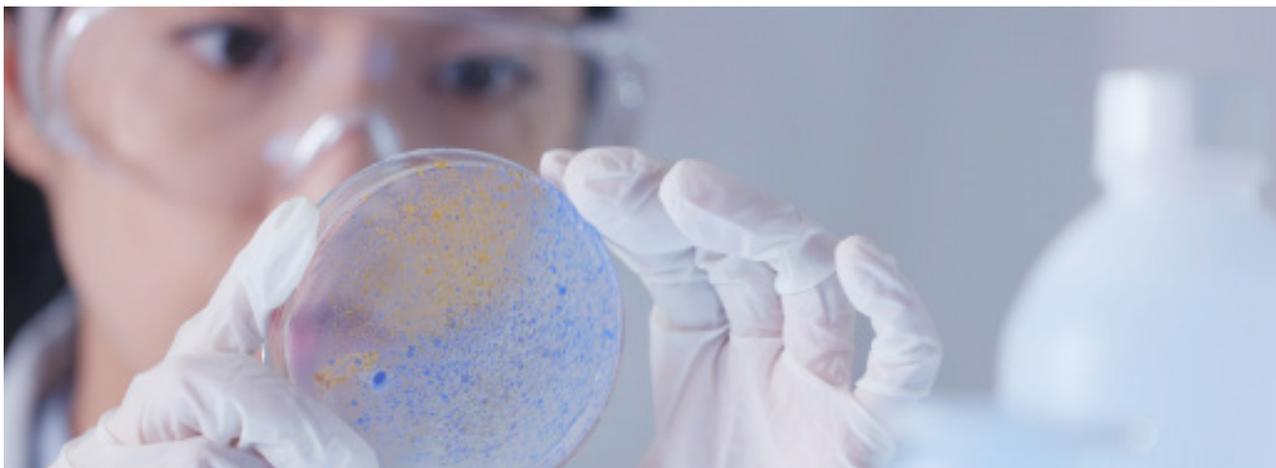
Handlungsempfehlung

Sicherstellung der bestmöglichen Versorgung

Eine frühzeitige Diagnose und der Zugang zu spezialisierten Zentren sind essenziell bei der Behandlung Seltener Erkrankungen mit Gentherapien. Um die Versorgung der Patient:innen zu optimieren, müssen gezielt flexible und interdisziplinäre Versorgungsnetzwerke geschaffen, medizinisches Personal qualifiziert sowie entsprechende finanzielle Ressourcen bereitgestellt werden.

2

Umfeld innovativer Forschung



Bevor eine Gentherapie bei einer Seltenen Erkrankung zur Anwendung gebracht werden kann, erfolgen mehrere Schritte, die jeweils ihre eigenen Herausforderungen bergen. Voraussetzung für die Zulassung jeder neuen Therapie sind klinische Studien, die eine Brücke zwischen der Forschung und der medizinischen Anwendung einer Therapie bilden. Durch sie wird gewährleistet, dass nur sichere und wirksame Arzneimittel eingesetzt werden.

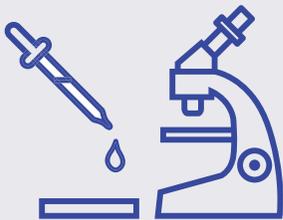
Klinische Studien für Gentherapien werden mit globaler Ausrichtung konzipiert und in verschiedenen Ländern durchgeführt. Die Beteiligung Deutschlands an solchen internationalen klinischen Studien ist wichtig – einerseits, damit nationale Expertise in den weltweiten Forschungskontext eingebracht und berücksichtigt wird, und andererseits, damit in deutschen Studienzentren frühzeitig Wissen über Gentherapien und ihre Anwendung gesammelt werden kann.

In der Vergangenheit haben langwierige Genehmigungsprozesse nicht selten die Teilnahme Deutschlands an globalen klinischen Studien gefährdet. Aktuell werden nur 3 % der weltweit laufenden klinischen Studien in der Bundesrepublik durchgeführt.¹⁸ Wie sich die Neuregelung des Genehmigungsverfahrens durch Einführung des EU-weiten Antrags- und Genehmigungsportals CTIS (Clinical Trials Information System) auswirkt, ist noch nicht absehbar.¹⁹

Es bleibt festzuhalten, dass weiterhin umfangreiche finanzielle, administrative, personelle und zeitliche Ressourcen benötigt werden, um die Durchführung von klinischen Studien in Deutschland gewährleisten zu können. Bei Gentherapien kommt im Besonderen die Herausforderung hinzu, dass aufgrund der kleinen Fallzahlen die Patient:innen mit Seltenen Erkrankungen oftmals für die Teilnahme an multizentrischen Studien kompetitiv in verschiedenen Ländern rekrutiert werden.

Politische Entscheidungsträger müssen ein Bewusstsein dafür entwickeln, dass der Anspruch einer Vorreiterrolle in der medizinischen Forschung und Versorgung laufend bewiesen und zukunfts fest gesichert werden will. In den nächsten Jahren sind weitere weltweite klinische Forschungsvorhaben zu Gentherapien zu erwarten und nur durch eine gezielte Stärkung des Innovations- und Wirtschaftsstandorts Deutschland in Form von finanziell gesicherten und regulatorisch attraktiven Rahmenbedingungen kann Deutschland seine Bedeutung im internationalen Vergleich erhalten beziehungsweise ausbauen. Durch adäquate politische Rahmenbedingungen kann die Grundlage dafür geschaffen werden, dass Deutschland selbst internationale Standards in der Erforschung und Entwicklung von Gentherapien setzen kann.

Klinische Studien sind die Basis für das Zulassungsverfahren eines Medikaments bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA). Grundsätzlich fordert diese randomisiert-kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trials, RCT), bei bestimmten medizinischen Indikationen können begründet aber auch nichtrandomisierte Studien durchgeführt und für die Zulassung eingereicht werden.²⁰ Bei Gentherapien kommt dies häufiger vor: zum einen,



Orphan Drugs

Unter Orphan Drugs versteht man Therapien zur Behandlung Seltener Erkrankungen. Der Orphan-Drug-Status kann von der Europäischen Kommission an jene Arzneimittel vergeben werden, die für die Behandlung schwerwiegender bis lebensbedrohlicher Seltener Erkrankungen vorgesehen sind, für die es bisher keine zufriedenstellende Therapieoption gibt. Sollte es bereits Therapien geben, muss das betreffende Arzneimittel einen erheblichen Vorteil bieten. Viele erstmals in einer Indikation zugelassenen Gentherapien fallen darunter. Orphan Drugs kommen für eine Zulassung unter „besonderen Bedingungen“ (Conditional Marketing Authorization) infrage und bringen bei der Nutzenbewertung im Zuge des AM-NOG-Verfahrens rechtliche Besonderheiten mit sich (siehe Punkt 3).^{24,25}

weil die Zahl der Patient:innen der jeweiligen Seltene Erkrankung sehr klein ist, und zum anderen, weil eine Studie mit Placebo-Kontrollarm bei manchen Seltene Erkrankungen ethisch nicht vertretbar ist. Somit wird ein Teil der Gentherapien in offenen, einarmigen klinischen Studien entwickelt. Für einige Seltene Erkrankungen hat die EMA ebenso wie die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA zusätzlich Richtlinien für qualitativ hochwertige Studien vor Zulassung entwickelt.²¹

Um weitere Langzeitdaten zur Therapie auch nach Zulassung zu generieren, werden verschiedene Wege genutzt. Etabliert sind Auswertungen aus bestehenden Krankheitsregistern. Durch qualitativ hochwertige Register lassen sich Krankheits- und Therapieverläufe über mehrere Jahre abbilden und daraus wesentliche Erkenntnisse zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Gentherapien gewinnen.²² Es sind jedoch weitere Anstrengungen notwendig, um mehr qualitativ hochwertige, möglichst global harmonisierte Register aufzubauen.

Weiterhin kann das pharmazeutische Unternehmen in Einzelfällen durch den G-BA dazu verpflichtet werden, im Rahmen der sogenannten Anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) zusätzliche Evidenz aus versorgungsnahen Daten zu generieren. Die Aufforderung dazu kann direkt nach Zulassung oder auch später erfolgen.²³ Für jede Therapie wird ein Konzept entwickelt, auf dessen Basis das pharmazeutische Unternehmen eine vergleichende Studie aufsetzt. Die benötigten Daten werden selbst generiert, theoretisch sind auch Auswertungen bestehender Register möglich.²³ Im Zentrum steht stets der Vergleich mit der sogenannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

Es ist davon auszugehen, dass das Verfahren der verpflichtenden Anwendungsbegleitenden Datenerhebung in Zukunft noch mehr Anwendung finden wird. Methodik und Umsetzung der AbD bedürfen aber dringend einer Evaluation. Nach jetzigem Stand besteht eine große Planungsunsicherheit nicht nur für die pharmazeutischen Unternehmen, sondern auch für andere beteiligte Akteur:innen wie Ärzt:in-

nen, regulatorische Behörden oder Registerbetreiber. Frühzeitige verbindliche Beratungen durch den G-BA müssen sichergestellt werden. Ebenso wie ein datenschutzkonformer Zugang zu bestehenden Registern, um z.B. wissenschaftlich statistische Analysen durchführen zu können.

Handlungsempfehlung



Stärkung des Innovationsstandorts Deutschland

Die Versorgung der Menschen mit Seltenen Erkrankungen darf nicht an bürokratischen Hürden scheitern. Die wissenschaftliche Forschung und die pharmazeutische Industrie brauchen mehr Planbarkeit und zukunftsorientierte politische Entscheidungen, die die Rahmenbedingungen für Innovationen verbessern. Dann hat Deutschland die Chance, Vorreiter und ein weltweites Zentrum für die Erforschung und Entwicklung von Gentherapien zu werden.



3

Rahmenbedingungen der Erstattung

Alle erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen – und somit auch Gentherapien – durchlaufen in Deutschland ein Verfahren zur Nutzenbewertung gemäß AMNOG.²⁶ Kernstück ist die Bewertung des durch das pharmazeutische Unternehmen eingereichten Dossiers, auf dessen Basis der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach Markteinführung eines Arzneimittels in Deutschland über den sogenannten Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entscheidet.²⁷

Therapien mit Orphan-Drug-Status haben bis zu einer jährlichen Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro rechtliche Besonderheiten, da ihr Zusatznutzen mit Zulassung als belegt gilt. Der G-BA bestimmt in diesem Fall nur das Ausmaß des Zusatznutzens.

Das Nutzenbewertungsverfahren bildet die Grundlage für die Verhandlungen zum Erstattungsbetrag für ein Arzneimittel. Die rechtlichen Rahmenbedingungen für die Verhandlungen des Erstattungsbetrags werden der innovativen Wirkungsweise von Gentherapien bislang aber nicht gerecht. Denn sie sind auf kontinuierliche

Ratenzahlungsmodell

Die Therapiekosten werden über einen definierten Zeitraum verteilt und in Raten gezahlt.

Rückzahlungsmodell

Im Falle eines Therapieversagens werden vorher definierte (anteilige) Kosten erstattet oder notwendige Folgetherapien (anteilig) finanziert.

Erstattungsbetrag-orientiertes Modell

Der Erstattungsbetrag orientiert sich an den tatsächlichen Durchschnittsergebnissen der bislang behandelten Patient:innen in der GKV-Bevölkerung.

Innovative Erstattungsmodelle

Kollektiv-Verträge Regelung

Für die Gentherapie wird ein einzelner Vertrag zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem pharmazeutischen Unternehmen im Rahmen der Erstattungsbetragsverhandlungen nach §130b SGB V geschlossen.

Selektiv-Verträge Regelung

Einzelne Krankenkassen schließen mit einem pharmazeutischen Unternehmen individuelle Verträge.



Therapien ausgerichtet, bei denen u.a. unter Berücksichtigung der Jahrestherapiekosten des bisherigen Therapiestandards eine Einigung in Bezug zum festgestellten Zusatznutzen erzielt werden will. Da Gentherapien jedoch an der Ursache der Erkrankung ansetzen, kann eine einmalige Behandlung unter Umständen ausreichen, um die physiologische Funktion eines fehlerhaften Gens über längere Zeit zu kompensieren. In der Regel fällt somit bei der Erstattung der Gentherapie einmalig ein höherer Betrag an, während die Folgekosten geringer sind.

Die vertraute Vorgehensweise mittels der Einigung auf Jahrestherapiekosten kann deshalb in der bekannten Form nicht zur Anwendung kommen, sondern muss um einen zeitlichen Faktor ergänzt werden. Dieser muss dem Zeitraum des anzunehmenden Therapieeffektes Rechnung tragen, während zum Zeitpunkt der Erstattungsverhandlungen Daten zur langfristigen Wirksamkeit einer Gentherapie noch in der Erhebung sind.

Um den Besonderheiten von Gentherapien des Weiteren Rechnung zu tragen, werden verschiedene Ansätze diskutiert, wie das finanzielle Risiko zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen fair verteilt werden kann. Bei der Thematisierung von innovativen Erstattungsmodellen (siehe Grafik oben) muss jedoch berücksichtigt werden, dass ihnen jeweils individuelle, indikations- und therapiespezifische Vereinbarungen zugrunde liegen und es sich nicht um einen standardisierten Prozess handelt. Dies bedeutet einen hohen administrativen Aufwand, eröffnet gleichzeitig jedoch neue Verhandlungsspielräume.

Auch eine Umsetzung der Gleichstellung verschiedener Vertragsmodelle vor dem Hintergrund des sogenannten Risikopools wäre zu begrüßen, um eine erhöhte Flexibilität zu gewährleisten. Die Wiedereinführung des Risikopools wurde mit dem Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz beschlossen. Er gleicht seit 2021 hohe finanzielle Belastungen einzelner Krankenkassen solidarisch aus.²⁸

Was in Deutschland ungeachtet dessen eine bestehende Herausforderung darstellt, sind Fragen rund um das Thema Generierung und Verfügbarkeit von Daten zu Therapieverläufen (siehe Abschnitt 2), um innovative Erstattungsmodelle adäquat abbilden zu können, im Zuge derer der Erfolg einer Therapie individuell abgebildet wird. Ein praxistaugliches Vorgehen unter Wahrung datenschutzrechtlicher Standards lässt auf seine Etablierung warten.

Innovative Erstattungsmodelle können – richtig durchdacht und partnerschaftlich umgesetzt – Individuallösungen für Gentherapien darstellen, um ihre Verfügbarkeit für Patient:innen langfristig sicherzustellen. Durch sie wird nicht nur der Zugang zur Gentherapie für Patient:innen mit Seltenen Erkrankungen erleichtert, sondern auch den mit diesen innovativen Therapieoptionen einhergehenden Besonderheiten

Rechnung getragen, die im Zuge der Erstattungsbeitragsverhandlungen auftreten.

Im hochgradig individuellen Therapieverlauf Seltener Erkrankungen sollte der Nutzen einer Gentherapie auch im Kontext der Erstattungsbeitragsdiskussion im Vordergrund stehen. Voraussetzung dafür ist die Bereitschaft zur Flexibilisierung bestehender Prozesse und Kooperation aller Akteur:innen des Gesundheitswesens. Deutschland hat hier die Möglichkeit, internationaler Vorreiter zu sein und weltweite Standards in der komplexen Thematik der Finanzierung der Gentherapien zu setzen.

Handlungsempfehlung



Flexibilisierung der Prozesse in der Erstattung

Der innovative Ansatz von Gentherapien muss sich auch in den rechtlichen und regulatorischen Rahmenbedingungen der Erstattungsbeitragsverhandlungen nach dem Verfahren des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG-Verfahren) widerspiegeln. Alle Beteiligten sollten bereit sein, bestehende Prozesse zu flexibilisieren und die Umsetzbarkeit innovativer Erstattungsmodelle individuell zu prüfen.



Faktencheck Gentherapie

Mythos 1:

Eine Gentherapie verändert mein Erbgut.

Teilweise wahr – bei Gentherapien muss man zwischen zwei Ansätzen unterscheiden: der somatischen Gentherapie und der Keimbahntherapie. Bei der Keimbahntherapie wird die DNA von Geschlechtszellen (z. B. Spermien- oder Eizellen) verändert. Dadurch wird tatsächlich in das Erbgut eingegriffen und Änderungen können an nachfolgende Generationen vererbt werden.

ABER: Dieser Ansatz ist in Deutschland verboten.⁷ Die somatische Gentherapie hingegen greift nicht in das Erbgut von Keimbahnzellen ein, da die Veränderungen lediglich an Körperzellen vorgenommen werden. Das Erbgut von Eizellen oder Spermienzellen bleibt also vollkommen unverändert. Diese Form der Therapie ist in Deutschland erlaubt.^{29,30}

Mythos 2:

Nach einer Gentherapie bin ich vollständig gesund.

Theoretisch bei einigen Ansätzen denkbar, aber derzeit nicht Realität. Die grundsätzliche Idee der Gentherapie ist die ursächliche Behandlung einer Erkrankung. Das heißt, wir sprechen nicht nur von einer Therapie der Symptome, sondern setzen an der Ursache – dem

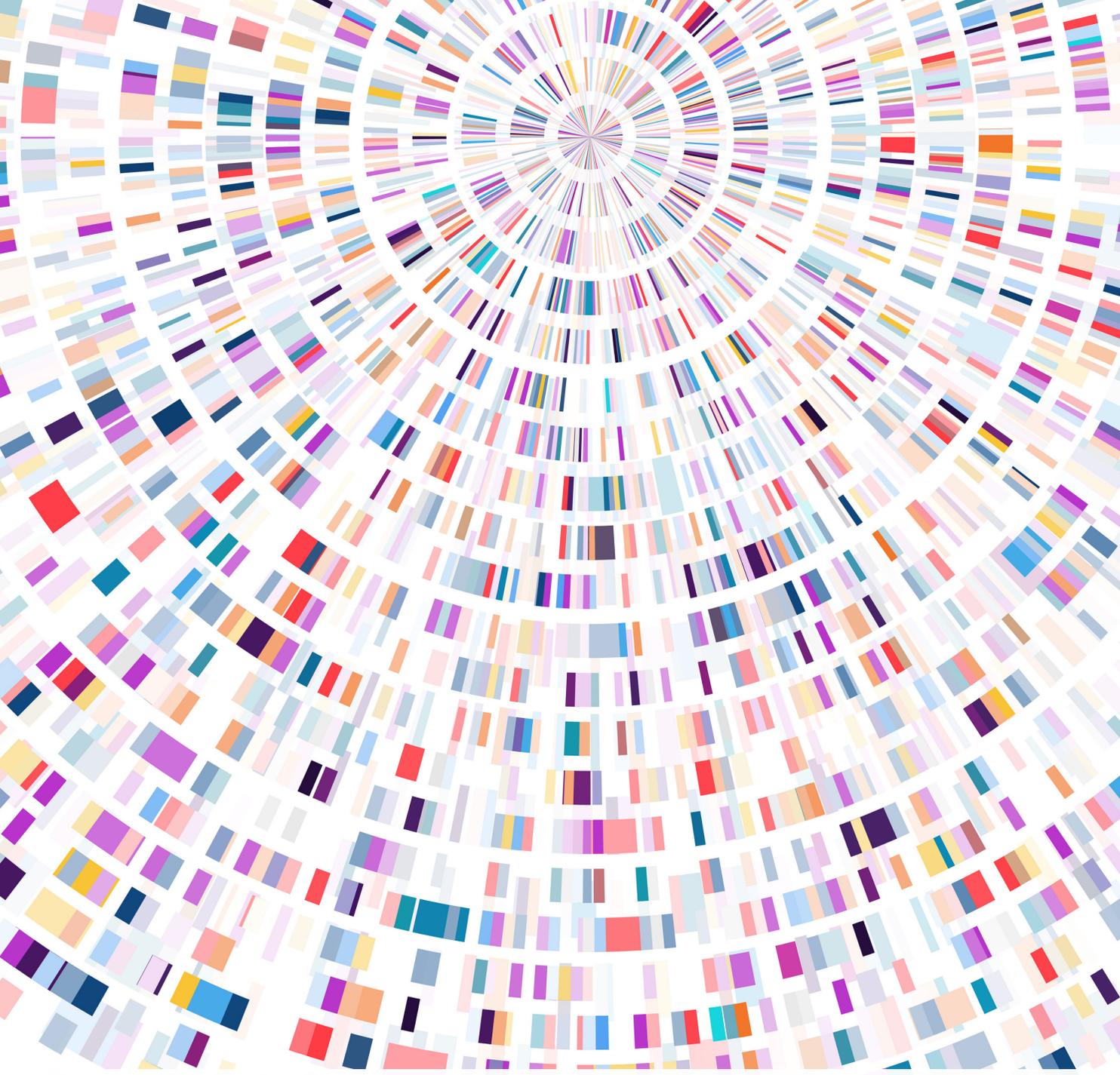
Gendefekt – an. Was mit einer Gentherapie aktuell erreicht werden kann, variiert je nach Erkrankung. Eine vollständige Heilung von Erkrankungen ist heutzutage mit Hilfe der Gentherapie noch nicht möglich.

Mythos 3:

Gentherapien sind unbezahlbar.

Das nicht, wohl aber kostenintensiv. Als innovative Therapieoptionen haben Gentherapien bei bestimmten, teils Seltenen Erkrankungen, das Potenzial einer bislang nicht dagewesenen, ursächlichen Behandlung. Die Herausforderung ist, dass sich Gentherapien – anders als z. B. Generika-Arzneimittel – nicht kostengünstig und schnell in der Massenproduktion herstellen lassen. Stattdessen müssen sie individualisiert

hergestellt werden: in spezialisierten Laboren und Fertigungsanlagen, mit spezifischer Infrastruktur, aus ausgewählten Bestandteilen, unter höchsten Qualitäts- und Sicherheitsstandards und in einem langwierigen Prozess von im Schnitt 9 bis 10 Monaten. Dabei sind Rohmaterialien zur Herstellung begrenzt und kostspielig. Nur wenige Unternehmen können das im großen Maßstab realisieren.



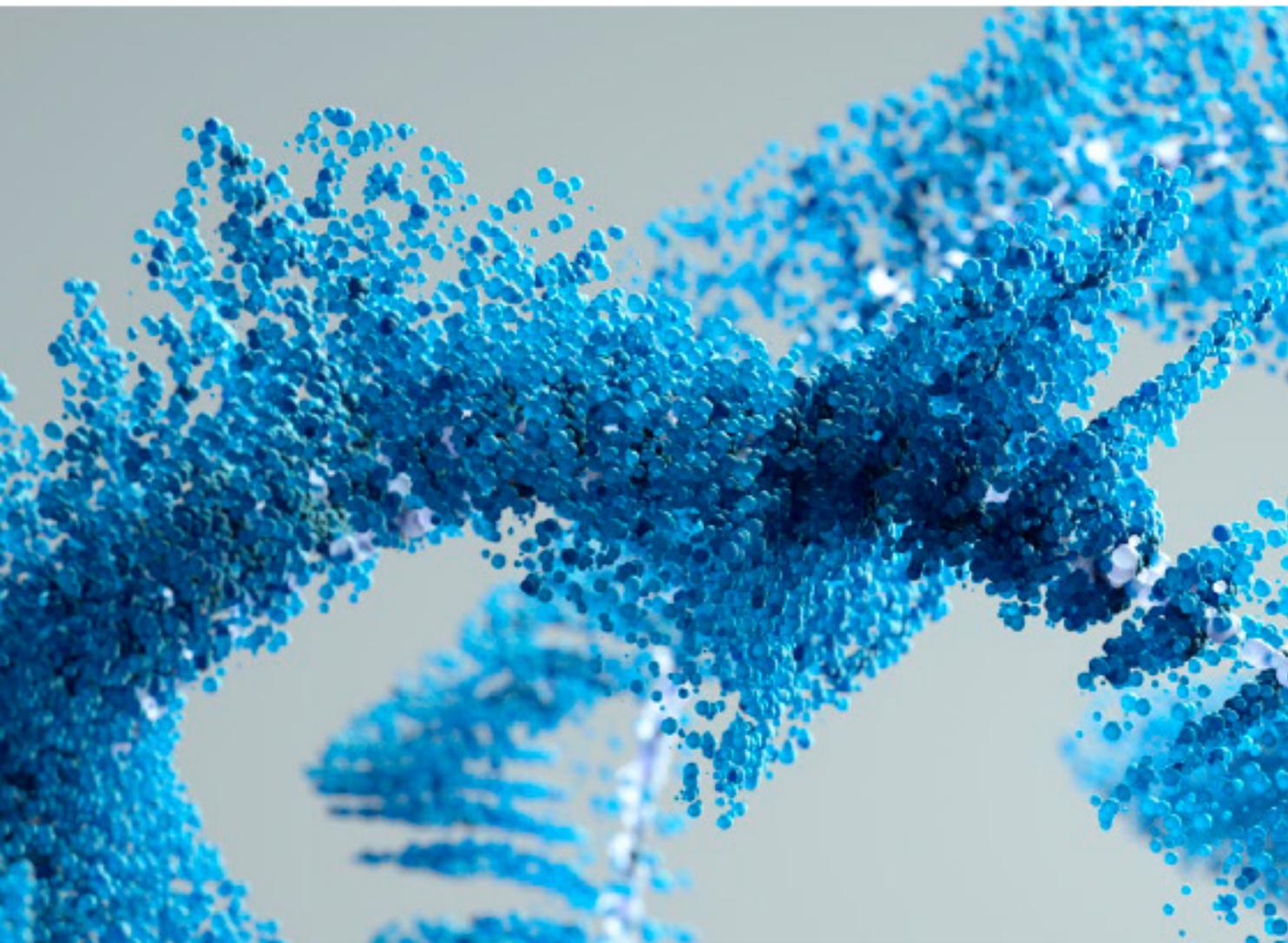
<https://genterapie.pfizer.de/>

Menschliche Gene und Gentherapie – jetzt weiterlesen

Das Potenzial von Gentherapien ist groß. Sie erlauben Patient:innen mit Seltenen Erkrankungen die Perspektive auf eine Verbesserung ihrer Lebensqualität und eine längere Lebenserwartung. Wo diese innovativen Therapien ansetzen und wie sie funktionieren, können Sie digital nachlesen. Lassen Sie sich durch die Welt der Gene und Zellen führen und erfahren Sie, auf welche Weise die Gentherapie wirkt.

Referenzen

- ¹ Bundesministerium für Gesundheit: Seltene Erkrankungen, Stand 23.06.2022, <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html> (letzter Zugriff 28.06.2023).
- ² Die forschenden Pharma-Unternehmen (vfa): Positionspapier Orphan Drugs, Stand Juli 2023, zum Download verfügbar auf: [vfa.de/orphandrugs](https://www.vfa.de/orphandrugs) (letzter Zugriff 19.09.2023).
- ³ Antwort der Bundesregierung eine die Kleine Anfrage der CDU/CSU (Bundestag-Drucksache 20/5698), 16.02.2023, <https://dserver.bundestag.de/btd/20/056/2005698.pdf> (letzter Zugriff 19.09.2023).
- ⁴ Die forschenden Pharma-Unternehmen (vfa): Medikamente gegen seltene Erkrankungen, Stand 27.02.2023, [vfa.de/orphandrugs](https://www.vfa.de/orphandrugs) (letzter Zugriff 19.09.2023).
- ⁵ Kehrer C et al.: Metachromatische Leukodystrophie (MLD), <https://elaev.de/leukodystrophien/arten/mld/> (letzter Zugriff 22.09.2023)
- ⁶ European Medicines Agency: Advanced therapy medicinal products: Overview, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview> (letzter Zugriff 28.06.2023).
- ⁷ Bundesministerium der Justiz: Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz – EschG), 21.11.2011, <https://www.gesetze-im-internet.de/eschg/BJNR027460990.html> (letzter Zugriff 11.07.2023).
- ⁸ Deutscher Ethikrat: Keimbahneingriffe derzeit zu risikoreich, aber ethisch nicht auszuschließen, Pressemitteilung 03/2019, 9.05.2019, <https://www.ethikrat.org/mitteilungen/mitteilungen/2019/ethikrat-keimbahneingriffe-derzeit-zu-risiko-reich-aber-ethisch-nicht-grundsatzlich-auszuschliessen/> (letzter Zugriff 10.07.2023).
- ⁹ Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): Entwicklung der Gentherapie. Stellungnahme der Senatskommission für Grundsatz-fragen der Genforschung, Mitteilung 5, 2006, https://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/geschaeftsstelle/publikationen/entwicklung_gentherapie_0612_dt.pdf (letzter Zugriff 11.07.2023).
- ¹⁰ Kirschner, Janbert/ Cathomen, Toni: Gentherapien bei monogenen Krankheiten. Chancen und Herausforderungen, Deutsches Ärzteblatt, <https://www.aerzteblatt.de/archiv/217160/Gentherapien-bei-monogenen-Erbkrankheiten> (letzter Zugriff 11.07.2023)
- ¹¹ Deutsche Gesellschaft für Gentherapie e.V.: Was ist Gentherapie? <https://www.dg-gt.de/was-ist-gentherapie> (letzter Zugriff 28.08.2023).
- ¹² Lochmüller, Hans: Muskeldystrophie Duchenne, Duchenne Deutschland e.V., <https://www.duchenne-deutschland.de/historie/muskeldystrophie-duchenne/> (letzter Zugriff 11.07.2023).
- ¹³ Muskeldystrophie-Netzwerk e.V.: Diagnose und Behandlung der Muskeldystrophie Duchenne. Ratgeber für Familien, 2010, https://www.treat-nmd.de/dateien/treatnmd/downloads/DMD_Deutsch_Ratgeber_Nov2010.pdf (letzter Zugriff 12.07.2023).
- ¹⁴ Orphanet: Muskeldystrophie Typ Duchenne, 2009, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=98896 (letzter Zugriff 11.07.2023).
- ¹⁵ Sturm, Diethard: Hausärzte können das, wer sonst? 2017, <https://www.seltenkrankheiten.de/krankheitsbilder/hausarzte-konnen-das-wer-sonst/> (letzter Zugriff 11.07.2023).
- ¹⁶ Die forschenden Pharma-Unternehmen (vfa): ATMP: „Hier ist der Gesetzgeber nicht konsequent gewesen“, 19.03.2021, <https://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/politik/amnog-atmp> (letzter Zugriff 11.07.2023).
- ¹⁷ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Qualitätsgesicherte Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP), <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/atmp-qs/> (letzter Zugriff 11.07.2023).
- ¹⁸ The Journal of Gene Medicine: Gene Therapy Clinical Trials Worldwide, 2022, <https://a873679.fmhost.com/fmi/webd/GTCT> (letzter Zugriff 12.07.2023)
- ¹⁹ European Medicines Agency (EMA): Clinical Trials Regulation, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation> (letzter Zugriff 12.07.2023)
- ²⁰ European Medicines Agency (EMA): Guideleine on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials, Draft, 31.01.2019, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-non-clinical-and-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy-medicinal-products-clinical-trials_en.pdf (letzter Zugriff 22.01.2024)
- ²¹ European Medicines Agency (EMA): Multidisciplinary: gene therapy, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-gene-therapy> (letzter Zugriff 12.07.2023)
- ²² Die forschenden Pharma-Unternehmen (vfa): Der Nutzen von Registern für Patienten, Patientenportal, 13.07.2020, <https://www.vfa-patientenportal.de/arzneimittel/entwicklung-und-forschung/der-nutzen-von-registern-fuer-patienten#:~:text=Register%20dienen%20dazu%2C%20das%20Versorgungsgeschichten,%C3%BCber%20die%20Qualit%C3%A4t%20der%20Behandlung.> (letzter Zugriff 12.07.2023)
- ²³ Gemeinsamer Bundesausschuss: Anwendungsbegleitende Datenerhebung bei neuen Arzneimitteln, <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/anwendungsbegleitende-datenerhebung/> (letzter Zugriff 12.07.2023)
- ²⁴ European Medicines Agency (EMA): Orphan designation: Overview, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview> (letzter Zugriff 12.07.2023)
- ²⁵ Die forschenden Pharma-Unternehmen (vfa): Was der Orphan Drug-Status für ein Medikament bedeutet (und was nicht), 21.02.2023, <https://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/artikel-wirtschaft-politik/was-der-orphan-drug-status-fuer-ein-medikament-bedeutet.html> (letzter Zugriff 12.07.2023)
- ²⁶ Haas, Antje et al.: 10 Jahre AMNOG: Eine Erfolgsgeschichte mit angezogener Handbremse, Gesundheits- und Sozialpolitik (G+S) 2021:8-17
- ²⁷ Die forschenden Pharma-Unternehmen (vfa): Zusatznutzenbewertung schnell erklärt, 17.07.2018, <https://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/abgesundheitspolitik/zusatznutzenbewertung-schnell-erklart.html> (letzter Zugriff 12.07.2023)
- ²⁸ Bundesministerium für Gesundheit: Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz, 1.04.2020, <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fairer-kassenwettbewerb-gesetz.html> (letzter Zugriff 12.07.2023)
- ²⁹ Die forschenden Pharma-Unternehmen (vfa): Positionspapier Somatische Gentherapie, Stand März 2020, <https://www.vfa.de/embed/pos-somatische-gentherapie.pdf> (letzter Zugriff 19.09.2023).
- ³⁰ Wirth T et al. Gene 2013; 525(2): 162–169.
- ³¹ Orkin SH et al. Science 2016; 352: 1059–1061.



Pfizer – Breakthroughs that change patients' lives

Damit Menschen Zugang zu Therapien erhalten, die ihr Leben verlängern und erheblich verbessern, setzen wir bei Pfizer auf Wissenschaft und nutzen unsere globalen Ressourcen. Unser Anspruch ist es, bei der Entdeckung, der Entwicklung und der Herstellung innovativer Medikamente und Impfstoffe Standards zu setzen – hinsichtlich ihrer Qualität, Sicherheit und des Nutzens für Patient:innen. Einen Unterschied für alle zu machen, die sich auf uns verlassen, daran arbeiten wir seit mehr als 170 Jahren.

Der Hauptsitz von Pfizer ist in New York. In Deutschland sind mehr als 2500 Mitarbeitende an drei Standorten tätig: Berlin, Freiburg und Karlsruhe. Das Werk in Freiburg ist Vorreiter in Sachen Nachhaltigkeit und Industrie 4.0.

Impressum: Pfizer Pharma GmbH, Friedrichstraße 110, 10117 Berlin

Kontakt: PolicyAffairs.Germany@pfizer.com

