

# Drug-Future- Report

Wie bleiben Arzneimittel  
in Zukunft bezahlbar?

**TK**  
Die  
Techniker



**Drug-Future-Report** – Herausgeber: Techniker Krankenkasse, Unternehmenszentrale, Bramfelder Straße 140, 22305 Hamburg, [tk.de](http://tk.de); Versorgungsinnovation, Team Arzneimittelverordnungssteuerung: Tim Steimle (verantwortlich); Konzeption (Dr. Goentje-Gesine Schoch); Autoren: Lena Kristin Arndt, Dennis Chytrek, Cornelius Fühner, Michael Ihly, Dr. Sandra Neitemeier, Thomas Schulz (freier Journalist), Svenja Christien van Eijk; Gestaltung: The Ad Store GmbH, Hamburg; Produktion: Nicole Klüver; Litho: Hirte GmbH & Co. KG, Hamburg; Druck: TK-Hausdruckerei.

© **Techniker Krankenkasse**. Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Einwilligung der TK. Die enthaltenen Informationen wurden sorgfältig recherchiert. Für eventuelle Änderungen oder Irrtümer können wir keine Gewähr übernehmen.

Für eine bessere Lesbarkeit haben wir im Text auf die Unterscheidung in eine männliche und eine weibliche Form verzichtet. Selbstverständlich sind hier Frauen und Männer gleichermaßen angesprochen. Stand: Januar 2019

# Inhalt

## Einleitung

## Therapien der Zukunft

- 9 Digitale Datenmedizin
- 11 Länger leben
- 12 Konvergenz
- 14 Krebsfrüherkennung per Bluttest
- 16 Erste Alzheimer-Therapien?
- 19 Genetik als Grundlage
- 20 Gentherapien
- 22 Beispiel Hämophilie
- 23 CRISPR
- 27 Große Herausforderungen

## Die Bluterkrankheit

- 30 Die vererbte Bluterkrankheit
- 33 Spontan auftretende Formen der Bluterkrankheit
- 33 Hemmkörper-Hämophilie
- 34 Symptome der Bluterkrankheit
- 36 Therapie
- 37 Die erste Generation der Faktorpräparate
- 38 Biotechnologischer Fortschritt bei den Faktorpräparaten
- 39 Langwirksame Produkte in der Therapie
- 40 Weitere therapeutische Möglichkeiten
- 40 Antikörper gegen Antikörper – Umgehung der Faktorpräparate

## Die Bluterkrankheit morgen

47 Hämophilie

### Payment 3.0

- 52 Kategorisierung langwirksamer Gentherapien
- 53 Zulassung von ATMPs
- 54 ATMPs als Orphan-Arzneimittel
- 56 Besondere Zulassungsverfahren
- 58 Erstattungsfähigkeit und Preissetzung innovativer Arzneimittel in Deutschland
- 59 ATMPs und frühe Nutzenbewertung
- 61 Innovative Erstattungsmodelle
- 61 Der dynamische Evidenzpreis

## Key Points zum Drug-Future-Report

### Literaturverzeichnis

- 67 Quellen „Einleitung“
- 67 Quellen „Die Bluterkrankheit“
- 70 Quellen „Payment 3.0“

# Einleitung



Kinder mit einer angeborenen Augenkrankheit können wieder sehen. Unheilbar kranke Blutkrebspatienten leben viele Jahre symptomfrei. Kinder mit einer angeborenen Muskelerkrankung lernen laufen.

Was bis vor kurzem noch unvorstellbar klang, scheint in greifbare Nähe zu rücken oder ist zum Teil bereits Realität. CAR-T, die sogenannte „Genschere“ CRISPR und Gentherapien sind in aller Munde. Sie sollen möglich machen, was lange Zeit unmöglich war. Mit diesen Technologien betritt die Medizin Neuland, welches mit großen Hoffnungen für viele schwerkranke Patienten verbunden ist. Wohin die Reise letztendlich geht, können wir zwar noch nicht genau überblicken, aber es besteht eine große Chance, dass wir in den kommenden Jahren

einige wirklich bahnbrechende Therapien erhalten werden. Die europäische Arzneimittelbehörde EMA unterstreicht die Besonderheit dieser Therapien, indem sie als „advanced therapy medicinal products“ (ATMPs) eingestuft werden.

Es steht außer Frage, dass schwerkranke Menschen möglichst schnell vom medizinischen Fortschritt profitieren müssen, spricht: die neuen Therapien auch angewendet werden. Hier stehen wir aber aktuell vor dem Problem, dass dafür die geeigneten Strukturen fehlen. Die Datenlage bei Markteintritt ist häufig sehr dünn. Die untersuchte Patientenzahl vor Marktzulassung ist in vielen Fällen zu klein, um Sicherheit und Langzeit-Wirksamkeit nachzuweisen (Duijnhoven et al., 2013). Es werden

## 6 Drug-Future-Report

immer mehr Arzneimittel beschleunigt oder bedingt auf einer geringen Datenlage zugelassen (Schwabe et al., 2018). Besonders für die Orphan-Arzneimittel gilt, dass diese Lücken in der Evidenz häufig auch viele Jahre nach der Zulassung nicht geschlossen werden (Joppi et al., 2016).

Außerdem gehen diese neuen Therapien mit enorm hohen Kosten einher, die sich anders als bei klassischen Arzneimitteln auf einige wenige und zum Teil sogar nur auf eine einzige Gabe verteilen. Daher sind Ärzte immer wieder verunsichert und schrecken vor deren Anwendung zurück. Bei Jahrestherapiekosten, die bereits heute im sechsstelligen Bereich liegen können, ist dies nicht verwunderlich.

Dies führt zu der Frage, inwieweit klassische Erstattungsmodalitäten für die ATMPs noch geeignet sind und ob es sich bei ihnen überhaupt noch um Arzneimittel handelt. Wir müssen jetzt handeln und das System an die zukünftigen Gegebenheiten anpassen, damit wir in ein paar Jahren nicht vor

dem Problem stehen, dass wir neue Therapien haben, die durch das System von Zulassung und Erstattung fallen und daher in Deutschland den Patienten nicht zur Verfügung stehen.

Auch gesellschaftlich begeben wir uns mit den neuen Therapien auf unbekanntes Terrain. Denn so wünschenswert und vielversprechend die neuen Ansätze auch sind, bringen sie doch auch einige Fragen mit sich: Welche Patienten sind geeignet für eines der neuen Verfahren? Wie kann eine angemessene und nachhaltige Vergütung dieser Methoden erfolgen? Hinzu kommen die ethischen Fragen: Wer haftet bei einer Gentherapie für mögliche Spätfolgen beim einzelnen Patienten oder auch seinen Nachkommen? Wie weit darf Genchirurgie gehen? Wo liegt die Grenze zwischen medizinischer Indikation und DesignerBabys?

Um sich grundlegend mit diesen medizinischen, ethischen und finanziellen Fragestellungen auseinandersetzen zu können, ist es notwendig, zu wissen, was die Zu-

kunft bringen könnte. Hierfür werfen wir einen Blick auf die Region, die unsere Welt in den letzten Jahren wahrscheinlich am stärksten verändert hat und aus der auch in den nächsten Jahren viele Innovationen kommen werden: das Silicon Valley. Denn längst haben nicht nur die großen Technik- und Softwarekonzerne den Gesundheitsmarkt für sich erkannt. Eine Menge Geld fließt derzeit in viele kleine Start-Up-Unternehmen, die in ihren Laboren an den Therapien von morgen forschen.

Vieles, was bislang nur Fiktion war, kann tatsächlich in einigen Jahren Wirklichkeit sein. Schon heute sehen wir, zum Beispiel bei der Behandlung der Bluterkrankheit, wie schnell die Entwicklung vorangeht und wie groß die Sprünge sein können.

Auch die Politik hat erkannt, wie wichtig dieses Thema ist, und geht es im Rahmen des Referentenentwurfs zum GSAV mit der Einführung von Registern zur Datenerhebung bei Orphan-Arzneimitteln an. Dies ist ein wichtiger erster Schritt hin zu besserer Evidenzgenerierung, adressiert aber noch

nicht alle Herausforderungen, denen wir im Rahmen der neuen Therapien gegenüber stehen werden. Vor allem die Frage der Erstattung bleibt hierbei bislang unberücksichtigt. Denn es ist jetzt schon klar, dass diese Entwicklung unser Gesundheitssystem vor große finanzielle Herausforderungen stellt, die wir auch als Gesellschaft diskutieren müssen.

Mit diesem Report wollen wir einen Diskurs anstoßen und darauf aufmerksam machen, dass wir unser Gesundheitssystem anpassen müssen, damit die neuen Therapien in Zukunft auch beim Patienten ankommen und gleichzeitig bezahlbar bleiben. Denn die beste und innovativste Medizin kann nur nützen, wenn der richtige Patient sie zur richtigen Zeit erhält.



**Dr. Jens Baas**

Vorsitzender des Vorstandes  
der Techniker Krankenkasse

# Therapien der Zukunft

## Wie das Silicon Valley die Medizin revolutioniert von Thomas Schulz

Im Silicon Valley wird seit Jahrzehnten immer wieder die Zukunft erfunden. Internet, Smartphone, künstliche Intelligenz wurden hier wesentlich entwickelt und kommerzialisiert. Wohin die Reise als Nächstes geht, lässt sich stets ablesen an überdimensionierten Werbetafeln, die zu Dutzenden den Highway 101 säumen, die Hauptschlagader der Region. Zuletzt tauchten hier immer mehr solcher Werbetafeln auf: „Code to fight cancer.“ Auf Deutsch: „Programmiere, um den Krebs zu bekämpfen.“ Händeringend gesucht werden nicht nur IT-Spezialisten, die sich in die Medizin stürzen wollen, sondern auch Onkologen, die sich für IT interessieren. Dutzende neuer Start-ups konkurrieren mit Google, Apple, Microsoft und anderen Konzernen um Personal für ein Thema, auf das sich dort dieser Tage alle stürzen. Die Vordenker im Silicon Valley sind sich einig: In der Medizin ist eine Revolution im Gange, schon in wenigen Jahren wird dieses Feld ganz anders aussehen.

Ähnlich ist die Stimmung in diesen Tagen fast überall, wo an der menschlichen Gesundheit geforscht wird: in den Laboren der Universitäten und Biotech-Start-ups, in den Forschungsinstituten und in den Konzernzentralen der Pharmakonzerne. Unter Biologen und Mediziner herrscht ein bislang nie da gewesener Optimismus, befeuert von zahllosen Entwicklungen in zahllosen Bereichen, die alle gleichzeitig auf sie einprasseln und die vieles möglich machen, was doch gerade eben noch völlig utopisch schien: Krebs zu heilen, Zellen zu programmieren, künstliche Organe zu züchten, das Gehirn mit Maschinen zu verbinden, Gene zu manipulieren, Krankheiten per Knopfdruck zu besiegen, das Leben um 20, 30 Jahre zu verlängern. Egal, wen man fragt, nahezu einhellig sehen Experten, Forscher, Wissenschaftler die Medizin am Beginn einer Revolution. Die Menschheit ist auf dem Weg in eine technologisierte, datengetriebene, digitale Gesundheitswelt mit neuen Möglichkeiten für die Diagnose und die Therapie von Krankheiten und mit Medikamenten, die uns ein längeres, gesünderes Leben bringen sollen.



**Digitale Datenmedizin** Dahinter steht vor allem eine grundlegende Erkenntnis, getrieben von 20 Jahren Digitalisierung: Die Biologie zu entschlüsseln und Krankheiten zu verstehen ist insbesondere ein Datenproblem und deswegen zumindest teilweise von Software-Experten lösbar. Die Logik geht so: Technologie treibt den Fortschritt rasend schnell voran, die Rechenkraft explodiert, riesige Datenmengen auszuwerten wird jeden Tag einfacher, künstliche Intelligenz, die neue Wunderwaffe, mache alles leichter. Sie hilft dabei, Genome in ein paar Minuten für ein paar Hundert Dollar zu sequenzieren, neue Medikamente zu entwickeln, Zellfunktionen zu verstehen.

# 1 Milliarde

US Dollar investiert Google als Startkapital.

Was für enorme Versprechungen stecken in dieser Maschinenmedizin: neue Medikamente, weil Software nach neuen Wirkstoffkombinationen suchen kann. Neue Behandlungspläne, weil Algorithmen die individuelle Krankheitsgeschichte analysieren und mit der von Tausenden anderen Patienten vergleichen. Arbeitserleichterung für Ärzte, weil Software durch Gesichtsanalyse genetische Erkrankungen erkennt oder CT-Scans von Tumoren analysiert.

Und deswegen fließen nun Milliarden und Abermilliarden Dollar an Wagniskapital und Forschungsgeldern in diese sich anbahnende Medizinrevolution, befeuern sie weiter, machen sie noch schneller. Das Ziel ist klar: Wer ganz neue Therapien, neue Arzneimittel entwickelt, wird damit viel Geld verdienen können, sehr viel.

Google stattete gleich zwei Medizin-Tochterfirmen mit jeweils einer Milliarde Dollar aus – für den Anfang. Der Konzern hat sich vorgenommen, eine neue medizinische Plattform zu bauen, „die Infrastruktur für die digitale Gesundheitswelt“ zu schaffen. Indem es für jeden Patienten einen digitalen Phänotyp gibt, „geschaffen aus Da-

ten-Input von zahlreichen Sensoren, die verknüpft werden mit bestimmten Krankheitsbildern“. Google ist in wenigen Jahren weit gekommen mit diesem Plan, aber längst nicht mehr alleine mit solchen Ideen. Die Tech-Giganten an der amerikanischen Westküste bewegen sich bei allen großen Entwicklungen längst im Gleichschritt. Auch Amazon, Facebook, Microsoft und Apple sammeln Mediziner, Chemiker und Biologen für neue Abteilungen.

## 10 Drug-Future-Report

Auch Wagniskapitalgeber und Banken konzentrieren sich als Geldgeber immer mehr auf die Biotechnologie, legen dazu neue Fonds auf, gründen eigene Abteilungen, stellen neue Partner mit medizinischem Hintergrund ein. Allen voran Andreessen Horowitz, die wohl einflussreichste Wagniskapitalfirma der Welt.

Die Firma wird angeführt von Marc Andreessen, seit Jahrzehnten ein Vordenker der Technologie-Branche, der einst den ersten Internet-Browser Netscape mitentwickelt hat. Längst baut Andreessen keine eigenen Unternehmen mehr, sondern entscheidet, wer eine Chance verdient hat: Wo Andreessen Horowitz seine Milliarden verteilt, marschiert die Welt hin. 8.000 Start-ups bewerben sich jedes Jahr um Finanzierung, 4.000 Unternehmen aus allen Branchen lassen sich beraten, zahllose Topmanager pilgern ins Hauptquartier von Andreessen Horowitz an der Sand Hill Road in Palo Alto, einer eleganten Bungalow-Anlage mit Springbrunnen, künstlichen Bächen und moderner Kunst überall. Gleich am Eingang begrüßen Fotografien von Atombombentests den Besucher, die Symbolik ist kaum zufällig gewählt, wenigstens veranschaulicht deutlicher die Macht von Technologie.

2015 hat Andreessen Horowitz einen neuen Fonds für Biotechnologie aufgelegt, 200 Millionen Dollar schwer. Nur ein Anfang. Das Geld wird dabei nicht an traditionelle Biotech- und Pharmafirmen verteilt, sondern „an Software-Start-ups, die biotechnologische Probleme lösen wollen“, sagt Vijay Pande. Als Professor für „Structural Biology“ und Informatik leitete er das Biophysik-Programm der renommierten Stanford University. Er entwickelte dort neue Informatikprozesse zur Anwendung in Biologie und Medizin, die zu mehr als 200 wissenschaftlichen Publikationen und mehreren Patenten und neuen Medikamenten führten. Nun leitet Pande die Biotech-Investments von Andreessen. Bislang verteilte er Millionen unter anderem an Start-ups, die an Krebs-Bluttests und Nanotechnologie arbeiten.

Pande redet bedächtig und nüchtern, als analysiere er triviale, altbekannte Tatsachen, wenn er sagt, dass wir durch die Vermischung von Informatik und Medizin zweifelsfrei am Anfang eines „Jahrhunderts der Biologie“ stünden. Künstliche Intelligenz und maschinelles Lernen müssten dabei als „Mittel zum Zweck“ verstanden werden. Sie seien „der Startschuss für etwas viel Größeres“, Instrumente, „um die Biologie zu konstruieren“. Bio-Konstruktion werde „buchstäblich wie Programmierung zu handhaben“ sein. Ende 2017 investierte Andreessen auf

Pandes Empfehlung deswegen in Asimov, ein Start-up, das biologische Computerchips bauen will. Biologische Schaltkreise zu bauen sei „in vielen Teilen ähnlich dem Design von Mikroprozessoren“, so Pande. In der Theorie sei die Idee deswegen nicht neu, aber Asimov arbeitet mit neuen Software-Konzepten daran, „lebende Zellen zu bauen“. Dabei folgt die biologische Konstruktion den gleichen Prozessen wie die Konstruktion von Mikrochips. Die biologischen Schaltkreise werden zu Beginn mit der gleichen Programmiersprache codiert wie elektronische Schaltkreise. „Dieser Ansatz erlaubt es, die gleichen Werkzeuge und Ideen in der biologischen Welt anzuwenden, mit denen wir Software designen“, so Pande.

**Länger leben** Einer der Stars dieser neuen Welt und zugleich deutliches Beispiel für die neuen Ansätze in der Arzneimittelentwicklung ist Unity Biotechnology. Hier arbeiten Mediziner und Bioinformatiker daran, „die Gesundheitsspanne zu verlängern, die Zeit, in der man in guter Gesundheit lebt“. Die Vision der Gründer: „Stell dir eine Zukunft vor, in der du alterst, aber ohne die Krankheiten deiner Eltern. Eine Zukunft, in der Altern nicht schmerzt.“

Die Gründer des Start-ups sind Professoren an der Mayo-Klinik, wo sie an Alterungsprozessen forschen. 2011 veröffentlichten sie eine wissenschaftliche Studie im Wissenschaftsjournal „Nature“, die zeigte, dass Mäuse länger leben, wenn man regelmäßig eine bestimmte Art von Zellen eliminiert. Diese sogenannten seneszenten Zellen sind alternde Zellen, die zwar noch leben, sich aber nicht mehr teilen und neues Gewebe produzieren. Sie sammeln sich vor allem in Regionen des Körpers, wo sich die Merkmale des Alters besonders deutlich zeigen, in den Gelenken und Augen etwa. Und sie stehen deswegen im Verdacht, eine Mischung aus Biosignalen in den Körper abzusondern, die uns altern lässt. Wenn man diese Zellen aus dem Weg räumen würde, verschwänden dann auch die Alterserscheinungen?

Die Studien der Unity-Biotechnology-Gründer scheinen dies nahezulegen: In der Mayo-Klinik-Studie blieben von den seneszenten Zellen befreite junge Mäuse länger jung – und alte Mäuse alterten nicht weiter. Die Mayo-Professoren trugen ihre Idee ins Silicon Valley, gründeten eine Firma und erhielten 130 Millionen Dollar Startkapital. Nun wird erprobt, ob das auch bei Menschen funktioniert. Erster Testfall sind arthritische Knie: Arthrosepatienten werden häufig mit Kortison-Spritzen behandelt, die offenbar

dafür sorgen, dass die seneszenten Zellen die Produktion bestimmter Proteine einstellen, die zu Entzündungen führen. Das neue Biotech-Medikament soll nun dagegen die Zellen gleich ganz absterben lassen – und die Gelenke damit erneuern können. Die Arthrose wird also nicht nur gestoppt, der Patient wird wiederhergestellt. Ein völlig anderer Ansatz der Arzneimittelentwicklung.

**Konvergenz** Dabei gilt es zu beachten: Es geht nicht um einzelne Krankheitsbilder oder spezielle Therapien. Die medizinische

und biologische Forschung verändert sich zwangsläufig als Ganzes. Und damit auch Diagnose und Arzneimittelentwicklung. Und es verändern sich nicht nur Mittel und Methoden, sondern vor allem auch das Tempo.

Denn wir sind an einem Punkt angelangt, an dem Entwicklungen aus Jahrzehnten zusammenfließen, an dem neue Technologien aus allen möglichen Bereichen verschmelzen: aus Chemie, Physik, Materialwissenschaften, Robotik. Im Englischen gibt es ein Wort für diesen Prozess, für das gleichzeitige Zusammenfließen und Beschleunigen. Und es dient als eine Art Zauberwort im Silicon Valley, das hervorgeholt wird, wann immer es den nächsten, scheinbar überraschenden Fortschrittssprung zu erklären gibt: Convergence.

Die Digitalisierung hat zwei Jahrzehnte gebraucht, um langsam durchzusickern in jeden Winkel, jede Ecke der Zivilisation. Jetzt beginnt sie, ihre beschleunigenden Kräfte wirklich freizusetzen. Hierin liegt die eigentliche Erklärung für die rasante Entwicklung, die wir gerade erleben, in der

### Gut zu wissen!

## Konvergenz

Das Wort „Konvergenz“ stammt aus dem Lateinischen und bedeutet so viel wie „sich annähern“. Bei der Entstehung neuer Therapien fließen derzeit über Jahrzehnte gewonnene Kenntnisse aus den unterschiedlichsten Disziplinen wie Chemie, Robotik, Materialwissenschaften und Medizin zusammen, um optimale Behandlungsstrategien für verschiedenste Erkrankungen zu entwickeln.

Medizin ebenso wie in vielen anderen Bereichen: Der Fortschritt verläuft nicht geradlinig, sondern exponentiell. Er bewegt sich in Verdopplungssprüngen, die mit der Zeit immer gewaltiger werden.

Als Metapher hilft die Geschichte von der Erfindung des Schachspiels. Der Legende nach verhandelte der Erfinder des Schachspiels seine Bezahlung mit dem Kaiser von Indien so: „Alles, was ich will, ist ein Häufchen Reis. Lass uns die Menge ermitteln, indem wir ein Reiskorn auf das erste Feld des Schachbretts legen, auf das zweite zwei Körner, auf das dritte vier, auf das vierte acht, und so immer weiter mit den Verdopplungen, bis zum letzten, dem 64.“

Auf den ersten Feldern liegen also sehr wenige Reiskörner. Das war die bisherige Geschichte des Fortschritts in den vergangenen 10.000 Jahren Menschheitsgeschichte: Er wächst zwar exponentiell, aber es fühlt sich linear an, weil der Verdopplungseffekt in der Summe immer noch relativ klein ist. Richtig interessant wird es erst in der zweiten Hälfte des Schachbretts. Dort explodieren die Zahlen: Nach 32 Schachfeldern kommen bereits Milliarden Reiskörner zusammen. Viele Wissenschaftler sind der Meinung, dass wir zu Beginn dieses Jahr-

zehnts die zweite Hälfte des Schachbretts erreicht haben, dass die exponentiellen Sprünge, die der Fortschritt macht, nun so atemberaubend sind, dass man sie immer schwerer begreifen kann.

Doch zu spüren sind die Folgen des sich rasant steigernden Fortschritts schon jetzt. Und im nächsten Jahrzehnt werden sie noch deutlicher werden und sich auf alle Lebensbereiche erstrecken. Nirgends jedoch werden sie existenzieller sein als in der Medizin und in der Biologie.

Das vergangene Jahrhundert war davon geprägt, dass wir gelernt haben, zwei grundsätzliche Bausteine der Welt zu verstehen: das Atom und das Byte. Beide Entdeckungen haben uns gezeigt, welche großen Folgen es haben kann, kleinste Einheiten zu beherrschen. Nun sind wir auf dem Weg, die dritte Grundeinheit zu beherrschen: das Gen. Wenn es uns gelingt, die Kontrolle über die biologische Information zu erlangen, wird das die Welt erneut grundlegend verändern.

Es ist dieses Tempo, das nun Ideen, die eben noch wie Science Fiction klangen, plötzlich in greifbare Nähe rücken lässt, sodass grundlegend neue Ansätze nicht über Jahrzehnte entwickelt werden, sondern in wenigen Jahren, Monaten.

## 14 Drug-Future-Report

**Krebsfrüherkennung per Bluttest** Solche etwa: Das Biotech-Unternehmen Grail – benannt nach dem Heiligen Gral – arbeitet an einem standardisierten Krebsfrüherkennungstest basierend auf Blutproben. Ziel ist, dass sich alle Menschen routinemäßig durch sogenannte „liquid biopsies“, flüssige Gewebeproben, testen lassen, ob sie Warnhinweise auf Krebs in sich tragen. Diese Idee ist eine große Wette auf die Macht der digitalen Technologie: Die Forscher hoffen, dass sich mit rasend schnellen DNA-Sequenzierungsmaschinen, Künstlicher Intelligenz (KI) gestützter Software und neuen Analyseverfahren das genetische Material erkennen lässt, das selbst von kleinsten, noch unerkannten Tumoren abgesondert wird.

Grail ist mindestens genauso Software-Unternehmen wie Biotech-Firma. Aus den Blutproben jedes Patienten sammeln die Techniker rund 1.000 Gigabyte Daten und jagen diese dann durch einen Klassifizierer,

der mit KI-Algorithmen nach Mustern sucht. Wenn solche Früherkennungsbluttests Standard werden sollten, würde Grail wohl schnell zur größten Big-Data-Firma der Welt, so Jeff Huber, der Gründungschef von Grail. Nicht zufällig war er zuvor Topmanager bei Google.

Die Grundlage der ambitionierten Pläne für liquid biopsies bildet eine in der Medizin schon länger bekannte Tatsache: Im Blut lässt sich Krebs früher feststellen als durch andere körperliche Anzeichen. Mitunter lassen sich im Blut schon Spuren einer Erkrankung finden, wenn der Patient sich noch kerngesund fühlt. In der Klinik werden heute schon flüssige Gewebeproben eingesetzt, um Tumoranalysen an bereits vorangeschrittenen Krebserkrankungen vorzunehmen. Und mehrere Start-ups, wie etwa Guardant Health, bieten DNA-Tests für Menschen an, die bereits an Krebs erkrankt waren oder sind und die das Stadium der Erkrankung beobachten wollen. Schon 1948 hatten Wissenschaftler im Blut frei herumschwirrende DNA entdeckt. 1977 fand man heraus, dass sie im Blut von Krebspatienten in höheren Konzentrationen vorkommt. Daraus einen

sicheren Indikator für eine Krebserkrankung zu entwickeln, wurde aber erst mit der DNA-Sequenzierungstechnologie möglich. Seit Anfang des Jahrzehnts etwa werden liquid biopsies regelmäßig genutzt, um per Blutuntersuchung bereits im Mutterleib ungeborene Kinder auf Erbkrankheiten wie das Downsyndrom zu testen: Aus dem Blut der Mutter lassen sich DNA-Teile des Fötus fischen und untersuchen.

Aber die unterschiedlichsten Krebsformen in Menschen zu erkennen, wie Grail es plant, ist ein weit futuristischeres Unterfangen. Trotzdem sind reihenweise Geldgeber bereit, erhebliche Summen in die Idee zu investieren: Grail sammelte mehr als eine Milliarde Dollar Kapital ein und gehört damit zu den bestfinanzierten privaten Biotech-Start-ups der Welt. Zu Grails Geldgebern gehören unter anderem Amazon-Gründer Jeff Bezos, Google, Bill Gates, der Konzern-Multi Johnson & Johnson und Illumina, der führende Hersteller von DNA-Sequenzierern. Große Teile des Hauptquartiers von Grail in Menlo Park, gleich in der Nähe von Facebook, sind deswegen auch mit neuartigen DNA-Sequenzierungsmaschinen vollgestellt.

### Gut zu wissen!

## Big Data

Der Begriff „Big Data“ stammt aus dem Englischen und bezeichnet wörtlich „große Datenmengen“. Diese Datenmengen sind zu groß, um sie mit herkömmlichen Methoden auszuwerten. Daher wird der Ausdruck heute eher als Sammelbezeichnung für digitale Technologien verwendet, die zum Sammeln, aber auch Auswerten dieser großen Datenmengen genutzt werden.

Testen wollen die Grail-Forscher ihre Technologie an einem ersten Großprojekt: Aus den Blutproben von 120.000 Frauen sollen die frühen DNA-Signaturen von Brustkrebs herausgefiltert werden. Statistisch gesehen werden 650 Frauen aus dieser Testgruppe innerhalb eines Jahres Brustkrebs entwickeln. Grail will dann die gesammelten Proben analysieren, um festzustellen, ob der DNA-Test den Krebs korrekt vorhergesagt hätte.

Ob sich die großen Pläne des Unternehmens, schon bis Ende des Jahrzehnts einen allgemeingültigen Krebsbluttest bereitzustellen, bewahrheiten, wird jedoch von vielen Krebsexperten bezweifelt. Denn noch ist unklar, welche Daten aus den liquid biopsies worauf hinweisen. Zudem müsste der Test nahezu perfekt sein, Fehler, falsche Positivmeldungen, ausgeschlossen: Wenn tatsächlich Millionen Menschen jedes Jahr getestet würden, wären schon wenige fehlerhafte Krebsdiagnosen genug, um zu einer Panikwelle zu führen und die Krankenhäuser zu überlasten. Und was sind die Folgen für das Gesundheitssystem, wenn jedes Jahr Hunderttausende zusätzliche Patienten mit frühen Krebsdiagnosen in die Kliniken strömen und dabei unklar ist, ob sie eigentlich behandelt werden müssen?

**Erste Alzheimer-Therapien?** Aber es wird solche neuen, revolutionären Ansätze brauchen, um in die Bereiche vorzudringen, die uns bislang verschlossen blieben. Nirgends wird das deutlicher als bei den Demenzerkrankungen. Die neurodegenerativen Krankheiten, zu denen Alzheimer zählt, drohen zur großen Nemesis der alternden westlichen Gesellschaften zu

### Gut zu wissen!

## Alzheimer

Alzheimer ist die häufigste Form der Demenz. Der Name geht auf den deutschen Arzt Alois Alzheimer zurück, der im Jahr 1906 die Krankheit erstmals beschrieb. Alzheimer ist durch einen fortschreitenden Verlust geistiger Fähigkeiten gekennzeichnet. Der Verlauf der Erkrankung kann mit Medikamenten etwas verzögert werden, ist aber nicht aufzuhalten, geschweige denn heilbar. In Deutschland erkranken jedes Jahr circa 300.000 Menschen neu an Alzheimer.



werden: Die Zahl der Demenzerkrankten wächst seit Jahren dramatisch, denn es gibt keine wirksamen Therapien. Jahrzehntelange Experimente brachten keinen Durchbruch, Forschungsgelder in Milliardenhöhe verpufften nahezu ergebnislos.

Mehr als 100 Jahre ist es her, dass der bayrische Arzt Alois Alzheimer erstmals über diese „eigenartige Erkrankung der Hirnrinde“ sprach, die häufigste Ursache für Demenz, mit gnadenlosem Verlauf, an dessen Ende das Selbst der Erkrankten im Nichts verschwindet. Bei der Behandlung und Heilung dieser Krankheit ist die Medizin bis heute jedoch kaum einen Schritt weitergekommen. Neurodegenerative Krankheiten sind ein Forschungsfeld, das Wissenschaftler verzweifeln lässt. 99,6 Prozent aller in einer Studie untersuchten Behandlungsversuche zwischen 2002 und 2012 schlugen fehl. Über 100 experimentelle Therapien scheiterten in den vergangenen 20 Jahren. Eine niederschmetternde Statistik.

Über 100 Millionen Menschen werden bald weltweit an Alzheimer erkrankt sein, und es gibt keine einzige wirksame Therapie? So viel ist klar: Wer zuerst ein Medikament auf den Markt bringt, das Alzheimer heilen oder zumindest stoppen kann, wird Milliarden verdienen.

Allein die Hoffnung darauf bringt Investoren dazu, bislang kaum vorstellbare Summen bereitzustellen. Aber es sei ganz sicher mehr als Hoffnung, „die Chance ist endlich da“, wirksame Medikamente gegen Alzheimer, Parkinson und andere neurodegenerative Erkrankungen rückten in Reichweite, sagt Alexander Schuth, Gründer und Chief Operating Officer von Denali Therapeutics. Und es gibt viele, die ihm glauben. Rund 220 Millionen Dollar nur als erste Anschubfinanzierung sammelten Schuth und seine beiden Mitgründer ein, innerhalb weniger Tage im Januar 2015. In kaum mehr als einem Jahr wurde aus Denali ein Einhorn: So werden die extrem seltenen, jungen Unternehmen genannt, die rasend schnell aufsteigen und bereits kurz nach der Gründung und mit wenigen Mitarbeitern schon mehr als eine Milliarde Dollar wert sind. Facebook brauchte 396 Tage um die Milliardengrenze zu überspringen. Denali: 390 Tage.

„Die Wissenschaft bricht auf“, sagt Schuth. Und sie bringt neue Wege zum Vorschein, die bislang unsichtbar waren. Teils buchstäblich. Die Diagnose von Alzheimer erfolgt per Autopsie, so stand es im Lehrbuch, als Schuth in den 1990er Jahren Medizin studierte. Heute lässt sich mit neuen Computerverfahren auch in lebende Köpfe schauen.

„Was zuletzt scheiterte, wurde entwickelt mit dem Wissen der 1990er Jahre“, sagt Schuth und meint damit: Es könnte auch genauso gut aus den 1950er Jahren stammen, verglichen mit dem Wissen von heute liegen zwischen der damaligen Forschung und den heutigen Ansätzen Welten. Vor allem dank der Genetik, die eine besonders rasante Entwicklung genommen hat: Ein menschliches Genom zu sequenzieren, also das gesamte Erbgut zu analysieren, kostete vor zehn Jahren noch viele Millionen Dollar. Heute sind es wenige Hundert. Zehntausende von Patienten können nun für Studien genetisch analysiert werden, schneller und billiger als es jemals zuvor möglich war. Auf diese Weise wurden inzwischen über 30 Gene entdeckt, die zu Alzheimer beitragen, 35 Gene, die zu Parkinson beitragen und 34 zu ALS. Zum Vergleich: Die Zahl der Genmutationen, die man Ende der 1990er Jahre mit der jeweiligen Krankheit in Verbindung brachte, betrug 3, 0 und 1.

Die Genetik liefert nicht automatisch Therapien, aber sie verschafft Einblick in die Biologie der Krankheit. Erst wenn man weiß, wie die Krankheit entsteht und verläuft,

### ***Lässt sich vielleicht Parkinson ausschalten?***

kann man gezielt nach Angriffspunkten suchen, an denen Medikamente ansetzen. Einen ähnlichen Weg ging bereits die Krebsforschung im vergangenen Jahrzehnt; die Entdeckung der sogenannten Onkogene, der Krebsgene, beflügelte die Forschung. Denali richtet seinen Fokus nun auf die Degenogene: Das Start-up will Medikamente entwickeln, die auf Mutationen von Genen zielen, die neurodegenerative Krankheiten mitverursachen. Es ist kein Zufall, dass viele der wichtigen Köpfe des Start-ups zuvor bei Genentech arbeiteten, einem führenden Hersteller von Krebsmedikamenten und Pionier der Biotech-Industrie.

Denali verwendet viel Zeit auf die Erforschung dieses Prozesses, denn wenn er nicht richtig läuft, stottern die Gehirnprozesse. An einer der Genmutationen, die neu entdeckt worden ist, zeigt sich das besonders deutlich. Die Mutation heißt LRRK2, sie mindert „interzellularen Verkehr“, und das führt am Ende vermehrt zu Parkinson. Wenn man LRRK2 mit neuen Therapieansätzen ausschalten kann, so die Hoffnung, lässt sich vielleicht auch Parkinson ausschalten.

**Genetik als Grundlage** Es ist leicht zu erkennen: Die Grundlage für die erste Stufe neuer Diagnostik und Therapien in allen möglichen Bereichen bildet die Genetik. Die rasante Entwicklung der Genetik in den vergangenen Jahren ist das beste Beispiel für die im Silicon Valley gepredigte „Convergenz“: das Zusammenfließen von Erkenntnissen aus unterschiedlichsten Bereichen von Technik und Forschung, das wahre Entwicklungssprünge auslöst und Wissenschaftler eine neue Stufe erreichen lässt. Das Ganze ist mehr als die Summe seiner Teile. Genetik ist nicht zuletzt eine riesige Rechenaufgabe, ein Big-Data-Projekt, bei dem enorme Informationsmengen aufbe-

reitet und verarbeitet werden müssen. Das war vor zehn Jahren noch unmöglich, weil die Technik und die Rechenkapazitäten noch nicht so weit waren. Aber wenn der Schritt erst einmal gemacht ist, wenn Genome innerhalb weniger Stunden für 100 Dollar sequenziert werden können, wenn damit Tausende Forschungseinrichtungen ständig neue Erkenntnisse sammeln, zusammenfügen und von immer klügeren Maschinen aufbereiten lassen, dann werden die Entwicklungssprünge zwangsläufig immer größer, in immer kleineren Abständen. „Früher war die Analyse eines Proteins Gegenstand einer jahrelangen Doktorarbeit, nun machen wir

das per DNA-Sequenzierung in einer Stunde“, sagt Kemal Malik, Innovationsvorstand des deutschen Pharmariesen Bayer. „Früher“, das heißt vor zehn Jahren. „Die erstaunliche Rechenkraft von Computern, die Fähigkeit, riesige Datenmengen zu verstehen und international zu kooperieren, verändert alles“, sagt Malik.

### Gut zu wissen!

## Genomsequenzierung

Die DNA eines jeden Menschen enthält seinen individuellen Bauplan. Die Information ist in diesem Bauplan durch die Basen Adenin, Cytosin, Thymin und Guanin gespeichert. Mithilfe der Genomsequenzierung lässt sich die spezifische Reihenfolge dieser vier Bausteine bestimmen und damit der Bauplan entschlüsseln.

**Gentherapien** Seit Anfang des Jahrzehnts ist es den Forschern deswegen auf diese Weise gelungen, entscheidende Puzzleteile in der Genetik zusammenzusetzen. Das machte den Weg frei, sich wieder an Gentherapien zu wagen. Erste Experimente mit Gentherapien begannen bereits in den 1990er Jahren. Damals eröffnete die erste Sequenzierung des Genoms der Wissenschaft und den Biotech-Unternehmen eine bis dahin einmalige Ressource: detaillierte Informationen über die Struktur, Organisation und Funktion aller menschlichen Gene. Das Wissen, wo genau die Erbinformationen verortet sind. Und damit die Fähigkeit, sie gezielt anzusteuern.

Das weckte Hoffnungen, große Hoffnungen. Wenn wir unser Erbgut lesen können, bis ins Detail die Vorgänge der Biologie verstehen, dann sollten wir doch auch Fehler im Genom beheben können. Das Problem direkt an der Quelle bekämpfen, statt die Folgen zu behandeln: durch Gentherapie. Die Vision ist einfach: Wenn man die DNA-Sequenz kennt, also über präzise individuelle molekulare Informationen verfügt, sollten sich jene Mutationen identifizieren lassen, die für genetische Erkrankungen verantwortlich sind. Und man müsste sie mit Medikamenten korrigieren können.

Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA definiert Gentherapie so: jede Form von Behandlung, die ein Ersatzgen in den Körper eines Menschen einschleust oder ein krankheitsverursachendes Gen deaktiviert. Die neuen Instruktionen für die Zellen werden dabei meist mithilfe von Milliarden genetisch modifizierter Viren, die mit der korrekten DNA ausgestattet sind, in den Körper gebracht. Eine elegante Idee, wenn auch ein komplizierter Prozess. Forscher und Medikamentenentwickler waren schnell euphorisch. Mit deutlichen Parallelen zum Begeisterungsrausch um das zur selben Zeit gerade aufkommende Internet: Eine neue Technologie brachte große Visionen hervor, für deren Umsetzung die Zeit aber noch nicht reif war. Die Forscher wollten gleich einen 100-Meter-Sprint versuchen, obwohl sie gerade erst gelernt hatten zu stehen.

Der Internetboom der späten 1990er Jahre endete in einem Desaster, im Zusammenbruch der New Economy, die zu sehr auf dem Potenzial der neuen Technologie fußte, die aber noch ein Jahrzehnt brauchte, bis

die digitale Welt wirklich omnipräsent sein würde. Und genauso abrupt endeten die hochfliegenden Pläne für die ersten Genmedikamente: 1999 starb der 18-jährige Amerikaner Jesse Gelsinger während einer klinischen Studie für eine Gentherapie, die seine Leberkrankheit heilen sollte. Gelsinger war nicht schwer krank, bevor er starb. Seine Symptome konnten mit Medikamenten unter Kontrolle gehalten werden, er hatte sich zur Verfügung gestellt, um die Sicherheit der Gentherapie für lebensbedrohlich Erkrankte zu testen.

Der Fehlschlag des Experiments und die darauffolgende heftige Kritik an den Ambitionen der Wissenschaftler – die „New York Times“ etwa verurteilte das Experiment in einem Artikel mit dem Titel „Der Biotech-Tod von Jesse Gelsinger“ scharf – verwandelten die Gentherapie in kürzester Zeit vom großen Hoffnungsträger zur abgelegenen Forschungsdiaspora.

Aber, um bei der Analogie zum Internet und den digitalen Technologien zu bleiben: 1999 war es unmöglich, Smartphones zu entwickeln. Doch das heißt nicht, dass es ein Jahrzehnt später noch immer technisch unmöglich wäre.

### ***Nun scheinen Gentherapien ihren „iPhone-Moment“ erreicht zu haben***

Und nun scheinen Gentherapien ihren „iPhone-Moment“ erreicht zu haben: Die Technologie ist noch nicht ausgereift und etwas krude, aber weit genug für den ersten Auftritt auf der Weltbühne. Seit Mitte des Jahrzehnts wurden mehrere gentherapeutische Medikamente in Europa und den USA zugelassen. Über 500 klinische Studien zu Gentherapien für mehrere Dutzend Krankheiten laufen alleine in den USA. Reihenweise Medikamente gehen nun jedes Jahr in die Zulassungsprozesse. Solche etwa: Italienische Ärzte berichteten 2016, dass sie 18 Kinder von einer tödlichen Immunkrankheit heilen konnten, der Adenosindesaminase-Defizienz. Den Kindern fehlt durch einen Gendefekt ein Enzym, dadurch wird die Bildung weißer Blutkörperchen behindert. Die Mailänder Ärzte

## 22 Drug-Future-Report

entnahmen den Kindern Knochenmark, fügten das Gen ein, das für die Produktion des fehlenden Enzyms verantwortlich ist, und injizierten anschließend das Knochenmark wieder. Zusammen mit dem Pharmakonzern GlaxoSmithKline entwickelten die Forscher daraus nun ein gentherapeutisches Medikament mit dem Namen „Strimvelis“. Es kostet 594.000 Euro pro Anwendung, aber dafür erhält man auch eine Wirksamkeitsgarantie: Wenn die Gentherapie den Patienten nicht heilt, gibt es das Geld zurück.

**Beispiel Hämophilie** Die nächste Generation der Gentherapie soll ihre Wirksamkeit beispielhaft an insbesondere einer Erkrankung demonstrieren: Der Hämophilie, bei der ein genetischer Defekt die Blutgerinnung stört und dazu führt, dass Hämophilie-Erkrankte mitunter schon bei kleineren Verletzungen zu verbluten drohen. Viele Mitglieder des europäischen Hochadels litten unter der Krankheit, insbesondere die britischen Monarchen und die russischen Zaren, weshalb sie auch den Namen „Krankheit der Könige“ trug. Die Gentherapie bringt nun funktionierende Gene in die Leberzellen, sodass die Blutgerinnung wieder funktioniert.

Gleich fast ein halbes Dutzend verschiedener Gentherapien sind dafür von verschiedenen Unternehmen in Entwicklung. Bereits Ende 2019 wird wohl die erste Hämophilie-Gentherapie in den USA im Schnellverfahren zugelassen werden, entwickelt vom kalifornischen Unternehmen Biomarin. Aber auch die anderen Therapien sind schon weit vorangeschritten in den Zulassungsprozessen in den USA und in Europa.

Die großen Pharmakonzerne stellen sich bereits auf diese neue Therapie-Ära ein und haben Partnerschaften mit den an Gentherapien forschenden Biotech-Firmen geschlossen. Auch, weil es vorerst sicher nur eine Handvoll wirklich spezialisierter Firmen geben kann. Denn die Gentherapien beruhen auf einem bestimmten Verfahren, um Viren zu modifizieren. Das funktioniert jedoch nur mit sehr wenigen Viren, und entsprechend können nicht viele Patente für diese neue Technologie vergeben werden. Das größte Problem aber ist: Wie wird die Gentherapie bezahlt? Denn bislang ist noch offen, wie lange sie beim einzelnen Patienten wirkt. Bei manchen wird sie wohl lebenslang halten, bei anderen vielleicht aber nur drei Jahre. Studien haben gezeigt, dass bei bestimmten Patienten die Verteidigungsmechanismen des Körpers aktiviert werden und die Gentherapie nach einiger Zeit „stumm geschaltet“ wird.

Dadurch wird erheblich erschwert, wie der Wert einer solchen Therapie bestimmt wird – und wann sie sich lohnt. Bei besonders schweren Fällen können sich für Hämophiliepatienten Behandlungskosten mit herkömmlichen Methoden von bis zu drei Millionen Dollar pro Jahr aufsummieren. Aber auch bei weniger schweren Fällen kostet die laufende Behandlung schnell eine halbe Million Dollar im Jahr. Eine dauerhaft heilende, einmalige Gentherapie für rund 800.000 Dollar, wie von manchen Firmen angestrebt, wäre also wohl vertretbar. Aber was, wenn die Krankheit bei manchen Patienten nach drei Jahren zurück kommt?

Und auch dies ist ungeklärt: Noch weiß niemand, was genau die mittelfristigen Nebenwirkungen sind. Führen die genetischen Veränderungen vielleicht zu mehr Krebserkrankungen? Es fehlt an Langzeitstudien, und so werden wohl auch viele Patienten sich nicht auf eine so neue Therapieform einlassen wollen. Gibt es vielleicht auch so viele Nachfolgeprobleme, dass die Gentherapie für den Patienten am Ende nachteiliger ist – und für das Gesundheitssystem damit teurer? Dies wird erst noch in den kommenden Jahren und Jahrzehnten zu erfahren sein.

**CRISPR** Seit Beginn des Jahrtausends haben wir zweifellos gelernt, das menschliche Genom zu lesen. Wir können entziffern, wie viele Gene auf welche Weise operieren und was das für unsere Biologie bedeutet. Der nächste Schritt liegt auf der Hand: zu lernen, wie wir selber neue Gene schreiben können. Wenn das gelingt, stehen wir am Beginn einer medizinischen Revolution, die unsere Zukunft radikal verändern wird. Und es sieht so aus, als wären wir ganz eindeutig auf dem Weg dorthin, seit der Entdeckung von Crispr/Cas. Ein furchtbares Akronym, weswegen man das Verfahren auch als „Genschere“ bezeichnet. Doch das

#### Gut zu wissen!

### CRISPR/Cas

CRISPR/Cas ist eine Methode, mit der sich DNA-Bausteine gezielt verändern lassen. Es ist auch als „Genschere“ bekannt. Der Mechanismus stammt ursprünglich aus Bakterien und wurde nun auch für die Anwendung in anderen Organismen nutzbar gemacht.

## 24 Drug-Future-Report

ist ein schiefes Bild, denn Crispr schneidet nicht nur heraus, sondern setzt auch ein, schaltet Gene an und aus und programmiert um: wie der Steuerungsbefehl „Suchen und Ersetzen“ in einem Textverarbeitungsprogramm am Computer. Crispr ist so präzise, dass sich einzelne Buchstaben des Erbguts umschreiben lassen, sich ein A zu einem G umwandeln lässt inmitten der endlosen Abfolge von Informationen in unseren Zellen.

Es ist ein mächtiges, fast unglaubliches Instrument: die Fähigkeit, alle lebenden Wesen in ihrem Innersten zu verändern. Ein Menschheitstraum: bessere Menschen, ein längeres Leben, der Sprung zur nächsten Evolutionsstufe. Oder ein Albtraum: Bio- waffen, Eugenik, Mutanten. Die Erschaffung einer Welt, wie wir sie bislang nur aus Zukunftsromanen kennen.

Entdeckt wurde Crispr in den Laboren der amerikanischen Eliteuniversitäten Berkeley und Harvard. Aber Crispr ist ein geradezu egalitäres Instrument: so einfach und billig, dass sich die Technologie in Windeseile ausgebreitet hat in Tausende Labore und Unternehmen. Auf der ganzen Welt arbeiten Naturwissenschaftler damit.

Noch ist die Crispr-Technologie nicht ausgereift, um ihre großen Versprechen zu beweisen, aber die Experimente rasen voran in zahllosen Laboren: Kaum eine medizinische Fakultät, kaum ein Pharmaunternehmen, das nicht an Crispr-Therapien arbeitet, um die unterschiedlichsten Krankheiten zu heilen und neue Therapien zu ermöglichen.

An der Harvard University wurden erstmals Schweine geschaffen, die frei von gefährlichen Retroviren sind. Ein enormer Schritt, denn Schweine gelten schon lange als mögliche Organspender für den Menschen, doch bislang haben Retroviren eine Transplantation zu gefährlich gemacht. Die Harvard-Forscher editierten nun gleich 62 Schweine-Gene auf einmal, um die Viren zu eliminieren. Schon in zwei Jahren, so die Wissenschaftler, werde wohl der erste Mensch eine Schweineleber oder ein Schweineherz bekommen.

Kaum mehr als fünf Jahre nach der Entdeckung der Technologie haben nun bereits erste Studien am Menschen begonnen: In China, den USA und in Europa testen Ärzte, ob sie das Erbgut so genau manipulieren können, dass sich damit Krankheiten heilen lassen.



„Gen-Editing ist die dritte Revolution der modernen Medizin“, sagt Kemal Malik, Innovationsvorstand des Pharmariesen Bayer. Im 19. Jahrhundert begann mit Aspirin die Zeit der Pharmazeutika, in den 1970er Jahren kam die Biotechnologie, nun folgt die Gentherapie. 300 Millionen Dollar steckte Bayer deswegen in ein Joint Venture mit dem amerikanischen Biotech-Unternehmen Crispr Therapeutics, das sich vorgenommen hat, genetisch bedingte Autoimmunerkrankungen wie erblich bedingte Blindheit zu heilen.

Aber bevor die Ära der Gentherapie wirklich beginnt, „müssen wir über die Grenzen diskutieren, und zwar alle gesellschaftlichen Gruppen, nicht nur Wissenschaftler und Unternehmen“, sagt Malik. Denn ohne einen breiten gesellschaftlichen Konsens sei ein so mächtiges Instrument nicht einsetzbar.

Viele neue Biotech-Unternehmen arbeiten an den ersten Crispr-Medikamenten, aber wohl keines ist weiter als Intellia. Erst 2014 gegründet, ging die Firma schon 2016 an die Börse und sammelte mit dem großen

Versprechen, eine „neue Klasse von Medikamenten zu schaffen“, 100 Millionen Dollar ein. Medikamente, die nicht nur behandeln, sondern heilen sollen, am besten mit nur einer Dosis.

Intellia verfolgt mit seinen Produkten einen fundamental anderen Ansatz als Pharmazeutika. „Denn so wird das Instrument selbst zum Medikament“, erklärt John Leonard, Chefwissenschaftler von Intellia. Seit 30 Jahren arbeitet er in der Medikamentenentwicklung, „aber das hier ist eine andere Welt, ich muss mich jeden Tag zwicken“, wie er sagt.

### ***So wird das Instrument selbst zum Medikament***

Hunderte Krankheiten haben einen genetischen Hintergrund und sind damit Ziel für Crispr-Medikamente.

Wo also anfangen? „Bei monogenetischen Erkrankungen“, sagt Leonard, also bei Krankheiten, die nur durch ein einzelnes mutiertes Gen verursacht werden, wie Sichelzellenanämie oder Beta-Thalassämie, eine nur mit Knochenmarktransplantation zu behandelnde Blutkrankheit, die meist tödlich endet.

### Gut zu wissen!

## Beta-Thalassämie

Bei der Beta-Thalassämie handelt es sich um eine erblich bedingt Erkrankung der roten Blutkörperchen. Aufgrund eines genetischen Defekts enthalten diese nicht ausreichend Hämoglobin. Das wichtigste Symptom der Erkrankung ist eine starke Blutarmut. Betroffene Patienten sind derzeit auf lebenslange Transfusionen angewiesen.

Wenn man bei monogenetischen Erkrankungen das entscheidende Gen „ausknockt“, geht auch die Krankheit k.o.

Intellia konzentriert sich derzeit auf die Leber, „ein reichhaltiges Zielobjekt“, wie Leonard sagt. Die Leber produziert zum Beispiel das Protein TTR, das zu Organversagen beitragen kann. Nun versuchen die Intellia-Forscher das für die Produktion verantwortliche Gen auszuschalten. Bei Mäusen hat das bereits geklappt, Tests am Menschen begannen nun.

Zu beweisen bleibt etwa noch, dass solche Eingriffe in das Erbgut keine unerwünschten Nebenwirkungen haben. Denn was bringt es, die Sichelzellenanämie zu heilen, wenn der Patient aufgrund der Gentherapie Krebs entwickelt? Die Forscher loben Crispr als ungemein präzise, so genau, dass selbst einzelne DNA-Basen angesteuert werden können. Aber ganz ausschließen können sie unerwünschte Mutationen bislang nicht, dazu fehlt es an Studien über längere Zeiträume und vor allem am Menschen selbst.

Intellia und der Bayer-Ableger Crispr Therapeutics testen ihre Therapien bislang an Mäusen und Ratten.

Im November 2017 sorgte ein bislang international weitgehend unbekannter chinesischer Forscher bei Wissenschaftlern und Ethikern weltweit für Entsetzen, als er die Geburt der angeblich ersten genmanipulierten Babys verkündete. Nach eigener Darstellung hatte er mit Crispr in den Embryonen einen Zellrezeptor deaktiviert, der wichtig für die Infektion mit dem HI-Virus ist. Das Besondere an einer Genveränderung im Embryo ist, dass die Veränderung in allen Zellen der Kinder zu finden ist. Bekommen sie später selbst Nachwuchs,

geben sie die Genveränderung an ihre Nachkommen weiter. Der Fall löste eine internationale Debatte über die Grenzen der Wissenschaft aus.

Trotzdem wird auch in Europa und den USA eine Welle von klinischen Studien am Menschen beginnen, Dutzende sind in Vorbereitung. Die Hoffnungen sind groß, damit den Weg zu einer neuen, personalisierten Medizin zu ebnet, bei der es nicht mehr ein Medikament für alle gibt, sondern jede Behandlung individuell zugeschnitten ist. Für jeden Patienten wird das Erbgut analysiert, und wenn genetische Gründe für eine Krankheit vorliegen, wird in den voll automatisierten Biotech-Laboren ein Crispr-Medikament für die jeweilige Genmutation zusammengestellt.

Wenn sich Gen-Editing als so sicher herausstellt, wie die Forscher es sich erhoffen, ist der nächste Schritt nur eine Frage der Zeit. Das Ziel sei, „die Menschen vorsorglich zu behandeln, bevor sie krank sind“, sagt Intellia-Mediziner Leonard. Wer genetisch bedingt für Alzheimer anfällig ist, wird schon mit Mitte 30 genterapiert.

**Große Herausforderungen** Es ist leicht zu erkennen, dass sich aus dieser Entwicklung viele große Fragen ergeben. Solche etwa: Wo verläuft die Grenze zwischen evolutionärer Verbesserung und medizinischer Therapie? Es gibt Menschen, die quasi immun sind gegen Herzattacken, weil bei ihnen ein Gen ausgefallen ist, das mit der Cholesterinproduktion zusammenhängt. Der Pharmafirma Astra-Zeneca gelang es im Frühjahr 2017, dieses Gen bei Mäusen mit einer einzigen Crispr-Injektion auszuschalten. Was also, wenn alle kommenden Generationen ohne dieses Gen leben könnten?

Nicht zuletzt auch für die Gesundheitssysteme wären die Folgen einer solchen präventiven Genmedizin enorm: Wie viele Milliarden ließen sich sparen, wenn es deutlich weniger Herzinfarkte gäbe?

Auch diese Frage wird sich für viele der auf uns zurollenden Welle der Genmedikamente stellen: Was darf, was muss so eine revolutionäre Behandlung kosten, wenn nur eine einzige Dosis direkt Heilung verspricht?

Enorm viel, zwangsläufig, sagen etwa die Chefs des Biotech-Stars Spark Therapeutics. Mit dem Medikament Luxturna haben sie

die erste zugelassene Gentherapie entwickelt: Es lässt Blinde wieder sehen. Luxturna heilt eine erbliche Form der Blindheit, indem das Gen RPE65 in die Netzhautzellen der Patienten eingefügt wird. Ein aufwendiger, komplizierter Prozess, der stark auf den einzelnen Patienten zugeschnitten sein muss. Das Medikament (für den europäischen Markt erwarb der Schweizer Pharmakonzern Novartis die Rechte) ist kein Massenprodukt. Es hat lange gedauert, es zu entwickeln. Auch deswegen ist Luxturna das teuerste Medikament der Welt: 850.000 Dollar pro Patient für beide Augen. „Wir müssen unser Gesundheitssystem aus dem 20. Jahrhundert anpassen für die wissenschaftlichen und medizinischen Durchbrüche des 21. Jahrhunderts“, sagt Jeff Marrazzo, der CEO von Spark Thera-

peutics. Das Argument der Biotech-Firmen ist nachvollziehbar: Wenn die Preise zu niedrig sind, lohnt sich die aufwendige Entwicklung von stark spezialisierten Gentherapien nicht.

Aber wie genau lässt sich der Wert solcher neuen Ansätze berechnen? Wer auf traditionelle Weise gegen Hämophilie behandelt wird, braucht ein Leben lang Medikamente, die jährlich 100.000 Euro verschlingen können. Wer einmal gentherapiert wird, braucht danach nie wieder ein Medikament gegen diese Krankheit. Rechtfertigt das einen Preis für eine einmalige Dosis von einer Million Euro?

**Klar ist** Der Weg in die personalisierte, digitale Genmedizin mit ihren neuen Diagnostikmöglichkeiten, neuen Therapieformen, neuen Arzneimitteln, scheint alles andere als vorgezeichnet. Es müssen grundsätzliche Debatten geführt werden über Kosten, Zugang, Datenschutz und Ethik. Es wird höchste Zeit, diese Debatten zu beginnen.

Buch zum Thema:  
ZUKUNFTSMEDIZIN  
von Thomas Schulz  
(DVA Sachbuch)



# Die Bluterkrankheit

## Von der Transfusion zum Antikörper

**H**ämophilie bedeutet übersetzt „Blutungsneigung“ und bezeichnet die vererbte Störung des Blutgerinnungssystems. Der Begriff setzt sich aus dem griechischen Häm- (Blut) und -philia (Neigung) zusammen (Duden, 2015). Ein normal funktionierendes Blutgerinnungssystem ist für den menschlichen Organismus lebensnotwendig. Zwischen Blutstillung und Gerinnungshemmung muss ein austariertes Gleichgewicht herrschen. Es verhindert einerseits, dass aus kleineren Verletzungen schwere Blutungen werden, andererseits kann es bei einer zu starken Gerinnungsneigung zum Verschluss von Gefäßen kommen.

***Zwischen Blutstillung  
und Gerinnungshemmung  
muss ein Gleichgewicht  
herrschen***

Die Leber der an Hämophilie erkrankten Patienten, die auch als „Bluter“ bezeichnet werden, bildet bestimmte Gerinnungsfaktoren gar nicht oder zu wenig. Erkrankungen, die aufgrund unzureichend gebildeter oder fehlender Gerinnungsfaktoren die Blutgerinnung beeinflussen, werden auch als „Koagulopathien“ bezeichnet.

Die Blutgerinnung, auch „Hämostase“ genannt, wird in zwei Phasen unterteilt: Eine primäre ablaufende und eine anschließende sekundäre Phase. Nach einer Verletzung sammeln sich während der primären Hämostase die Blutplättchen (Thrombozyten) und bilden innerhalb von zwei bis drei Minuten einen ersten Verschlusspropfen an kleineren akut geschädigten Gefäßen. Für einen dauerhaften und mechanisch stabilen Wundverschluss wird der Verschlusspropfen verstärkt und mittels Fibrin,

eine Art Wundkleber, welcher innerhalb der sekundären Hämostase gebildet wird, vernetzt. Spezielle Proteine – die Gerinnungsfaktoren – sind an der sekundären

Hämostase beteiligt (Abbildung 1). Für den vollständigen Ablauf der Blutgerinnung sind diese Gerinnungsfaktoren essenziell.

Die Aktivierung der Blutgerinnung erfolgt unmittelbar nach der Gefäßverletzung innerhalb von Sekunden über den extravasculären Weg und innerhalb von Minuten über den intravasculären Weg.

Die Bluterkrankheit kann in verschiedenen Formen auftreten. Bei Hämophilie A liegt ein Mangel an Antihämophilen Globulin A, auch „(Gerinnungs-)Faktor-VIII (FVIII)“ genannt, vor. Von diesem Erkrankungstyp sind circa 85 Prozent der an Hämophilie erkrankten Personen betroffen (World Federation of Haemophilia, 2012a). Die seltenere Form ist die Hämophilie B, die durch einen Mangel an Antihämophilen Globulin B, auch als „(Gerinnungs-)Faktor-IX (FIX)“ oder „Christmas-Faktor“ bezeichnet, charakterisiert ist. Die Prävalenz von Hämophilie B wird auf etwa 1:30.000 geschätzt (Peyvandi et al., 2016). Nach Angaben der WHO leiden schätzungsweise weltweit mehr als 400.000 Menschen an der Hämophilie (World Federation of Haemophilia, 2014). Darüber hinaus gibt es noch andere Formen, wie die spontane beziehungsweise die Hemmkörper-Hämophilie.

Die Bluterkrankheit kann in verschiedenen Schweregraden auftreten. Bei einem gesunden Menschen weist der Blutgerinnungsfaktor eine Aktivität von 100 Prozent

auf. Bei einer Hämophilie wird die Restaktivität des noch selbstständig gebildeten Gerinnungsfaktors bestimmt und ins Verhältnis zur Faktoraktivität eines gesunden Menschen gesetzt. Die Restaktivität bei einer leichten Form der Hämophilie liegt bei mehr als fünf Prozent und bei der mittelschweren Form zwischen einem und fünf Prozent. Erst bei einer Restaktivität des jeweiligen Gerinnungsfaktors von unter einem Prozent spricht man von einer schweren Form der Hämophilie (McDaniel et al., 2013). Abgesehen vom Schweregrad wird zudem nach angeborener oder im Laufe des Lebens erworbener Hämophilie differenziert.

**Die vererbte Bluterkrankheit** Für die Bildung der Gerinnungsfaktoren FVIII und FIX sind Gene, die auf dem X-Chromosom liegen, verantwortlich. Da Frauen im Gegensatz zu Männern zwei X-Chromosomen aufweisen, enthält das weibliche Erbgut die genetische Information zu den Gerinnungsfaktoren in zweifacher Ausführung. Bis auf wenige Ausnahmen erkranken deshalb ausschließlich Jungen an Hämophilie, da ihr Erbgut keine zweite Kopie der genetischen Information zur Ausbildung der Gerinnungsfaktoren enthält.

Abbildung 1: Das Blutgerinnungssystem nach Mutschler et al., 2013

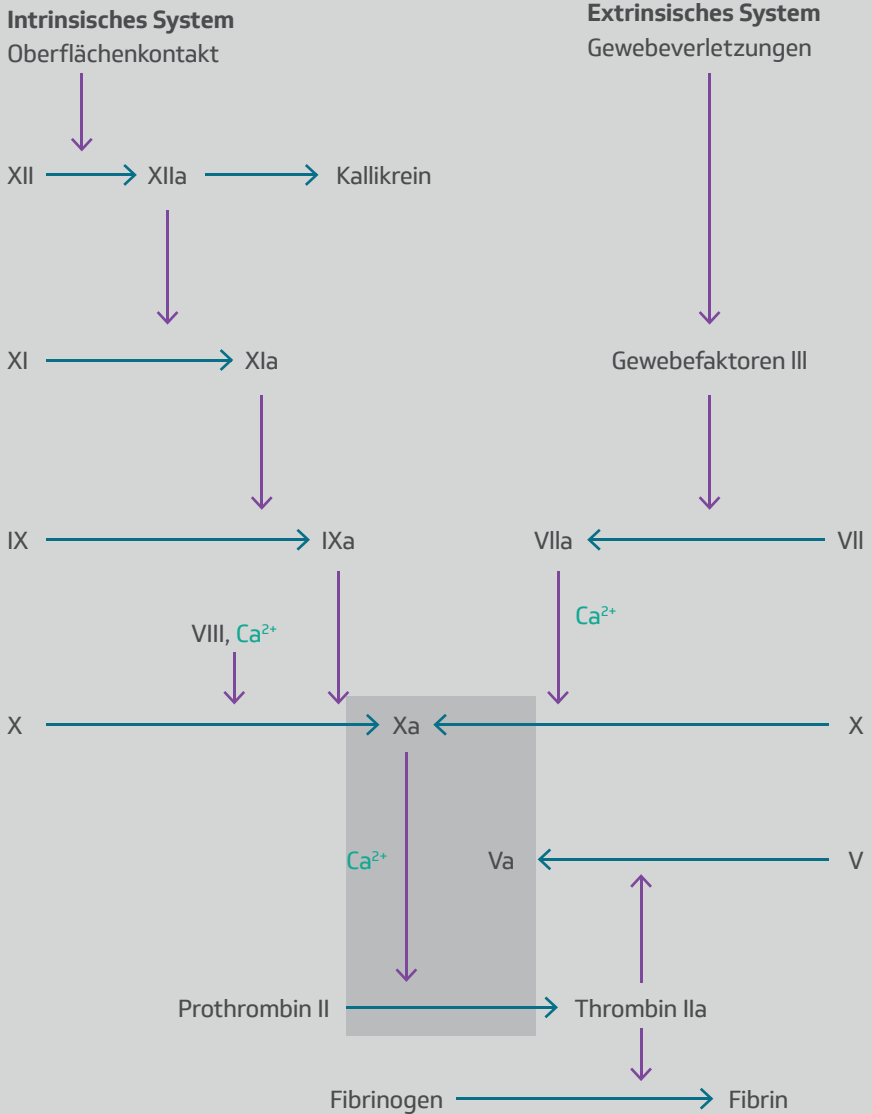
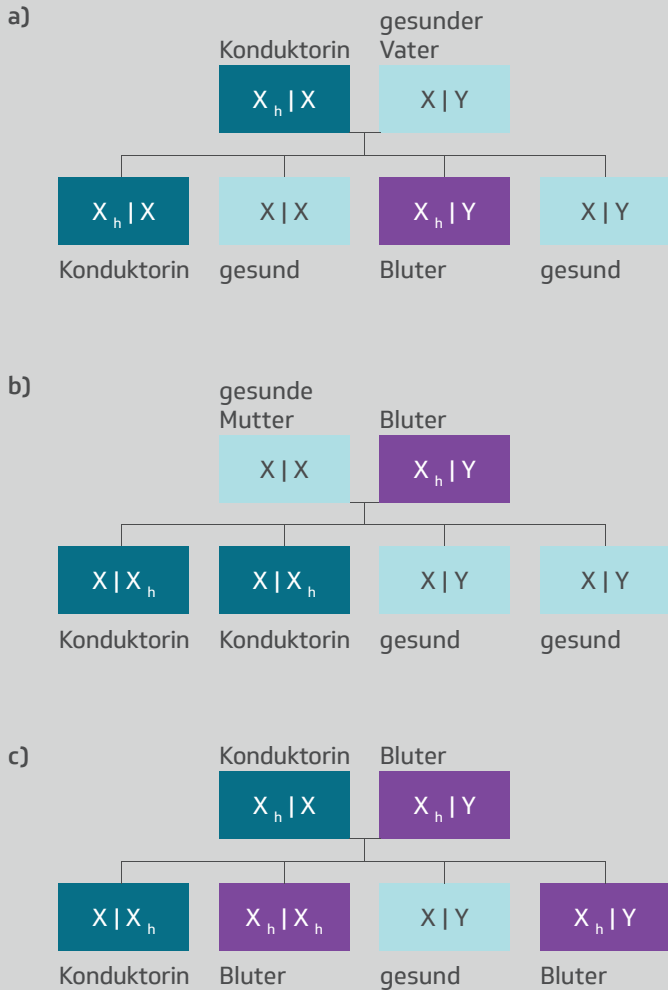


Abbildung 2: Vererbung der Bluterkrankheit nach Miesbach et al., 2010





Das Erkrankungsrisiko innerhalb einer Familie lässt sich durch statistische Berechnung bestimmen. Weist ein X-Chromosom eine fehlerhafte Kopie des Gens für den jeweiligen Gerinnungsfaktor auf, erkrankt die werdende Mutter selbst nicht an Hämophilie, sie wird aber zur Überträgerin (Abbildung 2a). Ist der Vater Bluter und die Mutter gesund, so sind die Söhne ebenfalls gesund und die Töchter Konduktorinnen (Abbildung 2b). Im Falle der extrem seltenen Ausgangssituation, dass die Mutter Überträgerin ist und der Vater Bluter, besteht für die Töchter eine Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent, dass sie an Hämophilie erkranken (Abbildung 2c).

**Spontan auftretende Formen der Bluterkrankheit** Zwei Drittel der Hämophilieerkrankungen sind erblich bedingt. Ein Drittel der Patienten leidet an einer spontan erworbenen Form der Hämophilie. Ähnlich der erblichen Hämophilie äußert sich die erworbene Form in einer erhöhten Blutungsneigung durch Störung der Blutgerinnung. Im Gegensatz zur familiär bedingten Hämophilie bilden die Erkrankten allerdings ausreichend FVIII, der aber durch

körpereigene gebildete Antikörper, sogenannte Auto<sup>1</sup>-Antikörper, in seiner Funktion in der Blutgerinnung blockiert wird. Die erworbene Form tritt meist im höheren Alter bei zuvor gesunden Personen mit intakten Genkopien auf. Als mögliche Auslöser werden bestimmte Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Krebserkrankungen, die Einnahme bestimmter Medikamente oder Schwangerschaften vermutet. Von der spontan erworbenen Form können auch Frauen betroffen sein (Sboroy et al., 2012). Mit circa ein bis vier Neuerkrankungen je eine Million Einwohner im Jahr kommt diese Form weitaus seltener vor als die erbliche Hämophilie A mit einer Inzidenz von einer Neuerkrankung auf 10.000 Einwohner im Jahr.

**Hemmkörper-Hämophilie** Auch Patienten, die an der angeborenen Form der Hämophilie leiden, können im Verlauf der Erkrankung Antikörper ausbilden. Im Vergleich zur erworbenen Form richten sich diese Allo<sup>2</sup>-Antikörper aber gegen den verabreichten Gerinnungsfaktor, der den krankheitsbedingten Mangel ausgleichen soll. Die Therapie verliert ihre Wirkung und in der Folge besteht für die behandelten Patienten kein Schutz mehr vor auftretenden Blutungen, da die zugeführten

<sup>1</sup> Auto – griechisch für „selbst“

<sup>2</sup> Allo – griechisch für „fremd, anders“

Gerinnungsfaktoren durch die Antikörper neutralisiert und damit wirkungslos werden. Die Behandlung dieser Form der Hämophilie ist äußerst komplex und mit sehr hohen Kosten verbunden. Man versucht einerseits, die Bildung der Antikörper zu verringern und andererseits durch die Gabe sogenannter Bypassing-Präparate einen ausreichenden Schutz vor Blutungen zu gewährleisten. Die Ursache für die Hemmkörper-Hämophilie ist bisher ungeklärt. Patienten mit Hämophilie werden alle sechs bis zwölf Monate auf die Entwicklung von Antikörpern getestet (World Federation of Hemophilia, 2018). Inwieweit intensive Behandlungsepisoden mit zugeführtem FVIII einen Risikofaktor für die Entwicklung von Hemmkörpern bei Hämophilie A darstellen, wurde an einer kleinen Patientenfallzahl untersucht. Das Risiko ist demnach insbesondere nach Operationen, die mit einer höheren Dosis an verabreichten Gerinnungsfaktoren verbunden sind, oder generell bei Gabe einer höheren Dosis an Faktorpräparaten gesteigert (van Velzen et al., 2017). Eine Hemmkörper-Hämophilie entwickelt sich bei circa 30 Prozent der an Hämophilie A

### ***Folge sind schwierig stillbare äußere und innere Blutungen***

erkrankten Patienten, die mit Faktorpräparaten behandelt werden (Witmer et al., 2013). Bei Hämophilie B ist ebenfalls eine Bildung einer Hemmkörper-Hämophilie möglich, allerdings entwickelt sich diese nur in zwei bis fünf Prozent der Fälle (Renz-Polster et al., 2008).

### **Symptome der Bluterkrankheit**

Aus der gestörten Blutgerinnung resultieren Blutungen in unterschiedlichem Ausmaß. Die restlichen

vorhandenen Gerinnungsfaktoren zirkulieren im Blutkreislauf und werden durch akuten Bedarf bei ausgedehnten Gefäßwandschäden, Schockzuständen, Geburtskomplikationen und Operationen zur Blutgerinnung verbraucht. Die Folge sind schwer stillbare äußere und innere Blutungen. Je nach Schweregrad der Hämophilie verursachen selbst geringe Verletzungen starke Blutungen, vor allem in Muskeln und Gelenken können diese folgenschwere Beeinträchtigungen hervorrufen. Im Gehirn und im Magen-Darm-Trakt können auftretende Blutungen schnell zu lebensbedrohlichen Zuständen führen (Mutschler et al., 2013).

Patienten mit leichteren Formen der Hämophilie erleiden bei oberflächlichen Verletzungen wie Schnitt- und Schürfwunden zunächst keinen stärkeren Blutverlust als gesunde Menschen, da die Blutplättchen (Thrombozyten) während der Blutgerinnung (primäre Hämostase) einen ersten Wundverschluss bilden können. Durch die verzögerte Blutgerinnung kann diese Verkrustung allerdings aufbrechen und eine nachgelagerte Blutung verursachen (Banks, 2012). Ein Drittel der Frauen, die aufgrund der fehlerhaften Genkopie auf einem X-Chromosom Konduktorinnen sind, können Symptome einer verstärkten Blutungsneigung durch geringere Faktorbildung zeigen. Dies äußert sich in einer verstärkten Menstruationsblutung, vermehrter Hämatombildung und relevanten Blutungen im Rahmen der Entbindung oder bei Zahnextraktionen (World Federation of Hemophilia, 2012b).

Gelenkeinblutungen, auch als „Hämarthros“ bezeichnet, entstehen meist durch stumpfe Verletzung und sind besonders schmerzhaft, zumeist aber nicht lebensbedrohlich. Bei größeren Ergüssen erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für nachfolgende Blutungen durch Reizung und daraus resultierender

### Gut zu wissen!

## Krankheit der Könige

Die Hämophilie wird auch als „Krankheit der Könige“ bezeichnet, da im 19. und 20. Jahrhundert einige Mitglieder in verschiedenen europäischen Königshäusern an der angeborenen Form der Hämophilie litten. Königin Victoria von England gilt als erste Überträgerin der Erkrankung und vererbte die Hämophilie sowohl an ihren Sohn, Prinz Leopold als auch an zwei ihrer Töchter. Durch die Ehe mit weiteren europäischen Königshäusern übertrugen Alice und Beatrice die Hämophilie an ihre Nachkommen und diese wiederum an ihre eigenen Nachkommen. So litten mehrere Mitglieder des spanischen, preußischen und russischen Königsadels an Hämophilie (Bidlingmaier et al., 2018).

Entzündung der Gelenkinnenhaut unter Ausbildung weiterer Blutgefäße. Durch wiederkehrende Blutungen in demselben Gelenk kann es zu einer sogenannten Hämarthrose kommen, einer Form der Arthrose, von der auch schon jüngere Bluterpatienten betroffen sein können,

wenn keine medikamentöse Kontrolle der Blutungen erfolgt (Lobet et al., 2014). Meist sind das Sprung-, Knie-, Ellbogen- oder Schultergelenk betroffen, seltener das Hüftgelenk (Kurth et al., 2002).

Im Rahmen der Erkrankung können auch innere Blutungen wie zum Beispiel Nierenblutungen mit einhergehender starker Kolik auftreten (Gelbe Liste, 2018). Blut im Urin oder im Stuhl kann einen Hinweis auf innere Blutungen geben (Hämophiliezentrum München, 2018). Im Allgemeinen neigen an Hämophilie erkrankte Personen zu großflächigen schmerzhaften Hämatomen bei verhältnismäßig leichten Verletzungen. Die gesamte Arm- oder Beinlänge kann betroffen sein. Hämophiliepatienten leiden in Abhängigkeit der vorhandenen Restaktivität des betroffenen Gerinnungsfaktors häufig an spontanen Blutungen, die in 70 bis 80 Prozent der Fälle die Gelenke und in zehn bis 20 Prozent die Muskeln betreffen. Die resultierenden Schmerzen, die zum Teil erhebliche Bewegungseinschränkungen und die Gefahr der dauerhaften Gelenkschädigung, die schon durch zwei bis drei Blutungen im Jahr verursacht werden kann, müssen durch eine gezielte medikamentöse Therapie reduziert werden (Oldenburg, 2015).

**Therapie** Die Hämophilie ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht heilbar. Die Therapie der Bluterkrankheit besteht in der intravenösen Gabe von Arzneimitteln, die den Mangel an dem fehlenden Gerinnungsfaktor ausgleichen und den vollständigen Ablauf der Blutgerinnung gewährleisten soll. Das Ziel der Therapie besteht in der Verringerung der Anzahl und des Ausmaßes der Blutungen sowie der Reduktion von Langzeitfolgen durch entstandene Blutungen. Dadurch sollen die zum Teil erheblichen Beeinträchtigungen der Patienten minimiert und ein weitestgehend normaler Alltag ermöglicht werden.

Im Falle einer akut auftretenden Blutung wird der benötigte Faktor in ausreichender Menge dem Patienten in die Vene injiziert, um die Blutung zum Stillstand zu bringen. Diese Therapie nennt sich „On-Demand-Behandlung“. Die Faktorpräparate werden nach Bedarf, in Abhängigkeit der auftretenden Blutung, verabreicht. Für Patienten mit schwerer Hämophilie und weniger als ein Prozent Restaktivität des vorhandenen Gerinnungsfaktors reicht dieser Behandlungsansatz nicht aus. Sie erhalten das benötigte Faktorpräparat im Rahmen einer

dauerhaften Prophylaxe. Dadurch kann die Rate an spontanen Blutungen und das Risiko einer Hämarthrose reduziert werden. Patienten mit Hämophilie A erhalten in Abhängigkeit individueller Aspekte wie Alter, Gewicht, körperliche Aktivität et cetera FVIII in Form eines Standardfaktorpräparats dreimal pro Woche. Bei Hämophilie B wird der benötigte FIX zweimal die Woche prophylaktisch verabreicht (World Federation of Hemophilia, 2018).

**Die erste Generation der Faktorpräparate** Die Substitution der fehlenden Gerinnungsfaktoren mittels entsprechender Faktorpräparate ist seit Ende der 1960er Jahre die Standardtherapie der Hämophilie. Seit diesem Zeitpunkt entspricht die Lebenserwartung von Hämophiliepatienten in etwa der Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung (Tagliaferri et al., 2010). Die einzelnen Faktorpräparate werden zum einen nach den enthaltenen Gerinnungsfaktoren, zum Beispiel FVIII oder FIX, und nach der Art der Herstellung unterschieden.

Die erste Generation der Faktorpräparate wurde in den 1960ern aus menschlichem Blutplasma, dem zellfreien Blutanteil mit enthaltenen Gerinnungsfaktoren, gewonnen. Diese aus Blutspenden gewonnenen

### Gut zu wissen!

## Bluterskandal

1982 wurde der erste Fall einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei einem Hämophiliepatienten durch kontaminierte Plasmapräparate bekannt. Ende der 1980er stellte sich heraus, dass das Hepatitis-C-Virus die Ursache für die bis dahin ungeklärten Leberentzündungen bei vielen Hämophiliepatienten war und ebenfalls durch kontaminierte plasmatische Faktorpräparate übertragen wurde. Durch inkonsequente Durchführung präventiver Maßnahmen wie Hitze-Inaktivierung weitete sich der Bluterskandal immer weiter aus. In Deutschland wurde der Bluterskandal 1993 publik. Als Konsequenz daraus wurde 1998 das Transfusionsgesetz (TFG) verabschiedet, um Infektionen durch Blutprodukte zu verhindern.

plasmatischen Faktorpräparate bedeuteten einen enormen Fortschritt in der Behandlung der Hämophilie, da die Erkrankung vorher praktisch nicht behandelbar war (American Society of Hematology, 2018). Ein Grundproblem dieser Arzneimittel war jedoch die Infektionsgefahr, die von diesen Präparaten ausging und ihren Gipfel in Deutschland zu Beginn der 90er Jahre im sogenannten Bluterskandal fand. Bis 1994 hatten sich über 43 Prozent aller behandelten Hämophilen über kontaminierte Faktorpräparate mit HIV infiziert. Über zehn Prozent der rund 4.000 Hämophiliepatienten in Deutschland sind bislang an einer auf diesem Wege übertragenen HIV-Infektion gestorben.

Heutzutage wird das Spenderplasma systematisch auf Krankheitserreger untersucht, und die plasmatisch hergestellten Faktorpräparate gelten als sicher. Die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Infektion durch kontaminierte Blutpräparate liegt in Deutschland bei 1:4,3 Millionen (Stand 2010) (Hourfar et al., 2008).

### Biotechnologischer Fortschritt bei den Faktorpräparaten

Die zweite Generation der Faktorpräparate wurde Anfang der 1990er mithilfe der neuen biotechnologischen Produktionsverfahren entwickelt. Nach Entschlüsselung der genetischen Information wird diese mittels spezieller Vektoren in geeignete Säugetierzellen, zum Beispiel die Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen), eingeschleust. Die gentechnisch veränderten CHO-Zellen werden in Bioreaktoren, Fermentations-tanks in denen genau abgestimmte Umgebungsbedingungen herrschen, kultiviert und vermehrt. Die gebildeten Proteine werden in das Nährmedium des Bioreaktors abgegeben und können so ohne den direkten Einsatz von Spenderplasma gewonnen werden. Die auf diese Weise hergestellten rekombinanten Faktorpräparate bieten einen höheren Schutz vor Krankheitserregern, sowohl bekannten als auch unbekannt, da sie keine Bestandteile des menschlichen Blutes mehr enthalten. Diese Präparate sind den körpereigenen Gerinnungsfaktoren strukturell sehr ähnlich. Die rekombinante Herstellung der Faktorpräparate hat neben der sicherheitstechnischen Komponente auch einen wirtschaftlichen Vorteil gegenüber der klassischen plasmatischen Isolierung von Gerinnungsfaktoren, da die aufwendige

Isolation der Faktoren aus dem Spenderplasma entfällt, zumal die Faktorkonzentration im Plasma limitiert ist (Kumar, 2015; Pipe, 2008). 1984 wurde das Gen für die Produktion des FVIII erstmals isoliert (Tudendenham et al., 1999), 1993 wurde das erste rekombinant hergestellte FVIII-Präparat unter dem Handelsnamen Recombinate® zur Behandlung der Hämophilie A in Deutschland zugelassen (McDaniel et al., 2013).

### Gut zu wissen!

## Namensgebung Faktorpräparate

Die zugelassenen rekombinanten Gerinnungsfaktoren enden auf das Suffix „cog“. Die griechischen Buchstaben, zum Beispiel alfa oder beta, beschreiben das Glykolisierungsmuster. Faktorpräparate, die von dem ursprünglichen Muster des natürlich vorkommenden Proteinmusters abweichen, werden durch ein entsprechendes Präfix gekennzeichnet. Präparate mit verlängerter Wirkdauer erhalten den Zusatz „pegol“. Aktivierte Formen der Faktorpräparate werden durch einen entsprechenden Klammerzusatz markiert.

### Langwirksame Produkte in der Therapie

Die dritte Generation stellen Faktorpräparate mit verlängerter Halbwertszeit (HWZ) dar, sogenannte Extended-Half-Life (EHL)-Präparate. Je länger die HWZ, desto seltener muss das Faktorpräparat verabreicht werden, um einen ausreichenden Wirkspiegel im Blut des Patienten zu erreichen. Die standardisierten Faktorpräparate erfordern eine drei- bis viermalige Gabe pro Woche. Durch den Einsatz von EHL-Präparaten kann die Blutungsprophylaxe auf eine zweimalige Verabreichung in der Woche reduziert werden (Graf et al., 2018).

Die Substitutionstherapie, die Ende der 1960er eingeführt wurde, wies im Vergleich zum heutigen Standard ein hohes Infusionsvolumen auf. Durch die Entwicklung der Plasmafraktionierung konnten die erforderlichen Infusionsmengen von 30 Milliliter auf zwei Milliliter reduziert werden. Die Gerinnungsfaktoren werden in mehreren Schritten aus dem Spenderplasma isoliert und liegen dann in konzentrierter Form vor. Heute ist eine

selbständig im häuslichen Rahmen durchgeführte Faktorinfusion nach entsprechender Einweisung durch medizinisches Fachpersonal möglich. Bereits ab einem Lebensalter von zwei Jahren können Eltern die Verabreichung der Prophylaxe bei ihren Kindern übernehmen. Dadurch kann auf akute Verletzungen schnell reagiert werden, solange das Ausmaß der Blutung abschätzbar ist. Ansonsten ist die Behandlung im Hämophiliezentrum notwendig (Bidlingmaier et al., 2018).

### Weitere therapeutische Möglichkeiten

Eine Substitutionstherapie mit fehlenden Gerinnungsfaktoren sollte nur erfolgen, wenn dies aufgrund des Schweregrades der Gerinnungsstörung unbedingt erforderlich ist. Bei leichteren Blutungen reichen häufig lokale Maßnahmen wie der Einsatz einer Drucktamponade und Anwendung von Thrombinpräparaten aus. In weniger schweren Fällen der Hämophilie A kann zur Behandlung beziehungsweise Prophylaxe von Blutungen im Rahmen von operativen Eingriffen auch Desmopressin gegeben werden. Dieser Wirkstoff ähnelt einem körpereigenen Hormon und fördert die Freisetzung von gespeichertem Faktor-VIII aus der Gefäßwand.

### *Bei leichteren Blutungen reichen häufig lokale Maßnahmen*

Eine Therapiemöglichkeit zur Umgehung der Faktor-VIII-abhängigen Gerinnungsaktivierung ist die Gabe von aktiviertem Prothrombinkomplex. Diese auch als „Bypassing-Präparate“ bezeichneten Arzneimittel können sowohl bei akuten Blutungen der Hämophilie ohne nachgewiesene Antikörper als auch bei der Hemmkörper-Hämophilie zum Einsatz kommen (Mutschler et al., 2013). Neben der Blutungskontrolle kommt eine effektive Schmerzmedikation, zum Beispiel bei Gelenkeinblutungen, zum Einsatz. Acetylsalicylsäurehaltige Schmerzmittel wie Aspirin® sind aufgrund der gerinnungshemmenden Wirkung nicht geeignet. Darüber hinaus sollte keine Selbstmedikation erfolgen. Zur Therapie der Schmerzen wird für den Hämophiliepatienten ein individuell festgelegter Schmerztherapieplan vom Arzt entworfen (Auerswald et al., 2016).

### Antikörper gegen Antikörper – Umgehung der Faktorpräparate

Durch den Einsatz der Faktorpräparate konnte die Hämophilie von einer im allgemeinen lebensbedrohlichen in eine mittlerweile behandelbare



Erkrankung gewandelt werden. Fast ein Drittel der an Hämophilie A leidenden Patienten entwickeln allerdings neutralisierende Antikörper gegen den verabreichten FVIII. Das Risiko für häufigere beziehungsweise schwere Blutungen ist bei diesen Patienten erhöht, da die Wirkung von FVIII abgeschwächt wird. Es besteht ein steigender Bedarf an zugeführtem Gerinnungsfaktor im weiteren Krankheitsverlauf, um die Erkrankung zu kontrollieren. Neben einem erhöhten Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Lebensqualität der Betroffenen durch den bestehenden intensiven Behandlungsbedarf stark eingeschränkt.

Im Februar 2018 wurde das Medikament Hemlibra® zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und nachgewiesenen Faktor-VIII-Hemmkörpern zugelassen. Hemlibra enthält den humanisierten monoklonalen Antikörper Emicizumab als Wirkstoff. Emicizumab weist keine strukturelle Ähnlichkeit zu körpereigenen noch zu hergestellten Faktor-VIII-Präparaten auf, sodass Hemmkörper den Wirkstoff nicht adressieren und die Wirksamkeit gegeben ist. Für diese besonders betroffenen Patienten eignet sich der neue Wirkstoff zur Blutungsprophylaxe.

Emicizumab wird mithilfe rekombinanter DNA-Technologie hergestellt, sodass weder menschliches Plasma noch andere Bestandteile des menschlichen Blutes benötigt werden (Genentech, 2018) und so kein Infektionsrisiko besteht. Der Antikörper imitiert den fehlenden Faktor-VIII; genauer verbindet Emicizumab durch seine bispezifische Antikörperstruktur den aktivierten Faktor-IX mit dem Faktor-X, wodurch sich die Blutgerinnung einstellt. Aufgrund dieses neuartigen Wirkprinzips hat die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA Emicizumab als „Breakthrough Therapy“ eingestuft (Moll, 2017). In Deutschland hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im September 2018 in seiner frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V lediglich in einer Patientengruppe einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (G-BA, 2018).

In den USA ist Emicizumab mittlerweile auch für Hämophilie-A-Patienten ohne Hemmkörper zugelassen. Eine ähnliche Indikationserweiterung auf das weitaus größere Patientenkollektiv wird 2019 auch für die EU erwartet (Ärzte Zeitung, 2018).

Neben Emicizumab stehen zum Beispiel mit Concizumab weitere Antikörper in der Indikation „Hämophilie“ vor der Zulassung, deren Gemeinsamkeit die subkutane statt intravenöse Anwendung ist.

# Die Bluterkrankheit morgen

## Chancen einer Gentherapie Interview mit Dr. Karl-Heinz Beck

**Hallo, Herr Dr. Beck. Sie gelten als absoluter Experte für die Bluterkrankheit – die sogenannte Hämophilie. Bei der Krankheit gibt es derzeit enorme medizinische Fortschritte.** Also, der Leidensdruck hat im Vergleich zu früheren Zeiten deutlich abgenommen. In den 80er Jahren hat meine damalige Chefin einmal gesagt: „Heute muss kein Bluter mehr im Rollstuhl sitzen!“ Aktuell ist es so, dass die Therapie noch einmal deutlich besser und sicherer geworden ist. In den 80er Jahren bestand noch das Risiko einer HIV- und Hepatitis-Infektion durch die Arzneimittel. Bislang mussten die Patienten zwei- bis dreimal pro Woche ihre Medikamente, sogenannte Faktorpräparate (Faktor-VIII oder Faktor-IX), zu Hause spritzen, um Blutungen vorzubeugen. Mittlerweile stehen uns da wesentlich sicherere und anwenderfreundlichere Arzneimittel zur Verfügung, die in größeren Abständen als früher verabreicht werden können. Hämophile werden im Schnitt 71 Jahre alt und haben somit fast die gleiche Lebenserwartung wie Nicht-Bluter.

### **Wie schätzen Sie den Leidensdruck ein?**

Trotz einer medikamentösen Behandlung mit Faktor-VIII oder Faktor-IX kann es bei den Patienten zu inneren Blutungen in Gelenke, Muskeln oder Körperhöhlräume kommen. Gelenkfehlstellungen, -versteifungen oder oft Gelenkersatz und Bewegungseinschränkungen können die Folge sein. Das geht mit enormen Schmerzen einher, die teilweise mit starken Schmerzmitteln behandelt werden müssen. Ein Teil der Patienten hat auch heute immer noch einen deutlichen Leidensdruck.

Das Zubereiten und Spritzen des Gerinnungsfaktors kann individuell sehr zeitaufwendig sein. Die meisten Patienten, die nicht nur bedarfsweise spritzen, müssen dies zwei bis dreimal pro Woche machen, aber einige auch täglich, damit im Jahresverlauf nicht so viele Blutungen auftreten. Hemmkörperpatienten, die ein aktiviertes Prothrombinkomplexpräparat vorbeugend anwenden müssen, sind vornehmlich Kinder. Die brauchen täglich teilweise mehr als eine Stunde für die Medikamentengabe und das oft über viele Jahre hinweg. Die neueste

Therapieoption bietet Therapievorteile, weil sie nicht mehr in die Vene sondern einfach in das Gewebe unter der Haut gespritzt wird. Dies ist ein Fortschritt, aber die Bluterkrankheit ist immer noch extrem belastend.

**Welche Vorteile bieten die in den vergangenen Jahren entwickelten sogenannten Extended-Half-Life-Medikamente?** Die meisten Patienten mit einem Mangel an dem Gerinnungsfaktor-VIII (Hämophilie A) werden von der etwa 50 Prozent längeren Wirkung profitieren. Es kommt dabei auch auf den Blutungstyp an. Schwere Bluter mit nicht mehr messbarem Gerinnungsfaktor – also wenn die Gerinnung nicht einmal mehr einem Prozent der Gerinnung eines Nicht-Bluters entspricht – können nämlich eine unterschiedlich stark ausgeprägte Blutungsneigung haben. Patienten mit einer milden Blutungsneigung müssen dadurch nur noch zweimal statt dreimal in der Woche spritzen. Schwerere Fälle werden diesen Effekt nur durch eine Erhöhung der Einzeldosis erreichen. Das ist zwar für die Betroffenen ein Fortschritt, aber eher ein überschaubarer.



**Dr. Karl-Heinz Beck**

**Studium** Medizin und Chemie an der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg

**Dissertation** Reinigung und Charakterisierung von Renin aus der Rattenniere

**Aktuelle Tätigkeit** Seit 2000 Gutachter und sozialmedizinischer Experte auf dem Gebiet der Transfusionsmedizin und Hämostaseologie beim MDK Baden-Württemberg

**Fachgebiet: Innere Medizin** Universitätsklinikum Frankfurt am Main (Assistenzarzt im Hämophiliezentrum), Krankenhaus Lingen, Funktionsoberarzt (Nephrologie)

**Fachgebiet: Transfusionsmedizin** Universitätsklinikum Marburg (Oberarzt und Leitung Gerinnungslabor), Universitätsklinikum Freiburg (Oberarzt, Kontrollleitung, Qualitätssicherung)

**Zusatzbezeichnung** Hämostaseologie, ärztliches Qualitätsmanagement, Sozialmedizin

**Wissenschaftliche Schwerpunkte** Protein C, Gefrierplasma, primäre Hämostase

Bei Patienten mit einem Mangel an Gerinnungsfaktor-IX (Hämophilie B) wirken die neuen Medikamente teilweise vier- bis fünfmal so lange. Dazu müssen Sie wissen: Die Präparate sollen optimaler Weise morgens vor der täglichen Körperbelastung verabreicht werden und nicht abends in der Entspannungsphase, wie teilweise praktiziert. Zusätzlich zu dem allmorgendlichen Stress sollen die Betroffenen dann noch zeitaufwendig die Arzneimittel anwenden. Das ist schon ein erheblicher Stressfaktor. Bei den neuen Medikamenten spritzen die Patienten statt zweimal nur noch einmal pro Woche oder im Abstand von zehn Tagen. Dadurch können die Patienten die Medikamente entspannt am Wochenende nehmen. Das ist für die Betroffenen ein gewaltiger Fortschritt.

### **Wie stark können die Neuentwicklungen wie das Medikament Hemlibra® die Lebensqualität der Patienten verbessern?**

Das Medikament wirkt nur bei Patienten mit einer Hämophilie A. Auch die, die bereits auf Produkte mit einer längeren Wirkungsdauer

umgestellt wurden, würden profitieren. Für sie wird das Produkt aber erst 2019 zugelassen. Würden alle diese Patienten dann Hemlibra von Anfang an – also schon im Kleinkindesalter – erhalten, wäre das natürlich die Therapiesensation. Das Problem der als Nebenwirkung entstehenden Faktor-VIII-Hemmkörper wäre damit gelöst. Das betrifft immerhin bis zu 30 Prozent der Hämophilen und führt dazu, dass die Faktor-VIII-Präparate nicht mehr wirken. Allerdings kommt es auch unter Hemlibra zu Durchbruchblutungen, und in diesem Fall muss dann Faktor-VIII oder ein Bypass-Präparat gegeben werden. Wie man da vorgehen soll, ist noch nicht abschließend geklärt. Dennoch ist ganz klar: Am meisten profitieren Hämophilie-A-Patienten mit sogenannten Hemmkörpern von Hemlibra.

Das Kosten-Nutzen-Verhältnis ist derzeit dennoch in den meisten Fällen problematisch. Letztlich kommt es ganz darauf an, wie die bisherige Therapie des Patienten aussieht. Wenn ein Patient sich häufig spritzen muss, dann hat er allein für die Bypass-Produkte jährliche Kosten in Höhe von einer Million Euro und mehr. Bei einigen Patienten kostet das auch zwei oder drei

Millionen im Jahr. Wenn Sie den auf Hemlibra umstellen, ist das die deutlich preiswertere Alternative. Es gibt aber auch Fälle, bei denen liegen die Kosten bei weniger als 100.000 Euro. Da ist Hemlibra mit Kosten von 400.000 bis 500.000 Euro für einen Erwachsenen deutlich teurer.

**Derzeit werden sehr große Hoffnungen in die Hämophiliebehandlung durch Gentherapien gesetzt. Ist Hemlibra nur ein „Zwischenschritt“ zur Gentherapie?**

Ich würde sagen: Jein. Mittlerweile gibt es Studien mit Faktor-VIII- und Faktor-IX-Patienten zur Gentherapie. Damit können Sie Faktor-VIII-Spiegel bis in den Normalbereich erreichen. Bei Faktor-IX kann der Wert ähnlich wie bei Hemlibra auf etwa zehn bis 40 Prozent eines gesunden Menschen gesteigert werden. Die Gentherapie müssen Sie einmal geben, und dann haben die Patienten einen dauerhaften Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Spiegel über Jahre. Wie lange, das kann im Moment noch keiner sagen. Das weiß man einfach noch nicht.

Das Problem ist aber: Nicht jeder Patient kommt für eine Gentherapie infrage. Experten schätzen, dass 30 bis 40 Prozent der Patienten die Therapie nutzen können. Das hängt damit zusammen, dass die Therapie in die Leberzelle eingeschleust wird und das eine enorme Belastung für das Organ ist. Außerdem haben wir bei der Behandlung das Risiko, dass die Leber geschädigt wird.

Antikörper im Blutserum gegen das eingesetzte Virus oder den Vektor können die Wirkung beeinträchtigen und sogar zunichtemachen. Das ist besonders ärgerlich, weil die Wirkung dann nämlich weg ist und die gleiche Gentherapie nicht mehr wirkt.

**Welchen Beitrag können Gentherapien für Bluterkrankte leisten?**

Erste Versuche gab es Ende der 90er Jahre, Anfang der 2000er Jahre. Die Effekte waren damals aber eher bescheiden. In den vergangenen Jahren gab es zahlreiche Publikationen zu neuen Gentherapieansätzen. Für 2023 wird derzeit mit einer ersten Zulassung gerechnet. Wenn ich Therapeut wäre, würde ich sie zunächst einmal bei den Patienten einsetzen, die mit keiner Therapie mehr zurechtkommen und bei denen auch Hemlibra oder ein

ähnliches Produkt nur schlecht wirkt. Da wäre meiner Ansicht nach die Gentherapie richtig angesiedelt. Aber da fehlen bisher noch die Erfahrungen. Bisher sind die Produkte noch in den klinischen Studien.

Aus meiner Sicht wird langfristig kein Weg an einer Gentherapie vorbei führen. Das ist die Therapie, welche die beste Lebensqualität bieten kann, soweit ernste Nebenwirkungen ausbleiben. Ich betone daher: Kann! Was da noch alles kommen wird, kann niemand vorhersehen. Das Ziel einer höheren Lebensqualität ist aber ein großer Anreiz, diese Therapie auf den Markt zu bringen. In Bezug auf die Effizienz wird sie voraussichtlich noch besser sein als Hemlibra. Sie bietet im Durchschnitt höhere Gerinnungsfaktorspiegel und wird nur einmal angewandt. Dann kann sie eine therapeutische Wirkung für bis zu zehn Jahre haben.

**Wird die Hämophilie dadurch ihren Schrecken verlieren?** Ich glaube schon, dass die Hämophilie durch die Gentherapie in Zukunft beherrschbar sein wird. Ich kann jetzt 30 Jahre Hämophilietherapie überblicken.

In der Zeit geht es den meisten Patienten immer besser. Und aktuell kommt es zu einem Paradigmenwechsel in der Therapie. Ich könnte mir vorstellen, dass es mit den neuen Therapieformen bei den zukünftig auf eine Hämophilietherapie angewiesenen Patienten nicht mehr zu Gelenkschäden kommen wird. Zumindest wird das nur noch in geringem Umfang passieren. Und das bedeutet für die Patienten: Sie haben ein nahezu normales Leben.

Ich kann Ihnen aber nicht sagen, ob die gleiche Wirkung auch durch Hemlibra erreicht wird. Hemlibra ist derzeit eine gute Therapieoption, die sehr viele Einsatzmöglichkeiten bietet. Das Medikament kann im Einzelfall viel preiswerter sein als die Therapie, die es abgelöst hat. Das ist aber nicht immer so. Das ist eine hochinteressante und spannende Geschichte. Egal, ob Hemlibra (Emicizumab) oder zukünftig auch Concizumab, ein weiterer Antikörper, der ebenfalls unter die Haut ins Gewebe gespritzt wird, aber an einer anderen Stelle im Gerinnungssystem ansetzt und dadurch auch bei der Hämophilie B eingesetzt werden kann – diese

neuen Arten der Therapie werden die Behandlung bereichern. Teilweise wird es die Therapie auch revolutionieren, aber das sind nur einzelne Puzzlesteine auf dem Weg zum großen Ziel: ein Leben ohne Blutungen. Derzeit ist dieses Ziel für alle Patienten noch nicht erreicht. Ich rechne damit nicht in den nächsten Jahren. Die neuen Therapieformen sind aber der Silberstreif am Horizont.

**Hämophilie** Umgangssprachlich wird die Hämophilie als „Bluterkrankheit“ bezeichnet.

Es werden die Hämophilie A (Gerinnungsfaktor-VIII-Mangel) und Hämophilie B (Gerinnungsfaktor-IX-Mangel) unterschieden. Während bei gesunden Menschen bei Verletzungen das Blut gerinnt und dadurch eine Blutung stoppt, gerinnt bei Hämophilen das Blut entweder zu langsam oder gar nicht. Die Krankheit ist erblich bedingt und tritt fast ausschließlich bei Männern auf. Bei Frauen, die Überträger (Konduktorinnen) der Erkrankung sind, kann es zu leichten Blutungen bei äußeren Anlässen kommen.

## *Ein Leben ohne Blutungen ist das große Ziel*

Die Zahl der Hämophilie-A-Patienten wird in Deutschland auf 6.000 bis 8.000 (1:10.000) geschätzt. Damit ist die Krankheit eher selten. Etwa 3.000 sind von der schweren Form betroffen. Diese bedürfen einer permanenten Betreuung. Diese Untergruppe sorgt aber für enorme Kosten im Gesundheitswesen.

Die Hämophilie B ist weitaus seltener (1:100.000).

Eskommt bei Hämophiliepatienten zu spontanen Blutungen in Weichteile

und Körperhöhlen auch ohne äußeren Anlass, ohne dass es zu offenen Wunden kommt.

Neben diesen beiden Formen gibt es noch andere Gerinnungsfaktordefekte, die unscharf unter dem Begriff „Hämophilie“ subsummiert werden und zur besseren Abgrenzung als „hämorrhagische Diathesen“ (Blutungsneigung) bezeichnet werden sollten.

## Payment 3.0

### Neue Erstattungsmodelle für innovative Therapien von Tim Steimle

In den vorangegangenen Kapiteln wurde deutlich, dass in den letzten Jahrzehnten im Bereich der Hämophilietherapie enorme Fortschritte erzielt werden konnten. Aktuellstes Beispiel ist der Antikörper Emicizumab (Hemlibra®, Roche Pharma AG), der jüngst in Europa nach einer beschleunigten Beurteilung durch die EMA die Zulassung erhalten hat (EMA, 2018 a). Die Zulassung umfasst die Anwendung bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern.

In der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sind in etwa 11.000 Patienten an einer Hämophilie (Schulz et al., 2015) und davon circa 85 Prozent an einem erblich bedingten Faktor-VIII-Mangel (Hämophilie A) erkrankt (Hesse et al., 2013). Die Bildung von Hemmkörpern betrifft circa 25 Prozent der Hämophilie-A-Patienten (Gomez et al., 2014). Diese könnten potenziell von Emicizumab profitieren.

Im Gegensatz zu den mehrmals wöchentlich intravenös zu verabreichenden Faktor-VIII-Konzentraten und Bypassing-Präparaten wird Emicizumab einmal wöchentlich subkutan appliziert. Somit stellt Emicizumab für Hämophilie-A-Patienten mit Faktor-VIII-Antikörpern zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen eine möglicherweise patientenfreundlichere Therapieoption dar.

Diese Therapie geht jedoch mit enormen Kosten einher (Tabelle 1). In der Erhaltungsphase belaufen sich bei einem erwachsenen Patienten die Jahrestherapiekosten auf 741.647,92 Euro. Bei Kindern und Jugendlichen bewegen sie sich in einem Bereich zwischen 150.640,36 Euro und 596.785,28 Euro (G-BA, 2018 a).

Vor dem Hintergrund der in den USA erfolgten Indikationserweiterung von Emicizumab auf Hämophilie-A-Patienten ohne Hemmkörper wird die Therapie womöglich zukünftig auch in Deutschland für ein größeres Patientenkollektiv beziehungsweise für



**Tabelle 1: Jahrestherapiekosten Hemlibra® (G-BA, 2018 a)**

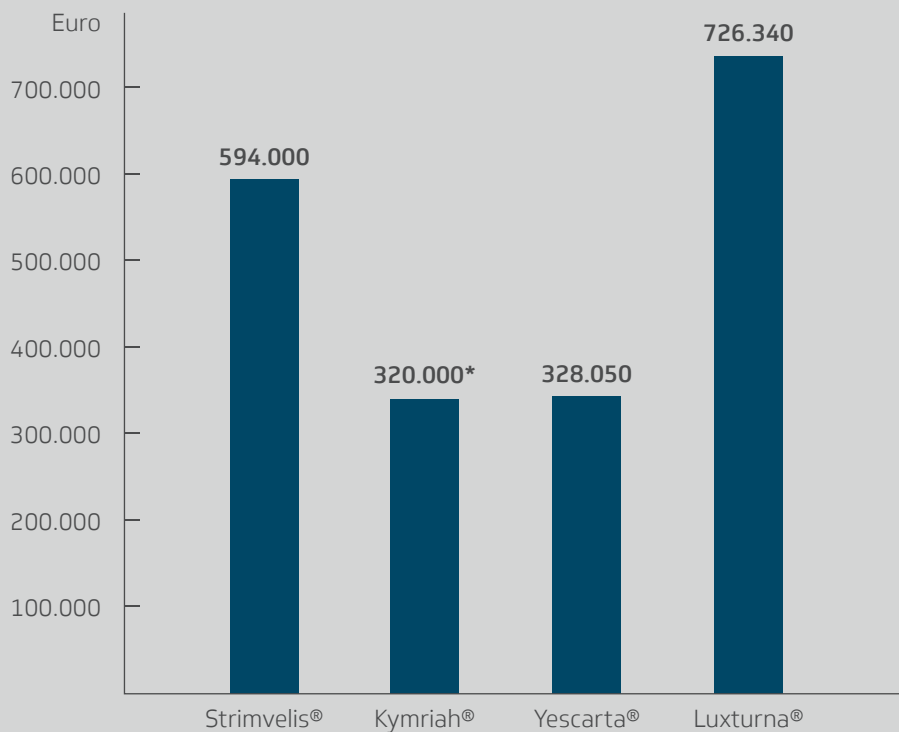
Patienten	Jahrestherapiekosten
Erwachsene	741.647,92 €
12 bis 17 Jahre	520.020,80 € bis 596.785,28 €
6 bis 11 Jahre	298.392,64 € bis 520.020,80 €
jünger als 6 Jahre	150.640,36 € bis 298.392,64 €

alle Hämophilie-A-Patienten verfügbar sein (Ärzte Zeitung, 2018). Geht man von circa 4.000 Hämophiliepatienten mit einer Dauermedikation und durchschnittlichen Kosten für Emicizumab von 520.000 Euro pro Patient aus, könnten die Ausgaben in diesem Bereich auf 2,1 Milliarden Euro pro Jahr steigen. Bei derzeitigen Ausgaben von circa 480 Millionen Euro pro Jahr für die Faktorpräparate würden auf die GKV Mehrausgaben von mehr als 1,6 Milliarden Euro zukommen. Nimmt man nun für eine potenziell kurative Gentherapie fiktive Kosten in Höhe von einer Million Euro pro Patient an, steigern sich die Ausgaben noch einmal auf insgesamt vier Milliarden Euro, was rund zehn Prozent der derzeitigen Gesamt-GKV-Arzneimittelkosten entsprechen würde.

Dieses Rechenbeispiel zeigt, dass die GKV zukünftig hinsichtlich der Erstattung von potenziell kurativen langwirksamen Gentherapien vor besonderen finanziellen Herausforderungen stehen wird. Zumal solche Gentherapien nicht nur in der Hämophilie, sondern auch in anderen Indikationsbereichen auf den Markt und somit für mehr und mehr Patienten infrage kommen werden.

Aber bereits heute gibt es Gentherapeutika und damit verbundene finanzielle Herausforderungen. Dazu zählen Glybera®, Strimvelis®, Kymriah®, Yescarta® und Luxturna®. Alle diese Präparate werden einmalig verabreicht.

Abbildung 3: Preise langwirksamer Gentherapien (Preis je Therapie)



\*Klinik-EK Kymriah® (Lauer-Taxe Stand 15.11.18)

Die Kosten der genannten Präparate bewegen sich in einem Bereich zwischen 320.000 Euro und 726.340 Euro (Abbildung 3). Zur Abschätzung der Preisdimensionen wurden die in Medienberichten veröffentlichten Kosten der Präparate in den USA umgerechnet (Wechselkurs Stand 19.10.2018), da nicht für alle Präparate öffentliche Preisinformationen für Deutschland verfügbar sind (Jung, 2018) (Borsch, 2018) (Regalado, 2016).

Die erreichten Preisdimensionen pro Patient übertreffen damit um ein Vielfaches die Kosten des in der GKV umsatzstärksten Arzneimittels Humira®, für das Jahrestherapiekosten zwischen 20.000 Euro und 40.000 Euro anfallen (G-BA, 2015).

Die Betrachtung von Jahrestherapiekosten ist bei langwirksamen Gentherapien jedoch in Hinblick auf den singulären Applikations-

modus und die potenzielle Heilung nicht passend, da die Kosten zu einem einzigen Zeitpunkt fällig werden und danach potenziell keine weitere Therapie mehr erforderlich ist.

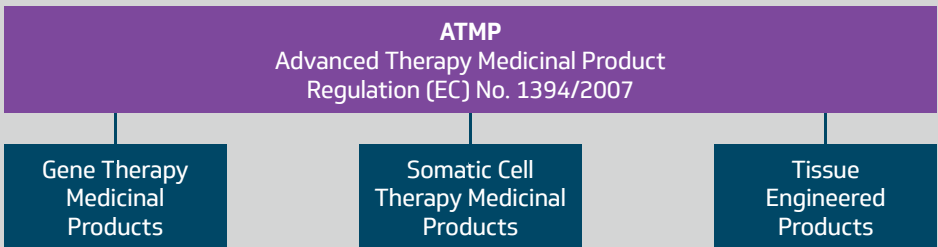
Die besondere finanzielle Herausforderung der Erstattung langwirksamer Gentherapien betrifft somit insbesondere die ungleichmäßige Verteilung des Budget Impacts auf einen einzigen Zeitpunkt. Da in Europa zukünftig mit der Zulassung weiterer Gentherapeutika (Dunbar et al., 2018) zu rechnen ist, wie zum Beispiel dem Präparat LentiGlobin™ zur Behandlung der Beta-Thalassämie (Ärzteblatt, 2018 a), dem gentherapeutischen Wirkstoff SPK-9001 (Spark Therapeutics, 2019) zur Behandlung der Hämophilie B oder dem Gentherapeutikum AVXS-101 zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie (AveXis, 2018), wird die GKV zukünftig mit neuen finanziellen Herausforderungen konfrontiert.

Um die mit der Preisfindung und Erstattung verbundenen Herausforderungen hochpreisiger Therapieinnovationen wie langwirksamen Gentherapien zu verstehen und darauf basierend einen möglichen Lösungsansatz entwickeln zu können, ist es notwendig, zunächst die Besonderheiten der Herstellung, Zulassung und Applikation dieser Arzneimittelkategorie zu betrachten.

**Kategorisierung langwirksamer Gentherapien** Langwirksame Gentherapien werden in die Kategorie der Arzneimittel für neuartige Therapien (advanced therapy medicinal products, ATMPs) gezählt.

ATMPs gelten im Allgemeinen als vielversprechende Möglichkeit zur Therapie ernsthafter oder bislang unheilbarer Erkrankungen des menschlichen Körpers. Neben Gentherapeutika (gene therapy medicinal product, GTMP) gehören somatische Zelltherapeutika (somatic cell therapy medicinal product, sCTMP) und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (tissue engineered products, TEP) dazu (Abbildung 4).

Abbildung 4: Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs), (modifiziert nach PEI, 2017)



ATMPs bringen einige Herausforderungen mit sich. Aufgrund ihrer Komplexität als lebende Systeme ist die Sicherstellung einer gleichbleibenden Qualität bei der Herstellung vergleichsweise anspruchsvoll. Dem trägt die Europäische Kommission mit ihrem Leitfaden zur Sicherstellung der guten Herstellungspraxis von ATMPs (Guidelines on Good Manufacturing Practice (GMP) specific to Advanced Therapy Medicinal Product) Rechnung (European Commission, 2017).

Ferner sind mit dieser Arzneimittelkategorie auch häufig besondere Anforderungen an die Versorgungsstrukturen verbunden. Bei langwirksamen Gentherapien wie zum Beispiel autologen CAR-T-Zellen (CAR-T: Chimeric Antigen Receptor T-Zell-Therapie) ist die Applikation nur in qualifizierten Behandlungszentren möglich, und die Anwendung darf nur durch speziell geschultes medizinisches Fachpersonal erfolgen. Außerdem ist eine spezielle Vorbereitung der Patienten vor sowie eine engmaschige Kontrolle bis zu zehn Tage nach der Anwendung notwendig, da zum Teil lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten können (Fachinformation, 2018 a und b).

**Zulassung von ATMPs** Die Zulassung von AMTPs in Europa erfolgt obligatorisch im Rahmen des zentralisierten Zulassungsverfahrens für Humanarzneimittel durch die EMA (Schwabe et al., 2018 a).

Im Rahmen des Zulassungsprozesses wird eine wissenschaftliche Bewertung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Product for Human Use, CHMP) vorgenommen. Die für die Zulassung relevanten Studien sollten als kontrollierte klinische Studien und wenn möglich in einem randomisierten Studien-Design durchgeführt werden. Dabei ist ein Vergleich gegenüber Placebo ausreichend und der Vergleich mit anderen Arzneimitteln durch die Gesetzgebung nicht explizit verlangt (Richtlinie 2001/83/EG) (European Parliament, 2001).

Die Zulassung von AMTPs wird zudem seit 2008 durch die Vorgaben der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 geregelt. Demnach erfolgt bei ATMPs eine der CHMP-Beurteilung vorgeschaltete Bewertung durch den Ausschuss für neuartige Therapien (Committee for Advanced Therapies, CAT) (European Parliament, 2007).

Bis Ende 2018 wurden in Europa mindestens sechs Genterapeutika (Glybera®, Imlygic®, Strimvelis®, Kymriah®, Yescarta®, Luxturna®), drei somatische Zelltherapeutika (Provenge®, Zalmoxis®, Alofisel®) und vier biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (ChondroCelect®, Holoclar®, MACI®, Spherox®) zugelassen (PEI, 2019). Die Präparate ChondroCelect® (EMA, 2016 a), Glybera®, Provenge® (EMA, 2015 a) und MACI® (EMA, 2018 b) sind jedoch aufgrund einer ruhenden oder zurückgezogenen Zulassung zum jetzigen Zeitpunkt nicht mehr auf dem Markt.

Bei den aufgeführten Präparaten handelt es sich um Orphan-Arzneimittel, die zur Anwendung bei seltenen Leiden indiziert sind.

**ATMPs als Orphan-Arzneimittel** Als „Orphan-Arzneimittel“ werden Arzneimittel bezeichnet, die zur Behandlung lebensbedrohlicher oder zu chronischer Invalidität führender Erkrankungen mit einer Prävalenz von maximal 0,5 Prozent indiziert sind und potenziell einen signifikanten medizinischen Nutzen für die betroffenen Patienten

haben (EG) Nr. 141/2001, Artikel 3 (European Parliament, 2000). Die Erteilung einer orphan designation ist mit ökonomischen und regulatorischen Vorteilen für den pharmazeutischen Unternehmer verbunden.

Gerade bei den Zulassungsstudien für Orphan-Arzneimittel aus dem onkologischen Bereich handelt es sich häufig um nicht randomisierte, unverblindete Studien mit kleinen Patientenkollektiven (Kesselheim et al., 2011). Diese haben nur begrenzten Aussagewert, sodass zum Zeitpunkt der Zulassung nur limitiertes Wissen vorliegt. Diese Evidenzlücken werden bei Orphan-Arzneimitteln häufig auch nach der Zulassung nicht geschlossen (Joppi et al., 2016).

Tabelle 2 zeigt, dass es sich bei den Zulassungsstudien der derzeit in Europa zugelassenen ATMPs ebenfalls häufig um offene, nicht kontrollierte, nicht randomisierte Studien mit kleinen Patientenzahlen handelt.

Tabelle 2: Zulassungsstudien in Europa zugelassener ATMP-Präparate\*

Präparat	Studien-Design Zulassungsstudie	Anzahl eingeschlossener Patienten (N)
Holoclar®	multizentrische, nicht kontrollierte, retrospektive Fallserien-Kohortenstudie HLSTM01	N = 106
Strimvelis®	offene Phase-II-Studie AD1115611	N = 12
Zalmoxis®	offene, multizentrische, nicht kontrollierte, nicht randomisierte Phase I/II-Studie TK007 (G-BA, 2018 b)	N = 57
Alofisel®	randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie ADMIRE-CD	N = 212
Spherox®	prospektive, offene, unkontrollierte, randomisierte multizentrische Phase-II-Studie „cod 16 HS14“	N = 75
Kymriah®	akute lymphatische Leukämie (ALL): einarmige, offene, multizentrische, Phase-II-Studie ELIANA (B2202) diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL): einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie JULIET (C2201) (ClinicalTrials.gov, 2018)	Studie B2202: N = 92 Studie C2201: N = 165
Yescarta®	DLBCL + primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL): offene, einarmige, multizentrische Phase-I/II-Studie ZUMA-1 (Neelapu et al., 2017)	N = 111
Luxturna®	offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie (Russell et al., 2017)	N = 31

\*Wenn nicht anders gekennzeichnet, wurden die in der Tabelle dargestellten Informationen den EPAR-Produktinformationen EMA-Homepage und den Internetseiten [fachinfo.de](http://fachinfo.de) und [clinicaltrials.org](http://clinicaltrials.org) entnommen.

**Besondere Zulassungsverfahren** Die bis dato in Europa verfügbaren ATMPs wurden darüber hinaus häufig im Rahmen von Sonderzulassungsverfahren der EMA zugelassen (de Wilde et al., 2018). Man unterscheidet hierbei die bedingte Zulassung (conditional marketing authorization, CMA), die Zulassung unter besonderen Umständen (exceptional circumstances, EC), die beschleunigte Zulassung sowie das PRIME-Verfahren (Priority Medicines).

Das Verfahren der bedingten Zulassung adressiert Arzneimittelinnovationen (European Commission, 2006), die für Erkrankungen mit einem bisher ungedeckten medizinischen Bedarf indiziert sind, jedoch zum Zeitpunkt der Zulassung noch unvollständige klinische Daten aufweisen. Die Voraussetzungen für eine Marktzulassung im Rahmen dieses Verfahrens sind ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis und die Anwendung zur Therapie lebensbedrohlicher oder zu schwerer Invalidität führender Erkrankungen sowie der Einsatz in Krisensituationen oder bei seltenen Leiden. Eine bedingte Zulassung ist zunächst für ein Jahr gültig und mit Auflagen verbunden, die den pharmazeutischen Hersteller in Hinblick auf die bestehenden Unsicherheiten zum Zeitpunkt der Zulassung zur Datengenerie-

rung verpflichten können. Bei Erfüllung der Auflagen kann eine Überführung in eine reguläre Zulassung erfolgen. Das biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukt Holoclar® (EMA, 2015 b) und das somatische Zelltherapeutikum Zalmoxis® (EMA, 2016 b) wurden im Rahmen einer bedingten Zulassung zugelassen.

Von der bedingten Zulassung ist die Zulassung unter besonderen Umständen (exceptional circumstances, EC) abzugrenzen. Diese wird erteilt, wenn es dem pharmazeutischen Hersteller, beispielsweise aus ethischen Gründen, potenziell unmöglich ist, zur Zulassung vollständige Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit bereitzustellen. Anders als bei der bedingten Zulassung ist es dem pharmazeutischen Unternehmer jedoch im Falle der Zulassung unter besonderen Umständen höchstwahrscheinlich auch nach der Zulassung nicht möglich, geeignete Daten vorzulegen. Es wird jährlich überprüft, ob Daten vorliegen, die gegen eine Aufrechterhaltung der Zulassung sprechen. Das Verfahren ist im Jahre 2012 für Glybera® (EMA, 2012) zur Anwendung gekommen.



Mit dem PRIME-Verfahren (Priority Medicines Scheme) wurde im Jahre 2016 ein weiteres Verfahren für Arzneimittelinnovationen implementiert, für die es einen großen medizinischen Bedarf gibt. Zielsetzung von PRIME ist es, für Arzneimittel, die wirklich benötigt werden, einen möglichst frühzeitigen Patientenzugang bei gleichzeitiger Sicherstellung der regulatorischen Standards durch die Förderung der Generierung robuster Daten zu ermöglichen (EMA, 2016 c). Die CAR-T-Zell-Therapien Tisagenlecleucel (Kymriah®) und Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta®) wurden als erste Arzneimittel im Rahmen des PRIME-Verfahrens zugelassen (EMA, 2018 c).

Zu beachten ist, dass speziell Verfahren wie die bedingte Zulassung und die Zulassung unter besonderen Umständen mit einer unzureichenden Evidenzsituation zum Zulassungszeitpunkt verbunden sind.

Mit dem PRIME-Verfahren wurde 2016 ein Zulassungsverfahren implementiert, das eine zulassungsadäquate Datengenerierung mit einem möglichst frühzeitigen Patientenzugang verbindet. Es bleibt zu hoffen, dass durch die wissenschaftliche

und regulatorische Begleitung künftig mit einer verbesserten Evidenzsituation solcher Präparate zu rechnen ist. Eine unbekannte Determinante ist und bleibt jedoch in allen Fällen die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit dieser Produkte. Insbesondere da es sich bei ATMPs im Allgemeinen und langwirksamen Gentherapien im Besonderen um sehr komplexe Therapieansätze handelt, lässt sich die langfristige Interaktion im menschlichen Körper nur schwer vorhersagen. Eine abschließende Nutzen-Risiko-Abschätzung ist somit erst durch die Generierung von Langzeitdaten möglich.

### ***ATMPs sind extrem hochpreisig***

Hinzu kommen die besonderen finanziellen Herausforderungen. Zum einen sind diese ATMPs extrem hochpreisig. Zum anderen

verteilen sich diese hohen Therapiekosten häufig anders als bei klassischen Arzneimitteln auf eine einzige Gabe. Dabei bleibt offen, ob die Therapie im Einzelfall tatsächlich wirksam ist oder nicht. Dadurch sind weitere Gaben oder Folgetherapien nicht auszuschließen. Die unzureichende Evidenz zum Markteintritt, bei gleichzeitig hohen Therapiekosten zu einem singulären Zeitpunkt, resultiert in einem erhöhten finan-

ziellen Risiko für den Kostenträger. Die derzeitigen Strukturen der deutschen Preisregulation und die Erstattung innovativer Arzneimittel sind nur bedingt geeignet, dieses Risiko aufzufangen.

### Erstattungsfähigkeit und Preissetzung innovativer Arzneimittel in Deutschland

In Deutschland haben innovative Arzneimittel mit der Zulassung einen freien Marktzugang und sind im Gegensatz zu anderen Ländern umgehend erstattungsfähig (Schwabe et al., 2018 b). In den ersten zwölf Monaten kann der pharmazeutische Unternehmer (pU) den Preis eines neuen patentgeschützten Arzneimittels frei wählen. Danach erfolgt eine Preisregulierung über den Erstattungsbetrag.

Grundlage der Preisfindung neuer patentgeschützter Arzneimittel ist das Ergebnis der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Diese wurde im Jahr 2011 mit Inkrafttreten des Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetzes (AMNOG) eingeführt. Mit Zulassung hat der jeweilige pharmazeutische Unternehmer ein Dossier einzureichen, das den patientenrelevanten Zusatznutzen des entspre-

chenden Arzneimittels gegenüber einer vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) belegt. Die Bewertung des Dossiers wird im Auftrag des G-BA regelhaft durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des IQWiG und den diesbezüglich eingegangenen Stellungnahmen entscheidet der G-BA sechs Monate nach Dossiereinreichung schließlich, ob ein Zusatznutzen anerkannt wird (G-BA, 2018 c).

Der Erstattungsbetrag wird im Anschluss innerhalb eines Zeitraumes von sechs Monaten zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem pharmazeutischen Hersteller verhandelt (§ 130 b SGB V). Sofern es innerhalb eines Jahres nach Markteintritt zu keiner Einigung kommt, setzt eine Schiedskommission einen Erstattungsbetrag fest (GKV-SV, 2017 a).

Die Höhe des Erstattungsbetrags richtet sich nach dem Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sowie den Jahres-therapiekosten der zVT. Ergänzend werden in den Preisverhandlungen auch die nach

### *Preise für patentgeschützte Arzneimittel liegen über europäischem Niveau*

Kaufkraftparitäten gewichteten Abgabepreise aus 15 anderen europäischen Ländern berücksichtigt (GKV-SV, 2016). Für Arzneimittel ohne anerkannten Zusatznutzen soll der Erstattungsbetrag nicht über dem Betrag für die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) liegen.

Trotz der Reduktionen des Herstellerabgabepreises auf den Erstattungsbetrag (§ 130b SGB V) und der gesetzlichen Herstellerabschläge liegen die Preise für patentgeschützte Arzneimittel in Deutschland deutlich über dem europäischen Niveau (Schwabe et al., 2017).

Eine Sonderstellung nehmen Orphan-Arzneimittel ein, da bereits mit Erteilung der Zulassung ein fiktiver Zusatznutzen anerkannt wird. Der G-BA entscheidet auf Basis des Dossiers lediglich über das Ausmaß dieses Nutzens. Nachweise zum Zusatznutzen gegenüber einer zVT muss der pharmazeutische Unternehmer für ein Orphan-Arzneimittel nicht erbringen. Lediglich bei Überschreiten eines jährlichen Umsatzes von 50 Millionen Euro wird eine klassische Nutzenbewertung initiiert. Gemäß Schwabe und Ludwig sind Orphan-Arzneimittel um ein Vielfaches (26-fach) teurerer

als alle patentgeschützten Arzneimittel. Trotz kleiner Verordnungsvolumina erreichten diese im Jahr 2017 ein Umsatzvolumen von 2.605 Millionen Euro (Schwabe et al., 2018 c).

**ATMPs und frühe Nutzenbewertung** Seit Anfang 2018 müssen neben den Arzneimitteln in der ambulanten auch die Arzneimittel in der stationären Versorgung die frühe Nutzenbewertung durchlaufen (G-BA, 2018 d). Sie erhalten somit ebenfalls einen Erstattungsbetrag, der damit auch den Höchstpreis für den stationären Bereich darstellt.

ATMPs befinden sich jedoch derzeit in einer Grauzone bezüglich einer Einstufung als Arzneimittel oder als Behandlungsmethode. Dadurch wird bei dieser Kategorie nicht regelhaft das Verfahren der frühen Nutzenbewertung eingeleitet.

Für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) im stationären Bereich gilt das Prinzip der „Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt“. Das heißt, dass diese Leistungen grundsätzlich erbracht werden dürfen, ohne dass zuvor ein positiver Richtlinienbeschluss des G-BA erforderlich ist (§ 137c SGB V). Anders als im ambulanten Bereich werden Arzneimittel zudem nicht separat, sondern im Rahmen der diagnosebezogenen Fallpauschalen (Diagnosis Related Groups, DRG) abgerechnet. Zur

Überbrückung der circa dreijährigen Zeitspanne bis zur Abbildung einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode (NUB) im DRG-System werden bei einer positiven Bewertung durch das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) krankenhausspezifisch zeitlich befristete NUB-Entgelte verhandelt (GKV-SV, 2017 b). Für Glybera® wurde auf dieser Basis für einen einzigen Patienten ein individuelles Zusatzentgelt von 900.000 Euro verhandelt (Mrosowsky et al., 2017). Ein weiteres Problem im stationären Sektor ist, dass die hohen Kosten der ATMPs bei Markteintritt nicht über das DRG-System abgebildet werden. Deshalb wird auch für ATMPs, die als Arzneimittel eingestuft sind, der NUB-Status beantragt, um die Finanzierung im stationären Sektor zu gewährleisten. Dieses Verfahren ist zeitaufwendig. Zudem sind die Entgeltverhandlungen dezentral und intransparent. Es ist fraglich, ob dieses Vorgehen im Einklang mit dem PRIME-Verfahren steht.

Grundsätzlich nimmt der G-BA eine Einstufung als Arzneimittel vor, wenn der pharmazeutische Charakter im Vordergrund steht. Eine Einordnung als Behandlungsmethode wird tendenziell vorgenommen, wenn es

sich um komplexere Verabreichungsmethoden handelt (zum Beispiel im Rahmen einer Operation) und der Stellenwert einer korrekten Verabreichung der medizinischen Wirkung gleichzusetzen ist (Hecken, 2018).

Die frühe Nutzenbewertung ist als Grundlage der Preisfindung in Deutschland durch die differenzierte Bewertung des Zusatznutzens und den Vergleich gegenüber der zVT als eine Art wertbasierte Preisfindung (value-based pricing) anzusehen. Jedoch werden die zum Zeitpunkt des Markteintrittes unzureichende Evidenz, die unbekannt langfristige Wirksamkeit und Sicherheit hochkomplexer Therapieoptionen wie ATMPs sowie das damit verbundene finanzielle Risiko für den Kostenträger in der Preissetzung derzeit nicht ausreichend berücksichtigt.

In Hinblick auf die hohen Kosten, die bei potenziell kurativen Gentherapien zu einem singulären Zeitpunkt entstehen, ist insbesondere die freie Preiswahl innerhalb der ersten zwölf Monate als Schwachstelle zu bewerten. Darüber hinaus ist für Orphan-Arzneimittel mit nicht quantifizierbarem Zusatznutzen der mit der Zulassung automatisch anerkannte Zusatznutzen fragwürdig.

Ferner ist zu berücksichtigen, dass Versicherte eine freie Krankenkassenwahl haben (§ 173 SGB V) und diese im Allgemeinen nach einem Zeitraum von 18 Monate wechseln können (§ 175 Abs. 4 SGB V). Bisher existiert jedoch kein Mechanismus, der die hohen finanziellen Aufwände einer einzelnen Krankenkasse bei Erstattung einer singulären Behandlung mit einer potenziell kurativen Gentherapie zwischen den Krankenkassen ausgleichen könnte. Ein möglicher Lösungsansatz wäre die Einführung eines Risiko-Pools für diese Patienten, welcher zur Amortisierung des geleisteten Aufwandes bei einem Krankenkassenwechsel durch den Versicherten beitragen kann.

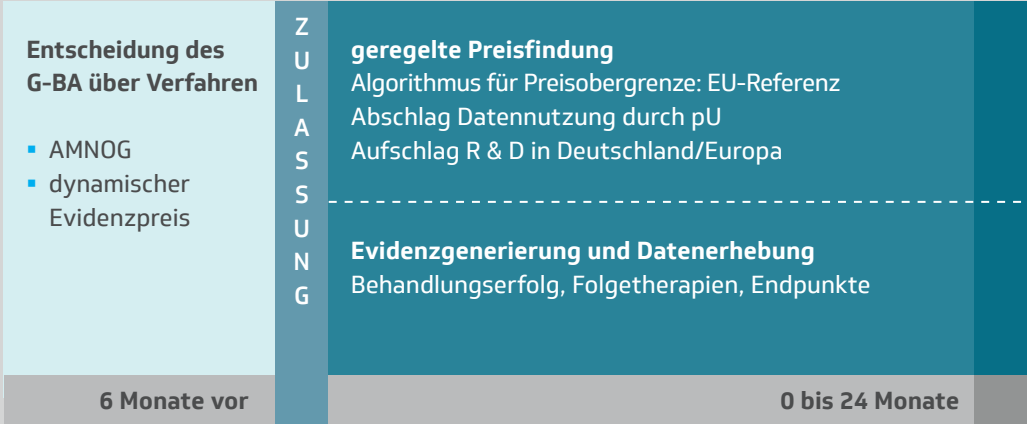
**Innovative Erstattungsmodelle** Bereits heute gibt es Erstattungsmodelle, die versuchen, den Unsicherheiten aufgrund der begrenzten Datenlage Rechnung zu tragen und eine gerechte Finanzierung zu gewährleisten. Das Modell der erfolgsabhängigen Erstattung (Pay for Performance, P4P) knüpft die Höhe der Vergütung an den tatsächlichen Therapieerfolg beziehungsweise das Erreichen definierter klinischer Endpunkte bei einem Patienten oder einer Population. Dadurch wird gewährleistet, dass die Zahlung in Abhängigkeit des tatsächlich medizinisch-therapeutischen Nutzens erfolgt. Nachteilig ist jedoch, dass die Messung des therapeutischen Erfolges die Definition in-

dividueller und insbesondere geeigneter Endpunkte sowie Methoden zur Überprüfung erfordert. Die Definition dieser klinischen Endpunkte zur Erfolgskontrolle ist insbesondere bei Erkrankungen, für die bisher noch keine therapeutischen Interventionen existieren, mangels geeigneter klinischer Daten herausfordernd. Hinzu kommt, dass die Ermittlung des patientenindividuellen Preises sehr aufwendig ist.

Bezüglich der hohen Einmalzahlungen, die bei langwirksamen Gentherapien zu einem singulären Zeitpunkt fällig werden, ist eine Verteilung des Budget Impacts über einen längeren Zeitraum denkbar (annuitätenbasiertes Modell). Ein solches Modell wird von Spark Therapeutics in den USA für das Gentherapeutikum Luxturna angeboten (Kelly, 2018).

**Der dynamische Evidenzpreis** Die oben beschriebenen Herausforderungen haben gezeigt, dass wir nachhaltige Erstattungswege für innovative Therapien mit begrenzter Datenlage benötigen, damit die richtigen Patienten frühzeitig von Innovationen profitieren können. Daher haben wir das Modell des dynamischen Evidenzpreises entwickelt (Abbildung 5). Das Modell ist ergänzend zum derzeitigen AMNOG-Prozess zu sehen.

Abbildung 5: Der dynamische Evidenzpreis

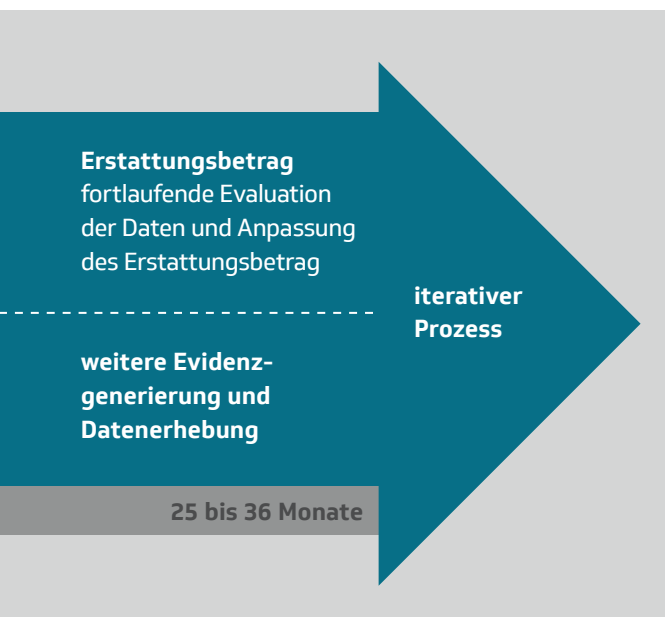


Sechs Monate vor der Zulassung entscheidet der G-BA darüber, ob der Preis für ein Arzneimittel nach dem AMNOG-Verfahren oder nach dem Modell des dynamischen Evidenzpreises ermittelt wird.

Grundlage des dynamischen Evidenzpreises ist die systematische Generierung von Phase-IV-„Real-World“-Daten, um Evidenzlücken zu schließen. Dafür werden Patienten, die mit dem entsprechenden Arzneimittel behandelt werden, verpflichtend in Register aufgenommen, wie dies auch bereits der Vorsitzende des G-BA, Professor Hecken, gefordert hat (Ärzteblatt, 2018 b). Es ist zwingend erforderlich, dass diese Register von einer unabhängigen Stelle verwaltet werden, um Neutralität zu ge-

währleisten. So können die bei Markteintritt bestehenden Evidenzlücken sukzessive geschlossen werden, was zu einer größtmöglichen Patientensicherheit beiträgt.

Die erste Phase der Datenerhebung dauert 24 Monate. Dann erfolgt die erste Erstattungsbetragsverhandlung auf Grundlage der zuvor generierten Daten. Dieser Prozess wird alle zwölf Monate wiederholt. Das heißt, dass der Erstattungsbetrag alle zwölf Monate aufgrund der aktuellsten Datenbasis neu verhandelt, also dynamisch angepasst wird. Diese Anpassung kann bei positiven Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit nach oben, aber bei negativen auch nach unten erfolgen. So entspricht der Preis des Arzneimittels jederzeit seinem



etabliert ist. Um die Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln in Deutschland und Europa zu fördern, soll es möglich sein, dass Unternehmer, die in Deutschland und Europa forschen und entwickeln, einen Aufschlag

auf ihren Preis nehmen dürften – den sogenannten Engagement-Bonus.

therapeutischen Wert, und das Risiko der Kostenträger wird minimiert. Nicht nur die Versicherungsgemeinschaft profitiert an dieser Stelle von fairen Preisen, sondern auch die pharmazeutische Industrie. Denn hochwirksame Präparate werden stärker honoriert als weniger wirksame Präparate.

Der dynamische Evidenzpreis stellt ebenso wie der Erstattungsbetrag (gem. § 130b SGB V) die Preisobergrenze im stationären Bereich dar. Dies ermöglicht den betroffenen Patienten über alle Sektorgrenzen hinaus einen schnellen und strukturierten Zugang zu innovativen Arzneimitteln.

Der Preis des Arzneimittels in den ersten 24 Monaten kann durch den pharmazeutischen Unternehmer bis zu einer durch EU-Preise definierten Obergrenze frei gewählt werden. Möchte der Hersteller die in den Registern erhobenen Daten nutzen, muss er einen Abschlag auf seinen Preis hinnehmen. Daten erhalten damit einen ökonomischen Gegenwert, was heute schon in vielen anderen Bereichen der Gesellschaft

Insgesamt adressiert der dynamische Evidenzpreis die finanziellen und strukturellen Herausforderungen der ATMPs sowie die mangelnde Evidenz und kann somit dazu beitragen, dass innovative Therapien schnell zu angemessenen Preisen die richtigen Patienten erreichen.

## Key Points zum Drug-Future-Report

**Der Drug-Future-Report zeigt, welche Innovationen im Arzneimittelbereich in den kommenden Jahren auf uns zukommen. Darüber hinaus adressiert er die Frage, wie diese innovativen Arzneimittel auch in Zukunft bezahlbar bleiben.**

- 11.000 Patienten mit Hämophilie (Bluterkrankheit) sind in Deutschland in einer gesetzlichen Krankenkasse versichert.
- 62 Prozent der Hämophiliepatienten benötigen täglich Medikamente. Für die Gabe der Arzneimittel müssen die Patienten täglich bis zu eine Stunde aufwenden.
- Die Bluterkrankheit ist mittlerweile gut behandelbar. Dennoch leiden die Betroffenen unter Blutungen in Muskeln und Gelenken, Gelenkfehlstellungen, Bewegungseinschränkungen und häufig auch unter starken Schmerzen.
- Für das Jahr 2023 wird die Zulassung einer neuen Gentherapie erwartet. Die ersten Studien nähren die Hoffnung auf ein weitgehend blutungsfreies Leben: Neun von zehn Patienten zeigten keine Blutungen mehr, und acht von zehn Patienten benötigten keine Faktorpräparate mehr (doi: 10.1056/NEJMoa1708538). Dennoch reicht die Datenlage noch nicht, um von einer wirksamen und sicheren Therapie zu sprechen.
- Die europäischen und deutschen Behörden haben zwar einige Instrumente, um den Patienten neue und erfolgversprechende Arzneimittel schnell zugänglich zu machen, aber es bestehen Zweifel, ob diese für Gentherapien geeignet sind.



- Derzeit liegen die Kosten für die Versorgung von Hämophiliepatienten mit sogenannten Faktorpräparaten bei 480 Millionen Euro (im Jahr 2017). Mit der erwarteten Indikationserweiterung für das Medikament Hemlibra könnten sich die Kosten für dieses relativ neue Medikament auf 2,1 Milliarden Euro jährlich belaufen, bei 37,7 Milliarden Euro Gesamtausgaben für Arzneimittel in der GKV in 2017.
- Bei einem angenommenen Preis von einer Million Euro pro Gabe werden die Kosten für die Gentherapie in der GKV auf etwa vier Milliarden Euro geschätzt. Damit würde die GKV für weniger als ein Promille der Versicherten mehr als zehn Prozent der Gesamtausgaben für Arzneimittel aufwenden.
- Die Gentherapie zur Behandlung der Bluterkrankheit wird erst der Anfang sein. Experten zufolge ist dies der Beginn einer neuen Ära. Wie schon bei der Einführung der Biologika werden Gentherapien die Behandlung in vielen Bereichen revolutionieren. Für eine Gentherapie bei Leukämie hat das Medikament Kymriah bereits 2018 eine Zulassung erhalten. Weitere folgten noch im gleichen Jahr, um zum Beispiel erblich bedingte Augenerkrankungen zu behandeln.
- Das deutsche Gesundheitssystem ist nicht auf die extrem stark steigenden Kosten vorbereitet, sollten in Zukunft immer mehr ähnlich innovative Therapien zur Verfügung stehen.

- Bereits heute sollten wir in einen Dialog treten, um sicherzugehen, dass die regulatorischen Rahmenbedingungen nicht von den schnellen Forschungserfolgen eingeholt werden und diese dann überfordert sind. Das Ziel muss sein, dass innovative und gute Therapien weiterhin schnell beim Patienten ankommen. Dabei gilt für neue (Gen-) Therapien das Gleiche wie für neue Arzneimittel: Wir brauchen für die dazu passenden Patienten einen schnellen und unkomplizierten Zugang zu den richtigen Therapien.
- Ein schneller Zugang bedeutet aber auch, dass er verantwortungsvoll gestaltet werden muss. Die Datenlage muss zeigen, dass die neue Therapie wirksam und sicher ist.
- Um Innovationen der oben genannten Größenordnungen zu erstatten, brauchen wir innovative Bezahlmodelle. Diese können auch innovative Rabatte beinhalten, wie zum Beispiel das weitere Generieren von Daten mit der Hilfe der GKV.
- Ein dynamischer Evidenzpreis, dessen Höhe auf einer zusätzlichen Datenerhebung und dem daraus bestätigten Erfolg oder Misserfolg der Therapie basiert, würde zur weiteren Evidenzgewinnung beitragen.
- Durch so eine Datenerhebung würde zudem der Forschungsstandort Deutschland gestärkt, nachdem sich die forschende Industrie zunehmend ins Ausland zurückzieht.
- Durch die jährliche Anpassung des Erstattungsbetrags nach dem Modell des dynamischen Evidenzpreis wird das Risiko für die Kostenträger minimiert, da der Preis des Arzneimittels jederzeit seinem therapeutischen Wert entspricht.
- Die Industrie ist aufgefordert, auch ihrer gesellschaftlichen Verantwortung gerecht zu werden. Es gibt derzeit einige Präparate auf dem Markt, deren Preis sich nicht am Nutzen orientiert, sondern an dem, was der Markt bereit ist zu zahlen. Dass es an dieser Stelle eine Lücke gibt, ist nicht hinnehmbar.

# Literaturverzeichnis

**Quellen „Einleitung“** Duijnhoven RG, Straus SM, Raine JM et al., Number of patients studied prior to approval of new medicines: a database analysis. PLoS Med. 2013;10(3):e1001407. doi: 10.1371/journal.pmed.1001407

Joppi R, Gerardi C, Bertele V et al., Letting post-marketing bridge the evidence gap: the case of orphan drugs. BMJ. 2016 Jun 22;353:i2978. doi: 10.1136/bmj.i2978.

Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD et al., Arzneiverordnungsreport 2018. Berlin: Springer-Verlag

**Quellen „Die Bluterkrankheit“** Ärzte Zeitung online: FDA erweitert Indikation für Roches Emicizumab, 2018; abgerufen unter [https://www.aerztezeitung.de/praxis\\_wirtschaft/unternehmen/article/973134/zulassung-fda-erweitert-indikation-roches-emicizumab.html](https://www.aerztezeitung.de/praxis_wirtschaft/unternehmen/article/973134/zulassung-fda-erweitert-indikation-roches-emicizumab.html) am 16.10.2018

American Society of Hematology: Hemophilia: From Plasma to Recombinant Factors, 50 Years in Hematology: Research That Revolutionized Patient Care; abgerufen unter <http://www.hematology.org/About/History/50-Years/1524.aspx> am 24.11.2018

Auerswald G, Dolan G, Duffy A et al., Pain and pain management in haemophilia, Blood Coagul Fibrinolysis. 2016 Dec; 27(8): 845–854, doi: 10.1097/MBC.0000000000000571

Banks D, National Hemophilia Foundation, Introduction to Bleeding Disorders, 2012, p. 1

Bidlingmaier C, Olivieri M, Kurnik K, Hämphilie – Erfolgsgeschichte mit Hindernissen, Dr. von Haunersches Kinderspital–LMU; abgerufen unter [https://www.klinikum.uni-muenchen.de/Kinderklinik-und-Kinderpoliklinik-im-Dr-von-Haunerschen-Kinderspital/download/inhalt/zentren/haemostaseologie/Geschichte\\_der\\_Haemophilie.pdf](https://www.klinikum.uni-muenchen.de/Kinderklinik-und-Kinderpoliklinik-im-Dr-von-Haunerschen-Kinderspital/download/inhalt/zentren/haemostaseologie/Geschichte_der_Haemophilie.pdf) am 17.11.2018

Dudenredaktion, Duden – Deutsches Universalwörterbuch, 8. Auflage, Berlin, Bibliographisches Institut GmbH, 2015, S. 787

Gelbe Liste Pharmaindex – Orphan Disease, Hereditäre Hämophilie; abgerufen <https://www.gelbe-liste.de/orphan-diseases/hereditare-hamophilie-bluterkrankheit> am 17.11.2018

- Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertung zu Emicizumab, September 2018; abgerufen unter [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5234/2018-09-20\\_AM-RL-XII\\_Emicizumab\\_D-348\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5234/2018-09-20_AM-RL-XII_Emicizumab_D-348_TrG.pdf) am 29.11.2018
- Genentech, HEMLIBRA – emicizumab-kxwh, How HEMLIBRA® Is Made; abgerufen unter <https://www.hemlibra.com/patient/about-hemlibra/how-is-hemlibra-made.html> am 10.11.2018
- Graf L., Extended Half-Life Factor VIII and Factor IX Preparations, Transfusion Medicine and Hemotherapy 2018; 45:86-91
- Hämophiliezentrum München, Gemeinsam Blutungen stoppen; abgerufen unter [https://www.klinikum.uni-muenchen.de/Kinderklinik-und-Kinderpoliklinik-im-Dr-von-Hauerschen-Kinderspital/download/inhalt/zentren/haemostaseologie/Haemophiliezentrum\\_Kinderklinik.pdf](https://www.klinikum.uni-muenchen.de/Kinderklinik-und-Kinderpoliklinik-im-Dr-von-Hauerschen-Kinderspital/download/inhalt/zentren/haemostaseologie/Haemophiliezentrum_Kinderklinik.pdf) am 18.11.2018
- Hourfar MK, Jork C, Weber-Schehl M et al., Experience of German Red Cross blood donor services with nucleic acid testing: results of screening more than 30 million blood donations for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus. Transfusion. 2008 Aug;48(8):1558-66, doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01718.x.
- Kumar SR, Industrial production of clotting factors: Challenges of expression, and choice of host cells, Biotechnol J. 2015 Jul;10(7):995-1004, doi: 10.1002/biot.201400666
- Kurth A, Kreuz W, Scharer I, Die orthopädische Behandlung von muskulo-skelettalen Komplikationen der Hämophilie, Deutsches Ärzteblatt 2002; 99(44)
- Lobet S, Hermans C, Lambert C., Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas, J Blood Med. 2014; 5: 207–218, doi: 10.2147/JBM.S50644
- McDaniel M, National Hemophilia Foundation, Treatment of Hemophilia A and B, 2013

- Miesbach W, Müller MM, Geisen C et al., Die „Krankheit der Könige“ verstehen und behandeln, *Forschung Frankfurt* 1/2010, SS. 54-56
- Moll D, Neue Therapie bei Hämophilie A mit Faktor-VIII-Antikörpern, *DAZ.online*, Stuttgart, 20.11.2017; abgerufen unter <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2017/11/17/neue-praeventions-therapie-bei-haemophilie-a> am 16.12.2018
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H et al., Mutschler Arzneimittelwirkungen, Pharmakologie, Klinische Pharmakologie, Toxikologie, 10. Auflage, Frankfurt am Main, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2013, SS. 467 - 472
- Oldenburg J, Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens, *Blood* 2015 125:2038-2044; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-528414>
- Peyvandi F, Garagiola I, Biguzzi E., Advances in the treatment of bleeding disorders; doi: <https://doi.org/10.1111/jth.13491>
- Pipe S, Recombinant clotting factors, *Thrombosis and Haemostasis* 2008; 99(05): 840-850, doi: 10.1160/TH07-10-0593
- Renz-Polster H, Krautzig S, Basislehrbuch Innere Medizin. Urban & Fischer-Verlag München 2008, 4. Auflage, S. 342 ff
- Tagliaferri A, Rivolta GF, Iorio A, et al., Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990-2007. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2010 May;16(3):437-46
- Tuddenham EG, Cooper DN, Faktor-VIII: Molekularbiologie – In: Müller-Berghaus G., Pötzsch B. Hämostasologie. Springer, 1999, Berlin, Heidelberg
- van Velzen AS, Eckhardt CL, Peters M et al., Intensity of factor VIII treatment and the development of inhibitors in non severe hemophilia A patients: results of the INSIGHT case-control study; doi: [dx.doi.org/10.1111/jth.1371](https://doi.org/10.1111/jth.1371)

Witmer C, Young G, Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence. Therapeutic Advances in Hematology 2013; 4:59-72; doi: 10.1177/2040620712464509

World Federation of Hemophilia: Guidelines for the management of hemophilia, 2012a, p. 7

World Federation of Hemophilia, Carriers And Women With Hemophilia, 2012b, p. 6

World Federation of Hemophilia: About bleeding disorders – What are the treatment options for inhibitors?; abgerufen unter <https://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=652>, am 24.11.2018

World Federation of Hemophilia: About Bleeding Disorders Hemophilia Treatment; abgerufen unter <https://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=642> am 24.11.2018

World Federation of Hemophilia: About Bleeding Disorders – Types of Prophylaxis; abgerufen unter <https://www.wfh.org/en/abd/prophylaxis/types-of-prophylaxis> am 25.10.2018

World Federation of Hemophilia: About Bleeding Disorders – Administration & Dosing Schedules; abgerufen unter <https://www.wfh.org/en/abd/prophylaxis/prophylaxis-administration-and-dosing-schedules> am 25.10.2018

**Quellen „Payment 3.0“** Ärzteblatt online: Beta-Thalassämie: Die meisten Patienten benötigen nach Gentherapie keine Transfusionen mehr, 2018 a; abgerufen unter <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/94587/Beta-Thalassaemie-Die-meisten-Patienten-benoetigen-nach-Gentherapie-keine-Transfusionen-mehr> am 25.11.2018

Ärzteblatt online: Hecken plädiert für verpflichtende Datenspende, 2018 b; abgerufen unter <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/99900/Hecken-plaedierte-fuer-verpflichtende-Datenspende> am 15.1.2019

Ärzte Zeitung online: FDA erweitert Indikation für Roches Emicizumab, 2018; abgerufen unter [https://www.aerztezeitung.de/praxis\\_wirtschaft/unternehmen/article/973134/zulassung-fda-erweitert-indikation-roches-emicizumab.html](https://www.aerztezeitung.de/praxis_wirtschaft/unternehmen/article/973134/zulassung-fda-erweitert-indikation-roches-emicizumab.html) am 16.10.2018

AveXis, 2019; abgerufen unter <https://www.avexis.com/research-and-development> am 15.1.2019

Borsch J, Luxturna von Novartis: Gentherapie gegen erblich bedingte Augenerkrankungen, DAZ online, 2018

ClinicalTrials.gov: Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients (JULIET); abgerufen unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02445248> am 4.11.2018

de Wilde S, Coppens DGM, Hoekman J, et al., EU decision-making for marketing authorization of advanced therapy medicinal products: a case study, Drug Discov Today. 2018 Jul;23(7):1328-1333

Dunbar CE, High KA, Joung JK et al., Gene therapy comes of age. Science. 2018 Jan 12;359(6372)

European Commission, COMMISSION REGULATION (EC) No 507/2006 of 29 March 2006, 2006

European Commission, Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products, 2017

European Medicines Agency: Assessment report Glybera, 2012

European Medicines Agency: Provenge Withdrawal Marketing Authorisation, EMA/303072/2015, 2015 a

European Medicines Agency: EPAR Holoclar, 2015 b; abgerufen unter <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/holoclar> am 25.11.2018

European Medicines Agency: ChondroCelect Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union, 2016 a

European Medicines Agency: EPAR Zalmoxis, 2016 b; abgerufen unter <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zalmoxis> am 25.11.2018

European Medicines Agency: PRIME: priority medicines, 2016 c; abgerufen unter <https://www.ema.europa.eu/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines> am 23.10.2018

European Medicines Agency: Assessment report Hemlibra, 2018 a

European Medicines Agency: MACI Expiry of the marketing authorisation in the European Union, 2018 b

European Medicines Agency: Press release – CHMP – Kymriah and Yescarta – June 2018, 2018 c

European Parliament: Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products, 2000

European Parliament: Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the council, 2001

European Parliament: Regulation 1394/2007: Advanced therapy medicinal products, 2007

Fachinformation zu Kymriah®, Novartis Pharma GmbH, August 2018 a

Fachinformation zu Yescarta®, GILEAD Sciences GmbH, August 2018 b

Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertung zu Vedolizumab, 2015; abgerufen unter [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2143/2015-01-08\\_AM-RL-XII\\_Vedolizumab\\_2014-07-15-D-122\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2143/2015-01-08_AM-RL-XII_Vedolizumab_2014-07-15-D-122_BAnz.pdf) am 16.10.2018

Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertung zu Emicizumab, September 2018 a; abgerufen unter [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5234/2018-09-20\\_AM-RL-XII\\_Emicizumab\\_D-348\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5234/2018-09-20_AM-RL-XII_Emicizumab_D-348_TrG.pdf) am 15.10.2018

Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertung zu Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen, Juli 2018 b; abgerufen unter [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3396/2018-07-05\\_AM-RL-XII\\_allogene\\_genetisch\\_modifizierte\\_T-Zellen\\_D-333\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3396/2018-07-05_AM-RL-XII_allogene_genetisch_modifizierte_T-Zellen_D-333_BAnz.pdf) am 9.1.2019

Gemeinsamer Bundesausschuss: Die Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35 a SGB V, 2018 c; abgerufen unter <https://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/nutzenbewertung35a#abschnitt-12> am 12.11.2018



Gemeinsamer Bundesausschuss: Künftig auch für Arzneimittel mit ausschließlich stationärem Anwendungsbereich Nutzenbewertung nach § 35a SGB V," 2018 d; abgerufen unter <https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/730/> am 12.11.2018

GKV-Spitzenverband: AMNOG-Informationen Thema: Zusatznutzen und Erstattungsbetrag, 2016; abgerufen unter [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/amnog\\_aktuell/20160114\\_AMNOG\\_Informationen\\_4\\_Zusammenhang\\_Zusatznutzen\\_und\\_EB\\_korr.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/amnog_aktuell/20160114_AMNOG_Informationen_4_Zusammenhang_Zusatznutzen_und_EB_korr.pdf) am 18.11.2018

GKV-Spitzenverband: AMNOG-Verhandlungen (§ 130b SGB V), 2017 a; abgerufen unter [https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen\\_nach\\_amnog/rabatt\\_verhandlungen\\_nach\\_amnog.jsp](https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen_nach_amnog/rabatt_verhandlungen_nach_amnog.jsp) am 14.11.2018

GKV-Spitzenverband: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB), 2017 b; abgerufen unter [https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/drg\\_system/neue\\_untersuchungs\\_und\\_behandlungsmethoden\\_nub/neue\\_untersuchungs\\_und\\_behandlungsmethoden\\_nub.jsp](https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/drg_system/neue_untersuchungs_und_behandlungsmethoden_nub/neue_untersuchungs_und_behandlungsmethoden_nub.jsp) am 26.10.2018

Gomez K, Klamroth R, Mahlangu J et al., Key issues in inhibitor management in patients with haemophilia, Blood Transfus. 2014 Jan;12 Suppl 1:s319-29

Hecken J, ATMP im GDBA zwischen AMNOG und Methodenbewertung, 2018; abgerufen unter [https://www.mdk-wl.de/fileadmin/MDK-Westfalen-Lippe/user\\_upload/Hecken\\_atmp\\_im\\_g-ba.pdf](https://www.mdk-wl.de/fileadmin/MDK-Westfalen-Lippe/user_upload/Hecken_atmp_im_g-ba.pdf) am 21.10.2018

Hesse J, Haschberger B, Heiden M et al., Neue Daten aus dem Deutschen Hämophileregister. 2013; 33: 15-21

Joppi R, Gerardi C, Bertele V et al., Letting post-marketing bridge the evidence gap: the case of orphan drugs, *BMJ*. 2016 Jun 22;353:i2978

Jung B, Kymriah und Yescarta: EMA empfiehlt EU-Zulassung für Gentherapeutika bei Leukämie. *DAZ online*, 2018

Kelly C, Installment Payments For Gene Therapy; From Luxturna To Hemophilia; Pink Pharma Intelligence, 2018; abgerufen unter <https://pink.pharmaintelligence.informa.com/PS122247/Installment-Payments-For-Gene-Therapy-From-Luxturna-To-Hemophilia> am 21.10.2018

Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J, Characteristics of Clinical Trials to Support Approval of Orphan vs Nonorphan Drugs for Cancer, *JAMA*. 2011 Jun 8;305(22):2320-6

Mrosowsky T, Schönermark MP, Gentherapie ante portas – Lösungsansätze für das Erstattungs-dilemma, *Welt der Krankenversicherung* 2017; 10

Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al., Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma, *N Engl J Med*. 2017 Dec 28;377(26):2531-2544

PEI, Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMPs), 2017; abgerufen unter <https://www.pei.de/DE/infos/pu/beratung/innovationsbuero-atmp/atmp/kompetenzen-atmp-node.html> am 16.1.2019

PEI, Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMPs), 2017; abgerufen unter <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/atmp-arzneimittel-fuer-neuartige-therapien/atmp-arzneimittel-fuer-neuartige-therapien-node.html> am 16.1.2019

Regalado A, Gene-Therapy Cure Has Money-Back Guarantee, 2016; abgerufen unter <https://www.technologyreview.com/s/602113/gene-therapy-cure-has-money-back-guarantee/> am 16.1.2019

- Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al., Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial, *Lancet*. 2017 Aug 26;390(10097):849-860
- Schulz M, Wandrey M, Hering R et al., Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland im Zeitraum 2008 bis 2011, *Versorgungsatlas online*, 2015
- Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD et al., *Arzneiverordnungsreport 2017*. Berlin: Springer-Verlag, S. 195-208
- Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD et al., *Arzneiverordnungsreport 2018 a*. Berlin: Springer-Verlag, S. 27-52
- Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD et al., *Arzneiverordnungsreport 2018 b*. Berlin: Springer-Verlag, Seite 239-260
- Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD et al., *Arzneiverordnungsreport 2018 c*. Berlin: Springer-Verlag, S. 3-26
- Spark Therapeutics, Spark Therapeutics and Pfizer Announce that SPK-9001, an Investigational Hemophilia B Medicine, has been Granted Access to the PRiority MEdicines (PRIME) Program by the European Medicines Agency; abgerufen unter <http://ir.sparktx.com/news-releases/news-release-details/spark-therapeutics-and-pfizer-announce-spk-9001-investigational> am 15.10.2018

801119 1/2019V

## Hier erfahren Sie mehr!

Weitere Informationen rund um das Thema Arzneimittel finden Sie unter [tk.de/leistungserbringerportal](https://tk.de/leistungserbringerportal) oder unter der **Suchnummer 449048**.

Besuchen Sie uns auch auf:

