

Arzneimittel-Fokus

Gentherapeutika – Hoffnungsträger oder Systemsprenger?



Vorwort

Noch vor zwanzig Jahren schien inmitten der HIV-Krise der Zugang zu Arzneimitteln, insbesondere aus finanzieller Sicht, ein Problem ärmerer Länder zu sein. Inzwischen stellt sich jedoch auch in industrialisierten Ländern die Frage, wie die Arzneimittelversorgung langfristig finanziert werden kann. Das Gentherapeutikum Zolgensma® galt bis vor kurzem mit einem Listenpreis von rund 1,9 Millionen Euro pro Spritze als das teuerste Arzneimittel der Welt. Inzwischen wurde es von dieser Position abgelöst, beispielsweise von Libmeldy®, dessen Herstellerpreis bei Markteintritt knapp 3 Millionen Euro betrug. Gleichzeitig steigen in Deutschland die ambulanten Arzneimittelausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) seit Jahren kontinuierlich auf mittlerweile mehr als 50 Milliarden Euro. Diese beinhalten noch nicht einmal die Ausgaben der stationär verabreichten Gentherapeutika.

Trotz verschiedener Maßnahmen des Gesetzgebers, die stark steigenden Arznei-

mittelausgaben zu begrenzen, beispielsweise durch das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG), steigt die finanzielle Belastung für die Solidargemeinschaft. Im Zuge solcher gesetzlichen Regelungen mahnt die pharmazeutische Industrie immer wieder: Sollte der Markt aufgrund zu niedriger Arzneimittelpreise unattraktiv werden, würde es bald in der Europäischen Union (EU) keine innovativen Arzneimittel mehr geben. Doch wäre die pharmazeutische Industrie tatsächlich bereit, auf den EU-Markt zu verzichten? In Deutschland haben sich zuletzt mehrere Pharmahersteller für den Rechtsweg entschieden, um den Markt weiterhin zu ihren Konditionen bedienen zu können. So haben Roche, Abbvie, Janssen und Ipsen Verfassungsbeschwerde gegen das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz erhoben.

Mit Blick auf die zahlreichen gesetzlichen Maßnahmen zur Stabilisierung der GKV-Finzen warnt die Industrie davor, dass der Forschungsstandort Deutschland dadurch unattraktiver werden würde

und Arbeitsplätze verloren gingen. Verschwiegen wird dabei, dass hohe Gesundheitsausgaben und damit Lohnnebenkosten einen Standortnachteil für ein Land darstellen und so ebenfalls zu Arbeitsplatzverlust, und zwar in allen Industrien, führen können. Zu hohe Gesundheitsausgaben machen Deutschland weniger wettbewerbsfähig. Eine Förderung der pharmazeutischen Industrie in Europa kann aus Gründen der Versorgungssicherheit zwar sinnvoll sein, ist aber eine staatliche Aufgabe und keine der Beitragszahler der GKV. Und was oft verschwiegen wird: Schon heute steht Deutschland bei der Förderung der Pharmabranche im europäischen Vergleich an der Spitze (Bundesregierung 2023). Dies soll die kürzlich beschlossene nationale Pharmastrategie mit dem Entwurf des Medizinforschungsgesetzes (MFG) auch zukünftig sicherstellen. Bessere Rahmenbedingungen, zum Beispiel durch vereinfachte und beschleunigte Genehmigungsverfahren, sind wichtig und richtig. Aber anders als die Argumentation der Stand-

ortschwächung durch ausgabendämpfende Maßnahmen suggeriert, korrelieren hohe Arzneimittelpreise in einem Land nicht damit, dass sich hier auch die Industrie ansiedelt und investiert. Gerade Länder mit sehr hohen Produktionskapazitäten, wie China und Indien, sind nicht gerade bekannt für ihre hohen Erstattungspreise.

Gentherapeutische Ansätze bieten vielversprechende Möglichkeiten und geben vielen Patientinnen und Patienten berechtigte Hoffnung, ihre Krankheiten besser oder überhaupt erst behandeln zu können. Sie sind ein Meilenstein für Menschen mit schwerer kombinierter Immundefizienz (SCID), erblicher Netzhautdystrophie (RPE65-Mutationen), transfusionsabhängiger β -Thalassämie oder spinaler Muskelatrophie. Allerdings ist derzeit noch nicht abschließend geklärt, wie lange die Wirkung von Gentherapien anhält. So zeigt die bisherige Datenlage für das Gentherapeutikum Hemgenix[®], dass die bei der Hämophilie B notwendige Faktor-

substitution nicht zeitlich unbegrenzt erfolgt (CSL Behring GmbH 2023). Auch beim Gentherapeutikum Zolgensma® kann trotz einer Verbesserung der motorischen Entwicklung eine zusätzliche Arzneimitteltherapie erforderlich sein. Ob Gentherapeutika bei Nachlassen der Wirkung erneut verabreicht werden können, ist ungewiss (Kaiser 2023). Ebenso ist über Langzeitriskien verständlicherweise noch wenig bekannt. Laut aktueller Forschung könnte im Zusammenhang mit einer kürzlich zugelassenen Gentherapie gegen Sichelzellanämie das Langzeitrisko für Leukämie erhöht sein (Siebenand 2023). Bei aller berechtigten Hoffnung gibt es auf der anderen Seite noch viele offene Fragen – die in der medialen Berichterstattung über neue Wundermedikamente häufig zu kurz kommen (Focus 2022; Naddaf 2022; Juckenack 2020).

Zolgensma® ist einer der ersten Vertreter im aufsteigenden und vielversprechenden Bereich der Gentherapie. Aktuell wird an hunderten Gentherapeutika geforscht (Wilkins et al. 2023). Doch damit diese Hoffnungsträger künftig die hohen Erwartungen, die in sie gesetzt werden, auch erfüllen können, dürfen sie das System finanziell nicht sprengen. Die hohen Preise, die für diese neuartigen Produkte noch zu erwarten sind und von der Solidargemeinschaft getragen werden sollen, könnten jedoch genau dazu führen. Die Debatte über die Gestaltung der Arzneimittelpreise muss daher erneut geführt werden. Zu einer angemessenen Preisbildung bedarf es mehr Transparenz zu Herstellungs-, Forschungs- und Kommerzialisierungskosten. Es sollten auch Angaben zu Fördergeldern berücksichtigt werden. Ist diese Transparenz einmal erlangt, können alle Interessenvertreter über gesellschaftlich akzeptable Arzneimittelpreise reden. Dass Forschung und Entwicklung sich weiterhin lohnen müssen, ohne dass die Solidargemeinschaft übermäßig belastet wird, dürfte Konsens sein.

Dr. Jens Baas

Im Februar 2024

Literatur

Bundesregierung (2023). Strategiepapier Verbesserung der Rahmenbedingungen für den Pharmabereich in Deutschland. Handlungskonzepte für den Forschungs- und Produktionsstandort. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/P/Pharmastrategie/231213_Kabinett_Strategiepapier.pdf (letzte Aktualisierung am 13.12.2023, Zugriff am 11.01.2024).

CSL Behring GmbH (2023). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Etranacogen dezaparovec (Hemgenix®), Modul 1, Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Focus (2022). Hilft gegen „Bluterkrankheit“: 3,5 Millionen pro Spritze - teuerstes Medikament der Welt zugelassen. https://www.focus.de/gesundheit/news/hilft-gegen-bluterkrankheit-3-5-millionen-fuer-eine-spritze-teuerstes-medikament-der-welt-zugelassen_id_180414085.html (letzte Aktualisierung am 08.12.2022, Zugriff am 12.01.2024).

Juckenack, C (2020). Hoffen auf Heilung von SMA: Finn aus Hamm bekommt teuerste Spritze der Welt. Westfälischer Anzeiger Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG. <https://www.wa.de/hamm/sma-typ-1-heilung-zolgensma-finn-hamm-millionenspritze-medikament-teuer-hoffnung-familie-kinder-90106088.html> (letzte Aktualisierung am 19.11.2020, Zugriff am 11.01.2024).

Kaiser, J (2023). Muscular dystrophy gene therapy nears approval, but safety concerns linger. Science. <https://www.science.org/content/article/muscular-dystrophy-gene-therapy-nears-approval-safety-concerns-linger> (letzte Aktualisierung am 24.05.2023, Zugriff am 11.01.2024).

Naddaf, M (2022). Hämophilie. Das 3,5-Millionen-Dollar-Medikament. Spektrum. <https://www.spektrum.de/news/haemophilie-das-3-5-millionen-dollar-medikament/2091675> (letzte Aktualisierung am 20.12.2022, Zugriff am 11.01.2024).

Siebenand, S (2023). CRISPR-Cas9-Gentherapie. Erste behördliche Zulassung weltweit. Pharmazeutische Zeitung. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/erste-behoerdliche-zulassung-weltweit-143739/> (letzte Aktualisierung am 17.11.2023, Zugriff am 11.01.2024).

Wilkins, GC; Lanyi, K; Inskip, A; Ogunbayo, OJ; Brhlikova, P; Craig, D (2023). A pipeline analysis of advanced therapy medicinal products. Drug Discov Today 28(5): 103549.

Inhalt

1	Einleitung	9
2	Gentherapeutika: Markt und potenzielle Ausgaben für die GKV	14
2.1	Ein wachsender Markt	14
2.1.1	Wirkweise von Gentherapeutika	15
2.1.2	Erwartete Wirkdauer von Gentherapien	16
2.1.3	Gentherapeutika auf dem europäischen Arzneimittelmarkt	16
2.1.4	In-vivo-Gentherapeutika zur Behandlung seltener Erkrankungen	20
2.1.5	Ex-vivo-Gentherapeutika mit Stammzellen oder T-Zellen	21
2.1.6	Gentherapeutika in der Pipeline	24
2.2	Abschätzung der Budgetwirkung	25
2.2.1	Ausgangspunkt Pipeline-Analyse	25
2.2.2	Preise von Gentherapeutika	27
2.2.3	Erwartete Kosten	30
2.2.4	Mögliche Einsparungen	32
2.2.5	GKV-Finzen	32
3	Arzneimittel-Preisgestaltung im internationalen Vergleich – Was wir voneinander lernen können	42
3.1	(Un)begrenzte Möglichkeiten: Ein Vergleich zwischen Deutschland und den Vereinigten Staaten	42
3.1.1	Eine Selbstverständlichkeit – wie lange noch?	42
3.1.2	Wie alles begann... ..	44
3.1.3	Der amerikanische (Alb-)Traum... ..	44
3.1.4	Hohe Kosten – niedriger Nutzen	46

3.1.5	Preisbildung bei neuen Arzneimitteln.	48
3.1.6	Warum sind die Preise für neue Arzneimittel in den USA so hoch? ..	50
3.1.7	Teurer als Gold	52
3.1.8	Fazit und Ausblick.	54
3.2	Maßnahmen zur Arzneimittel-Preisregulierung in den USA	56
3.3	Arzneimittel-Preisgestaltung in Japan und Frankreich.	60
3.3.1	Japan: Rechtfertigung der Kosten und Beurteilung der Angemessenheit.	60
3.3.2	Frankreich: Zuzahlung und Budgetdeckel.	62
4	Herausforderungen der Erstattung von Gentherapeutika	67
4.1	Gentherapien: Hoffnungsträger und drohende Kostenexplosion?	67
4.2	Millionenbeträge pro Dosis: Gen- und Zelltherapien können ein Vermögen kosten	68
4.3	Sind nutzenbasierte Preisbildungsverfahren für hochpreisige Arzneimittel noch angemessen?	70
4.4	Wie könnte die Preisbildung für Gentherapeutika zukünftig aussehen? .	74
4.4.1	Budgetierung	74
4.4.2	Geheime Preise	74
4.4.3	Raten- bzw. Rückzahlungsmodelle	75
4.4.4	Kriterienbasierte Preise	76
4.4.5	Kostentransparenz	76
4.5	Die ärztliche Perspektive	77
5	Fazit	85

Arzneimittel sind keine gewöhnlichen Konsumgüter. Denn Gesundheit ist ein wertvolles Gut, sowohl für den Einzelnen als auch für die Gesellschaft. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen dem Gesundheitszustand der Bevölkerung und dem volkswirtschaftlichen Erfolg und damit dem Wohlstand der Gesellschaft. Diese Erkenntnis führte bereits im 19. Jahrhundert zur Einführung der Sozialversicherung in Deutschland. Zuletzt zeigte sich während der Corona-Pandemie diese Wechselwirkung sehr deutlich. Die Sozialversicherung beruht auf dem Solidaritätsprinzip, d. h., die Mitglieder einer definierten Solidargemeinschaft gewähren sich gegenseitig Hilfe und Unterstützung. Bezogen auf die Gesundheit zielt die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) darauf ab, eine qualitativ hochwertige Versorgung für ihre Versicherten sicherzustellen; diese beinhaltet neben ärztlichen Leistungen unter anderem auch die Versorgung mit Arzneimitteln. Die Ressourcen der GKV speisen sich vor allem aus den Mitgliedsbeiträgen und

sind damit endlich. Seit einigen Jahren steigen die Ausgaben schneller als die Beitragseinnahmen. So wird die Finanzierungslücke immer größer und die GKV steht jährlich vor einem strukturellen Defizit in Milliardenhöhe (Müller et al. 2023). Die ambulante Arzneimittelversorgung ist einer der größten und am stärksten wachsenden Ausgabenposten im deutschen Gesundheitssystem, getrieben insbesondere von den patentgeschützten Arzneimitteln, vor allem von den Onkologika und den Immunsuppressiva (TK et al. 2023). In beiden Arzneimittelgruppen waren monoklonale Antikörper Anfang der 90er Jahre eine bahnbrechende Entwicklung. Seitdem ist die Forschung vorangeschritten, zum Beispiel mit der Entwicklung von Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten oder auch zuletzt von sog. bispezifischen Antikörpern.

Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs) und insbesondere Gentherapeutika stellen heutzutage einen großen

Fortschritt dar. Sie korrigieren krankheitsverursachende „Defekte“ im menschlichen Erbgut. Kamen ATMPs anfangs nur bei einigen wenigen Diagnosen infrage, wie zum Beispiel bei Leukämien und Lymphomen mit dem Einsatz von sog. CAR-T-Zellen, so finden sie mittlerweile in immer mehr Indikationsbereichen Anwendung, wie jüngst bei Hämophilie (Ärztezeitung 2023). Darüber hinaus

werden weitere wissenschaftliche Ansätze verfolgt, sei es in der Onkologie beispielsweise mit TRUCK-Zellen, bei denen es sich um CAR-T-Zellen der vierten Generation handelt, mit dem Einsatz von bereits verfügbaren Therapieoptionen in früheren Krankheitsstadien oder auch in weitaus verbreiteteren Indikationen (Meißner 2023; Oberhofer 2023; Tucker 2023).

Gesetzliche Ansätze, die Arzneimittelausgaben einzudämmen

1988	Gesetz zur Strukturreform im Gesundheitswesen (GRG) → Festbeträge
2004	Gesetz zur Modernisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GMG) → OTC-Arzneimittel nicht mehr erstattungsfähig
2006	Gesetz zur Begrenzung der Arzneimittelausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung (AABG)
2007	Gesetz für mehr Wirtschaftlichkeit in der Arzneimittelversorgung (AVWG) → Rabattverträge
2010	Gesetz zur Änderung krankensicherungsrechtlicher und anderer Vorschriften (GKV-ÄndG) → Herstellerabschlag, Preismoratorium
2011	Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) → Frühe Nutzenbewertung und Erstattungsbeträge
2017	Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung (AMVSG)
2021	Gesetz zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-FinStG)

Tabelle 1

10 Arzneimittel-Fokus: Gentherapeutika – Hoffnungsträger oder Systemsprenger?

Dass die Forschung immer neue Wege geht, ist begrüßenswert für die Gesellschaft und für die Betroffenen ein Grund zur Hoffnung. Gentherapeutika haben aber auch ein neues Preisniveau mit Therapiekosten in Millionenhöhe etabliert. Die damit einhergehende Ausgabenspirale stellt die Solidargemeinschaft vor die Herausforderung der Finanzierbarkeit. In den letzten Jahrzehnten wurde immer wieder versucht, die Ressourcen zu erhöhen, sei es dauerhaft u. a. durch Beitragserhöhungen, Anhebung der Beitragsbemessungsgrenze oder gesetzliche Regelungen (siehe Tabelle 1) und auch punktuell durch Zuschüsse/Finanzspritzen aus Steuergeldern. Die oben erwähnte Finanzierungslücke zeigt jedoch, dass diese Strategie bald, wenn nicht schon jetzt, an ihre Grenzen stößt.

Dies mündet in eine ethische Debatte. Denn zurzeit erfüllt das Solidargemeinschaftssystem den Anspruch, jeden Menschen mit dem Arzneimittel zu versorgen, das er braucht, unabhängig vom Preis. Angesichts der mit den neuartigen Therapien verbundenen Kosten und der endlichen Ressourcen der Solidargemeinschaft könnte sich perspektivisch die Frage der Priorisierung stellen: Die neuartigen (Gen)Therapien würden möglicherweise nur bei Patientinnen und Patienten zur Anwendung kommen, die bestimmte Kriterien erfüllen, um das System nicht zu überbelasten. Im Sinne der sozialen Sicherung gilt es, diesen Weg zu vermeiden.

Bei diesen Überlegungen wird stets angenommen, die hohen Arzneimittelpreise seien berechtigt. Doch sind sie es? Es steht außer Frage, dass die pharmazeutischen Unternehmen durch Forschung und Entwicklung neuer Arzneimittel einen wichtigen Beitrag leisten. Jedoch fällt auch auf, dass sie seit Jahren erhebliche Profitmargen verzeichnen. Diese betragen vor Zinsen und Steuern bis zu über 40 Prozent (Nuyken et al. 2021), mit immer wechselnden Spitzenreitern: Der Umsatz von Pfizer, bereits weltweit umsatzstärkstes Pharmaunternehmen, hat sich 2022 fast verdoppelt, von 41,7 Milliarden USD auf 81,3 Milliarden USD (statista 2024a); die Gewinnmarge stieg von 22 Milliarden USD auf 31,4 Milliarden USD (statista 2024b). Das dänische Unternehmen Novo Nordisk wurde im Jahr 2023 mit 424 Milliarden USD an der Börse bewertet (Fröndhoff et al. 2023), einem Wert, der das Bruttoinlandsprodukt von Dänemark übertrifft (400 Milliarden USD in 2022) (World Bank 2024). Zwar rechtfertigen die Pharmaunternehmen ihre Preispolitik häufig mit gestiegenen Kosten. Die Arzneimittelpreise könnten jedoch bei gleichbleibenden Forschungsausgaben niedriger gestaltet werden, wenn Firmen ihre Aufwendungen für Aktienrückkäufe und Dividenden reduzierten (U.S. House of Representatives 2021). Solche Hinweise werfen die Frage auf, ob die Preise, die die GKV für Arzneimittel zahlt, nicht zu hoch sind. Wie genau kommen diese zustande? Wie wird bei der Preisgestaltung die öffent-

liche Förderung von Forschung und Entwicklung berücksichtigt? Die Forschung für das Gentherapeutikum Zolgensma®, das im Jahr 2020 bei der Zulassung in Deutschland aufgrund eines Listenpreises von knapp 2 Millionen Euro zzgl. Mehrwertsteuer mediale Aufmerksamkeit erlangte, wurde nachweislich auch aus Mitteln finanziert, die nicht aus der pharmazeutischen Industrie stammen (G-BA 2021; KEI online 2019).

Insofern stellt sich die Frage, ob wir als Gesellschaft, anstatt über ethisch vertretbare Einschränkungen des Arzneimitteleinsatzes nachzudenken und den Gesetzgeber mit der Beschaffung von immer mehr Ressourcen zu beschäftigen, uns nicht eher Gedanken über gesellschaftlich akzeptable Margen der pharmazeutischen Industrie Gedanken machen sollten.

Dieser Report fokussiert auf Gentherapeutika und zeigt deren gegenwärtigen und möglichen künftigen Stellenwert, aber auch deren potenzielle finanzielle Auswirkungen auf das Gesundheitssystem, sofern keine Änderung bezüglich der Preisbildung erfolgt (siehe Kapitel 2). Vor diesem Hintergrund soll die Diskussion angestoßen werden, wie die Preisbildung für neue Arzneimittel zukünftig aussehen könnte (siehe Kapitel 4). Dabei wird auch ein Blick über den Tellerrand gewagt: Zum einen wird über die Landesgrenzen hinausgeschaut (siehe Kapitel 3), zum anderen wird auch die Perspektive der Ärzteschaft dargestellt (siehe Kapitel 4).

Literatur

Ärztezeitung (2023). Erste Gentherapie für Erwachsene mit Hämophilie B verfügbar. <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Erste-Gentherapie-fuer-Erwachsene-mit-Haemophilie-B-verfuegbar-439712.html> (letzte Aktualisierung am 30.05.2023, Zugriff am 12.01.2024).

Fröndhoff, B; Telgheder, M (2023). Novo Nordisk - Europas wertvollster börsennotierter Konzern ist aus Dänemark. Handelsblatt. <https://www.handelsblatt.com/unternehmen/industrie/novo-nordisk-europas-wertvollster-boersennotierter-konzern-ist-aus-daenemark/29372932.html> (letzte Aktualisierung am 07.09.2023, Zugriff am 22.01.2024).

G-BA (2021). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Onasemnogen-Abeparvovec (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Spinale Muskelatrophie) vom 4. November 2021. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss.

KEI online (2019). Charity and NIH funding related to Zolgensma. Knowledge Ecology International. <https://www.keionline.org/charity-nih-funding-related-to-zolgensma> (letzte Aktualisierung am 14.06.2019, Zugriff am 12.01.2024).

Meißner, T (2023). DGRh-Kongress: CAR-T-Zell-Therapie erfolgreich bei rheumatischen Erkrankungen. Ärztezeitung. <https://www.aerztezeitung.de/Kongresse/CAR-T-Zell-Therapie-erfolgreich-bei-rheumatischen-Erkrankungen-442525.html> (letzte Aktualisierung am 01.09.2023, Zugriff am 12.01.2024).

Müller, R; Wedekind, L; Elsner, A; Höpfner, T; Berndt, B (2023). EXPERTISE zu kurzfristig wirksamen Finanzierungsansätzen für die GKV. Leipzig: WIG2 GmbH Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung.

Nuyken, AW; Ort, K (2021). Die größten Pharmafirmen weltweit - Analyse der wichtigsten Finanzkennzahlen der Geschäftsjahre 2018, 2019 und 2020. Eschborn: Ernst & Young GmbH Wirtschaftsprüfungsgesellschaft.

Oberhofer, E (2023). Nach erstem Rückfall: CAR-T-Zelltherapie bei multiplem Myelom bereits frühzeitig erwägen. Ärztezeitung. <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/CAR-T-Zelltherapie-bei-multiplem-Myelom-bereits-fruehzeitig-erwaegen-442624.html> (letzte Aktualisierung am 13.09.2023, Zugriff am 12.01.2024).

statista (2024a). Chiffre d'affaires total du groupe pharmaceutique Pfizer dans le monde de 2006 à 2022 (en millions de dollars des États-Unis). <https://fr.statista.com/statistiques/565389/chiffre-d-affaires-total-de-pfizer/> (Zugriff am 12.01.2024).

statista (2024b). Gewinn des Pharmaunternehmens Pfizer in den Jahren 2006 bis 2022 (in Millionen US-Dollar). <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/74113/umfrage/nettogewinn-des-pharmaunternehmens-pfizer-seit-2006/> (Zugriff am 12.01.2024).

TK; aQua-Institut GmbH (2023). Arzneimittel-Fokus; Pillen, Preise und Patente. Hamburg: Techniker Krankenkasse, aQua-Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH.

Tucker, ME (2023). Erfolg mit Stammzellen bei Typ-1-Diabetes: 33% der Patienten benötigen nach Transplantation von Inselzellen kein Insulin mehr. Medscape. https://deutsch.medscape.com/artikelansicht/4912704?ecd=mkm_ret_230731_mscpmrk-DE_ConReports_etid5700045&uac=459932HG&implID=5700045#vp_2 (letzte Aktualisierung am 18.07.2023, Zugriff am 12.01.2024).

U.S. House of Representatives (2021). Drug Pricing Investigation Majority Staff Report. Washington, DC (USA): U.S. House of Representatives, Committee on Oversight and Reform.

World Bank (2024). GDP (current US\$) - European Union, Denmark. World Bank national accounts data, and OECD National Accounts data files, 1966- 2022. The World Bank Group. <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.MKTP.CD?locations=EU-DK> (Zugriff am 12.01.2024).

2

Gentherapeutika: Markt und potenzielle Ausgaben für die GKV

2.1 Ein wachsender Markt

Gerade in den letzten Jahren gab es bemerkenswerte Entwicklungen bezüglich der Behandlungsmöglichkeiten bei schweren Erkrankungen. Inzwischen werden nicht nur die durch Krankheiten verursachten Beschwerden behandelt und gelindert; es wird vielmehr therapeutisch in spezifische für die Krankheit relevante Prozesse eingegriffen. Eine innovative

Gruppe von neuen Medikamenten stellen Gentherapeutika dar. Deren Anwendungsgebiete beschränken sich derzeit auf wenige seltene Erkrankungen, die zumeist nur auf dem Defekt eines einzigen Gens basieren (monogenetische Erkrankungen), sowie auf bestimmte Krebserkrankungen.

Gentherapeutika werden zur Kategorie der Arzneimittel für neuartige Therapien gezählt (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs). Eine nähere Definition der ATMPs sowie spezielle Vorschriften für die Genehmigung, Überwachung und Pharmakovigilanz von ATMPs sind seit 2007 in der EU-ATMP-Verordnung (Verordnung (EG) Nr. 1394/2007) festgelegt (EMA 2023a). Danach gehören neben Gentherapeutika auch somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (Tissue-Engineering-Produkte) zu den ATMPs (PEI 2022). Medizinprodukte bzw. aktive implantierbare medizinische Geräte mit Zell- oder Gewe-

Gen:

Für die Funktionsfähigkeit einer Zelle werden notwendige Proteine durch das Ablesen der im Zellkern vorhandenen Erbinformation (DNA) gebildet. Nicht jeder Abschnitt der DNA enthält Informationen für die Bildung von Proteinen. Als Gene bezeichnet man Abschnitte auf der DNA, die diese Informationen tragen. Die Gesamtheit des genetischen Materials wird als Genom bezeichnet.

beanteil werden laut EU-ATMP-Verordnung als kombinierte ATMPs bezeichnet.

In diesem Report werden ausschließlich die Gentherapeutika betrachtet.

2.1.1 Wirkweise von Gentherapeutika

Die Wirkung von Gentherapeutika basiert darauf, dass genetisches Material, also ein zusätzliches, künstlich hergestelltes Gen, in eine Zielzelle eingebracht wird. Dieses hinzugefügte Gen kann die Aufgaben eines defekten körpereigenen Gens übernehmen bzw. die Körperzellen mit einer zusätzlichen Fähigkeit versehen, die zur Behandlung einer Erkrankung wichtig ist. Dadurch können physiologisch wichtige Prozesse ermöglicht werden, die zuvor aufgrund des Gendefektes nicht abliefen – z. B. die Herstellung eines bestimmten Proteins, das für die normale Funktion des Körpers wichtig ist. Mit diesem Therapieansatz könnte im Idealfall nur eine einzige Behandlung erforderlich sein. Ob diese Erwartung sich für alle Behandelten bestätigt, wird sich erst in vielen Jahren zeigen (vfa).

Der Transport des genetischen Materials in die Körperzellen geschieht oftmals über sog. Vektoren (auch als „Genfähren“ bezeichnet), was zumeist vermehrungsunfähige Viruspartikel sind. Das Einbringen des neuen Gens in die Zellen kann entweder im Körper stattfinden (In-vivo-Gentherapie) oder außerhalb des Körpers an zuvor entnommenen Zellen, die den jeweiligen Personen nach der Gen-

therapie wieder zugeführt werden (Ex-vivo-Gentherapie). Je nachdem, welche Zellen behandelt werden sollen, werden unterschiedliche Vektoren verwendet. Denn je nach Vektor kann das neue Gen unabhängig von der vorhandenen DNA im Zellkern vorliegen oder in diesen eingebaut werden.

Stammzellen:

Rote und weiße Blutkörperchen haben eine begrenzte Lebenszeit und werden daher regelmäßig neu aus Stammzellen im Knochenmark gebildet. Aus Stammzellen können neue Stammzellen und andere zur Differenzierung fähige Zellen entstehen. Im Knochenmark befinden sich Blutstammzellen, aus denen sich alle Arten von Blutkörperchen entwickeln (Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 258. Auflage 1998).

Die Ex-vivo-Gentherapie wird aktuell bei sich teilenden Zellen wie T-Zellen (T-Lymphozyten: weiße Blutkörperchen des Immunsystems) oder Stammzellen durchgeführt. Ein Beispiel sind die sog. CAR-T-Zellen. Hierbei werden patienteneigene T-Zellen außerhalb des Körpers mithilfe von Vektoren mit einem Gen für sog. spezifische chimäre Antigenrezeptoren (CARs) versehen (Buchholz et al. 2017). Diese CARs helfen den T-Zellen beim Erkennen und Beseitigen bestimmter (Tumor-)Zellen, welche auf ihrer Oberfläche

entsprechende Erkennungsmerkmale besitzen (spezifische Oberflächenantigene) (Neubauer 2019). Bei Zellen mit hoher Teilungsrate besteht jedoch die Möglichkeit, dass Gene, welche nicht im Erbgut eingebettet sind, nicht auf die nachfolgenden Tochterzellen übertragen werden. Damit die genetische Information bei der Zellteilung an die Tochterzellen weitergegeben wird, ist die Integration des genetischen Materials in das Genom der Zielzelle erforderlich. Aus diesem Grund werden bei den derzeit verfügbaren Ex-vivo-Gentherapeutika z. B. Retroviren und Lentiviren verwendet, die dazu in der Lage sind, das neue genetische Material in die DNA der Zielzelle einzubauen (Winckler 2022).

Ebenfalls wird unter dem Begriff Gentherapie die Veränderung bzw. Reparatur der Erbinformation (Genom-Editing) mittels spezieller „Genschere“ (z. B. CRISPR/Cas-Technologie) verstanden (BMUV 2023). Dabei handelt es sich um eine Technologie, die medial große Aufmerksamkeit erregt hat, nicht zuletzt wegen genetischer Experimente an menschlichen Embryonen in China (Gießelmann 2018). Aus ethischen Gründen ist solch eine künstliche Veränderung von Erbinformationen in menschlichen Keimbahnzellen (z. B. Ei- und Samenzellen) in Deutschland

nach § 5 ESchG (Embryonenschutzgesetz) strafbar. Dementsprechend sind in Deutschland nur Gentherapeutika zur Behandlung von Körperzellen (somatische Gentherapie) verfügbar. Anfang 2024 wurde die EU-Zulassung für das erste Gentherapeutikum, das die CRISPR/Cas-Technologie nutzt, erteilt (Europäische Kommission 2024; Hüttemann 2024).

2.1.2 Erwartete Wirkdauer von Gentherapien

Die Wirkdauer von Gentherapeutika ist aufgrund fehlender Langzeitdaten bisher unbekannt. Tabelle 2 enthält Angaben zur erwarteten bzw. durch Studien belegten Wirkdauer einiger Gentherapeutika.

2.1.3 Gentherapeutika auf dem europäischen Arzneimittelmarkt

Seit über 10 Jahren gibt es Gentherapeutika auf dem europäischen Arzneimittelmarkt. Mit derzeit 15 zugelassenen Präparaten (siehe Tabelle 3), darunter neun Präparate zur zellbasierten Ex-vivo-Gentherapie, stellen Gentherapeutika die größte Untergruppe der ATMPs dar (Stand: 14.02.2024).

Wirkdauer von Gentherapeutika (Auswahl)

Wirkstoff (Markenname)	Wirkdauer		Kommentar
	belegt	erwartet	
Voretigene Neparvovec (Luxturna®)	bis zu 4 Jahre	Novartis: 40 Jahre CADTH Canada: für Analysen konservativ 10-20 Jahre angesetzt	„The committee [...] considered that assuming a long-term treatment effect of 40 years’ duration was uncertain but reasonable.”— NICE „Clinical experts con-sulted by CADTH indicated that a 40-year treatment effect is likely to be an overestimation of the expected duration”— CADTH
Onasemnogen- Abeparvovec (Zolgensma®)	bis zu 6,2 Jahre		
Etranacogene Dezaparvovec (Hemgenix®)		CSL Behring: 25,5 Jahre	„[...] predictive analysis based on Bayesian and Frequentist linear mixed modeling showed that those receiving etranacogene dezaparvovec would likely achieve durable factor IX activity levels and remain free from prophylactic factor IX product replacement therapies for up to 25.5 years following a single, full-dose infusion.”
Valoctocogene Roxaparvovec (Roctavian®)	bis zu 6 Jahre (Abnahme der Faktor-VIII- Aktivität)		
Eladocogene Exuparvovec (Upstaza®)	bis zu 9 Jahre	Möglicherweise (lebenslang) anhaltend	„The clinical experts agreed that it was clinically plausible that there would be a lasting benefit from treatment over a person’s lifetime, but that it was somewhat uncertain.” — NICE

Tabelle 2

Quellen: (G-BA 2023; Mahlangu et al. 2023; NICE 2023; Shah et al. 2023; Tai et al. 2022; CADTH 2021; Maguire et al. 2021; Mendell et al. 2021; NICE 2019)

Gentherapeutika am Markt

Markenname (Wirkstoff)	Erkrankung	Exprimiertes Gen/ Erhaltenes Protein	Therapieprinzip	Zulassungsjahr
Imlygic® (Talimogen Laherparepvec)	Melanom	Granulozyten/ Monozyten-Wachstumsfaktor (GM-CSF)	HSV-1	2015
Strimvelis® (CD34+-Zellen)	Schwerer kombinierter Immundefekt aufgrund Adenosin-Desaminase-Mangels (ADA-SCID)	Adenosin-Desaminase (ADA)	CD34+ (Retro)	2016
Kymriah® (Tisagenlecleucel)	Lymphome: ALL, DLBCL, FL	Chimärer Antigen-Rezeptor gegen CD19	CAR-T (Lenti)	2018
Yescarta® (Axicabtagen-Ciloleucel)	Lymphome: DLBCL, HGBCL, FL, PMBCL	Chimärer Antigen-Rezeptor gegen CD19	CAR-T (Retro)	2018
Luxturna® (Voretigen Neparvovec)	Netzhautdystrophie aufgrund biallelischer RPE65-Mutation	Retinales Pigment-epithel-spezifisches 65-kDa-Protein (RPE65)	AAV2	2018
Zolgensma® (Onasemnogen-Abeparvovec)	Spinale Muskelatrophie	Survival of motor neuron 1 (SMN1)	AAV9	2020
Tecartus® (Brexucabtagen-Autoleucel)	Lymphome: ALL, MCL	Chimärer Antigen-Rezeptor gegen CD19	CAR-T (Retro)	2020
Libmeldy® (Atidarsagen Autotemcel)	Metachromatischer Leukodystrophie (MLD)	Arylsulfatase A	CD34+ (Lenti)	2020

Tabelle 3

Quellen: (EMA 2023e; EMA 2023m; EMA 2023n; EMA 2023p; EMA 2023d; EMA 2023i; EMA 2023f; EMA 2023k; EMA 2023j; EMA 2023h; EMA 2023g; EMA 2023q; EMA 2023b; EMA 2023c; EMA 2022d; Europäische Kommission 2024; Hüttemann 2024; Winckler 2022)

Markenname (Wirkstoff)	Erkrankung	Exprimiertes Gen/ Erhaltenes Protein	Therapieprinzip	Zulassungs- jahr
Abecma® (Idecabtagen Vicleucel)	Multiples Myelom	Chimärer Antigen- Rezeptor gegen BCMA	CAR-T (Lenti)	2021
Breyanzi® (Lisocabtagen Maraleucel)	Lymphome: DLBCL, HGBCL, FL3B, PMBCL	Chimärer Antigen- Rezeptor gegen CD19	CAR-T (Lenti)	2022
Carvykti® (Ciltacabtagen Autoleucel)	Multiples Myelom	Chimärer Antigen- Rezeptor gegen BCMA	CAR-T (Lenti)	2022
Upstaza® (Eladocogene Exuparvovec)	Aromatische-L- Aminosäure- Decarboxylase- (AADC)-Mangel	Aromatische-L- Aminosäure-Decarb- oxylase (AADC)	AAV2	2022
Roctavian® (Valoctocogen Roxaparvovec)	Hämophilie A	B-Domänen- deletierte SQ-Form des humanen Gerinnungsfaktors VIII (hFVIII-SQ)	AAV5	2022
Hemgenix® (Etranacogen Dezaparvovec)	Hämophilie B	Humaner Gerinnungsfaktor IX-Variante R338L (FIX-Padua)	AAV5	2023
Casgevy® (Exagamglogen Autotemcel)	Sichelzellerkrankheit, β-Thalassämie	Fetales Hämoglobin (HbF)	CD34+ (CRISPR/Cas9)	2024

AAV = Adeno-assoziiertes Virus, ALL = akute lymphatische B-Zell-Leukämie, CAR-T = CAR-T-Zellen (T-Zellen), CD34+ = CD34+-Zellen (Stammzellen), DLBCL = diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, FL = folliculäres Lymphom, FL3B = folliculäres Lymphom Grad 3B, HGBCL = hochmalignes B-Zell-Lymphom, HSV1 = Herpes simplex-Virus Typ 1, MCL = Mantelzell-Lymphom, PMBCL = primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom

2.1.4 In-vivo-Gentherapeutika zur Behandlung seltener Erkrankungen

Mit dem Präparat Glybera® der Firma uniQure wurde 2012 das erste Gentherapeutikum in der EU zugelassen; es wurde allerdings bereits 2017 wieder vom Markt genommen (EMA 2017b; EMA 2017c). Das In-vivo-Gentherapeutikum diente zur Behandlung der familiären Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD), einer seltenen Erkrankung mit einer Häufigkeit (Prävalenz) von unter 1:100.000 Personen (Orphanet 2023a). Das Präparat war für die einmalige Anwendung vorgesehen (EMA 2017b). Trotz hoher Kosten von rund 1.320.000 Euro pro Behandlung wurde für das Produkt seitens uniQure aufgrund fehlender Nachfrage keine Verlängerung der für fünf Jahre gültigen Zulassung beantragt (EMA 2017c; G-BA 2015).

Im Jahr 2015 folgte das Präparat Imlygic®, das unter den derzeit verfügbaren Gentherapeutika eine Sonderstellung ein-

nimmt. Es handelt sich dabei um eine sog. onkologische Immuntherapie, die einer mehrmaligen Anwendung bedarf (EMA 2022d). Imlygic® gilt aufgrund der Häufigkeit der Erkrankung, bei der es eingesetzt wird, per Definition nicht als Orphan Drug (vfa 2023). Zugelassen ist das Präparat zur Behandlung von Erwachsenen mit chirurgisch nicht entfernbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung (EMA 2022d). Die Behandlung erfolgt durch Injektion in die vom Krebs betroffenen Haut-, Unterhaut- oder Lymphknoten-Läsionen. Eine weitere Besonderheit ist, dass hierbei **vermehrungsfähige** Herpes-Viren zum Einsatz kommen. Die Herpes-Viren sind genetisch derart verändert, dass sie u. a. ein Protein (GM-CSF) produzieren, das auf das Immunsystem stimulierend wirken soll (EMA 2022d). Inwiefern die Behandlung von Melanomen mit Imlygic® Vorteile oder Nachteile gegenüber anderen bei Melanom verfügbaren Therapien aufweist, ist derzeit aufgrund fehlerhafter Vergleichsstudien nicht beurteilbar (G-BA 2016a). Mit Jahrestherapiekosten von ca. 72.300 bis 290.000 Euro pro behandelter Person ist das Gentherapeutikum sehr kostenintensiv und unter Umständen deutlich teurer als andere Therapeutika zur Behandlung von Melanomen (G-BA 2016b).

Orphan Drug:

Der Begriff Orphan Drug bezeichnet Arzneimittel, die zur Behandlung seltener Krankheiten verwendet werden. In der EU gilt eine Erkrankung dann als selten, wenn weniger als 5 pro 10.000 Personen davon betroffen sind. Der Orphan-Drug-Status ist zulassungs- und erstattungsrechtlich von Relevanz.

In den nachfolgenden Jahren wurden weitere In-vivo-Gentherapeutika zugelassen. Sie werden insbesondere zur Behandlung seltener monogenetischer Erkrankungen eingesetzt, wie z. B. bei Netzhautdystrophie (RPE65-Mutation) (Luxturna[®], Zulassung 2018), spinaler Muskelatrophie (Zolgensma[®], Zulassung 2020) oder angeborener Hämophilie (Roctavian[®] für Hämophilie A, Zulassung 2022; Hemgenix[®] für Hämophilie B, Zulassung 2023) (Kirschner et al. 2020; Hübner 2018).

Auf das hochpreisige Gentherapeutikum Zolgensma[®] mit dem Wirkstoff Onasemnogen-Abeparvovec wird an anderer Stelle näher eingegangen (siehe Abschnitt 3.1.7). Es ist zur Behandlung bestimmter Formen von spinaler Muskelatrophie (SMA) zugelassen (EMA 2023d), einer seltenen Erbkrankheit mit einer Neuerkrankungshäufigkeit (Inzidenz) von 1:10.000 Geburten (Jung 2019). Als Ergebnis der frühen Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde jedoch für Onasemnogen-Abeparvovec „anhand der verfügbaren Daten für keine Patientengruppe ein Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie“ festgestellt (G-BA 2021a). Da hierbei u. a. Studiendaten zum Nutzenvergleich mit anderen bei spinaler Muskelatrophie zugelassenen Präparaten und zur Beurteilung des langfristigen Nutzens und Schadens von Onasemnogen-Abeparvovec fehlten, wird seitens des G-BA für das Präparat eine anwendungsbegleitende

Datenerhebung und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung gefordert (G-BA 2021c).

2.1.5 Ex-vivo-Gentherapeutika mit Stammzellen oder T-Zellen

Ein weiterer Meilenstein in der somatischen Gentherapie war die Zulassung der ersten Präparate, die eine **Ex-vivo-Gentherapie an körpereigenen Stammzellen** ermöglichen (**Stammzelltherapeutika**).

Mit Strimvelis[®] wurde 2016 ein Gentherapeutikum zur Behandlung der schweren kombinierten Immundefizienz aufgrund Adenosin-Desaminase-Mangels (ADA-SCID) zugelassen. ADA-SCID ist eine seltene und ebenfalls monogenetische Erkrankung mit einer Prävalenz von unter 1:100.000 Personen (Orphanet 2023b; Kirschner et al. 2020). Säuglinge mit dieser Erkrankung sind anfällig für schwere, wiederkehrende Infektionen und versterben bei fehlender Behandlung früh (Orphanet 2023b). Bei Betroffenen, für die keine geeignete Person zur Stammzellspende zur Verfügung steht, kann Strimvelis[®] zum Einsatz kommen (EMA 2023e). Hierfür werden den Erkrankten spezielle Stammzellen aus dem körpereigenen Knochenmark (autologe Stammzellen) entnommen, die außerhalb des Körpers angereichert und über einen Vektor mit einem Gen für das fehlende Enzym (Adenosin-Desaminase) versehen werden (EMA 2023e). Diese gentherapeutisch veränderten Zellen werden den Erkrankten intravenös verabreicht.

Für dieses Präparat wird von einer lebenslangen Wirksamkeit bei den Behandelten ausgegangen. Eine erhöhte ADA-Aktivität wurde bisher für eine Nachbeobachtungszeit von acht Jahren nachgewiesen (EMA 2023e). Allerdings ist die Behandlung mit Risiken behaftet. So wurde bei einem behandelten Patienten knapp fünf Jahre nach der Behandlung mit Strimvelis® eine lymphatische T-Zell-Leukämie festgestellt, die auf die Behandlung zurückgeführt wird (Rote-Hand-Brief 2021). Die Kosten für das Präparat werden mit 594.000 Euro pro Anwendung beziffert (Arndt et al. 2019).

Ein weiteres Präparat, das auf dem Wirkprinzip der Ex-vivo-Gentherapie mit autologen Stammzellen basiert, ist Libmeldy®. Es ist zugelassen zur Behandlung der me-tachromatischen Leukodystrophie (MLD). Dabei handelt es sich um eine seltene Erkrankung (EMA 2023f; Orphanet 2023c), die zu Immobilität und zu geistigen Einschränkungen bei Kindern führt (ACHSE et al. 2015). Bei Kindern mit im späten Säuglingsalter oder frühen Kindesalter auftretenden Formen der MLD, aber ohne erkennbare Symptome und Beschwerden der Erkrankung (d. h. ohne klinische Manifestation), zeigte die Behandlung erhebliche Vorteile hinsichtlich Bewegungsbeeinträchtigungen im Vergleich zu un-behandelten Geschwisterkindern. Die mit der einmaligen Gabe verbundenen Therapiekosten von 2.875.000 Euro sind außergewöhnlich hoch (G-BA 2021b).

Zwischenzeitlich wurden zur Ex-vivo-Behandlung weitere Präparate der Firma bluebird bio (Netherlands) B. V. zugelassen, bei denen ebenfalls gentherapeutisch veränderte autologe Stammzellen zum Einsatz kamen: Zynteglo® zur Behandlung der monogenetisch bedingten β -Thalassämie und Skysona® zur Behandlung der zerebralen Adrenoleukodystrophie. Bei Zynteglo® wurde die Vermarktung im Februar 2021 zunächst temporär ausgesetzt aufgrund des Verdachts vermehrter hämatologischer Neoplasien (DGHO 2021). Die Marktrücknahme erfolgte im März 2022 aus wirtschaftlichen Gründen (EMA 2022b; DGHO 2021). Bei Skysona® wurde die Zulassung ebenfalls auf Wunsch des Zulassungsinhabers zurückgenommen, der das Produkt aus wirtschaftlichen Gründen nicht länger vermarkten wollte (EMA 2021a). Einen Überblick vom Markt genommener Gentherapeutika gibt Tabelle 4.

Ein besonderes Ex-vivo-Gentherapeutikum stellt Casgevy® dar, das als erstes in der EU zugelassenes Gentherapeutikum die CRISPR/Cas-Technologie nutzt (Hüttemann 2024).

Vom Markt genommene Gentherapeutika

Markenname (Wirkstoff)	Erkrankung	Exprimiertes Gen	Wirkungsweise (Vektor)	Zulassung
Glybera® (Alipogen Tiparvovec)	Familiäre Lipoproteinlipase- defizienz (LPLD)	Lipoproteinlipase (LPL)	AAV1	2012 (bis 2017)
Zalmoxis® (Nalotimagen Carmaleucel)	Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltrans- plantation (HSCT) bei Erwachsenen mit hämatologi- schen Malignitäten	Verkürzte Form des humanen Nerven- wachstumsfaktor-Re- zeptors mit niedriger Affinität (ALNGFR) und die Herpes-simplex- Virus-Typ-I-Thymidin- kinase (HSV-TK Mut2)	T-Zellen (Retro)	2016 (bis 2019)
Zynteglo® (Betibeglogen Autotemcel)	β-Thalassämie	β-Globin	CD34+ (Lenti)	2019 (bis 2022)
Skysona® (Elivaldogen Autotemcel)	Zerebrale Adrenoleukody- trophie (ALD)	ATP binding cassette subfamily D member 1 (ABCD1)	CD34+ (Lenti)	2021 (bis 2021)

Tabelle 4

Quelle: (Hüttemann 2023; EMA 2022c; EMA 2022a; Winckler 2022; bluebird bio 2021; EMA 2021a; EMA 2020; EMA 2019; EMA 2017a)

Zur Anwendung in der Onkologie kamen zeitlich versetzt außerdem **Ex-vivo-Gentherapeutika mit körpereigenen T-Zellen** auf den Markt (**CAR-T-Zell-Therapeutika**).

Im Jahr 2018 wurde mit Kymriah® die erste CAR-T-Zell-Therapie zur Behandlung bestimmter Formen von Leukämie (Blutkrebs) und Lymphomen (Krebserkrankungen des lymphatischen Systems, Lymphdrüsenkrebs) zugelassen. Zunächst war das Präparat zur Anwendung bei Kin-

dern und jungen Erwachsenen bis 25 Jahren mit akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL) sowie bei Erwachsenen mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) zugelassen; später folgte eine Zulassungserweiterung zur Behandlung von Erwachsenen mit follikulärem Lymphom (FL) (EMA 2023i; dkfz 2022; dkfz 2021; EMA 2018a). In den Folgejahren haben weitere CAR-T-Zell-Therapeutika (Yescarta®, Tecartus®, Breynzi®) mit dem gleichen Wirkprinzip und zum Teil äh-

lichen Anwendungsgebieten (Tecartus® als einziges Therapeutikum bei Mantelzell-Lymphom zugelassen) die Marktreife erreicht (siehe Tabelle 3). Außerdem stehen inzwischen mit Abecma® und Carvykti® zwei CAR-T-Zell-Präparate zur Behandlung des multiplen Myeloms (Knochenmarkkrebs) zur Verfügung. Bei den zwei letztgenannten Therapeutika wird jedoch ein anderer Antigenrezeptor in die T-Zellen eingebaut.

Die CAR-T-Zell-Therapeutika sind bei diesen Krebserkrankungen vorwiegend eine Therapieoption bei mehrfach vorbehandelten Personen (EMA 2023h; EMA 2023j; EMA 2023k; EMA 2023l; EMA 2023m; EMA 2023n). In der entsprechenden ärztlichen Leitlinie wird eine CAR-T-Zell-Therapie bereits bei Personen mit DLBCL (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) mit mindestens zweitem Rezidiv oder Progress (Fortschreiten der Erkrankung) empfohlen. Derzeit wird davon ausgegangen, dass die Präparate das Potenzial haben könnten, zu einer Remission der Krankheit (Rückbildung des Tumors) zu führen, wenngleich allerdings nur wenige Behandelte dauerhaft davon profitieren (Leitlinienprogramm Onkologie 2022). Als Behandlungskosten werden z. B. für Yescarta® bei diesem Anwendungsgebiet 282.000 Euro pro behandelter Person angegeben (G-BA 2022).

2.1.6 Gentherapeutika in der Pipeline

Derzeit laufen weltweit mehr als 1.500 klinische Studien zum Einsatz von Gen-

therapeutika (Hüttemann 2023). Die internationale Datenbank für angemeldete klinische Studien (clinicaltrials.gov) listet allein 51 Studien mit Anwendung der CRISPR/Cas-Technologie (ClinicalTrials.gov). Es wird davon ausgegangen, dass bis zum Jahr 2025 die US-amerikanische Zulassungsbehörde für Arzneimittel (Food and Drug Administration, FDA) 10 bis 20 weitere zelltherapeutische und gentherapeutische Zulassungen pro Jahr erteilen wird (Gottlieb 2019). Auffällig ist, dass manche Gentherapeutika, die derzeit in klinischen Studien untersucht werden, nicht mehr vorwiegend/ausschließlich auf seltene Erkrankungen abzielen, sondern vielmehr auf Erkrankungen mit höheren Patientenzahlen wie z. B. Typ-1-Diabetes bzw. Herzinsuffizienz, die deutlich mehr Umsatz versprechen (Bayer 2022; CRISPR Therapeutics 2022). Des Weiteren werden Gentherapeutika in Studien zur Behandlung von Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Mukoviszidose (zystische Fibrose) oder feuchte altersbedingte Makuladegeneration (AMD) untersucht (ClinicalTrials.gov 2023d; ClinicalTrials.gov 2023c; ClinicalTrials.gov 2023b; ClinicalTrials.gov 2023a), sodass entsprechende Zulassungen zukünftig denkbar sind. Es ist allerdings nicht unbedingt davon auszugehen, dass jeder Erkrankte für eine Gentherapie geeignet ist und jede dieser Therapien zu einer Heilung führt. Eventuell könnte die gentherapeutische Maßnahme auch lediglich eine verbesserte Behandlung ermöglichen (Darrow 2019). Möglicher-

weise sind auch Gentherapien wiederholt anzuwenden. Ungeachtet dessen ist davon auszugehen, dass der Gentherapeutika-Markt und die Zahl der potenziell für eine (teure) Gentherapie infrage kommenden Personengruppen in den kom-

menden Jahren deutlich ansteigen und die damit verbundenen Kosten drastisch zunehmen werden. Hier sind frühzeitig entsprechende regulierende Maßnahmen erforderlich.

2.2 Abschätzung der Budgetwirkung

Ein Blick in die Pipeline der forschenden Arzneimittelhersteller zeigt, dass in den kommenden Jahren mit einem deutlichen Mehrangebot an innovativen, kostenintensiven Gentherapeutika zu rechnen ist. Mit Markteinführungen von Gentherapeutika für weitere Indikationsbereiche wird auch die Zahl der gentherapeutisch Behandelten steigen – ein Segen für Patientinnen und Patienten, aber welche finanziellen Mehrbelastungen kommen dadurch auf die GKV zu? Auf Basis einer Pipeline-Analyse wird in diesem Abschnitt eine Abschätzung zum zukünftigen Ausgabenniveau für Gentherapeutika vorgenommen.

2.2.1 Ausgangspunkt Pipeline-Analyse

Aktuell laufen weltweit schätzungsweise mehr als 1.500 Studien zum Einsatz von Gentherapeutika (Hüttemann 2023). Zur Abschätzung der prognostizierten Kosten zukünftiger Gentherapien wurden 49 Präparate selektiert, deren Forschung zum Zeitpunkt der Recherche bereits besonders weit fortgeschritten war.

Dazu erfolgte eine Durchsicht der öffentlich zugänglichen Protokolle des EMA-Ausschusses für neuartige Therapien (Committee for Advanced Therapy, CAT) zum Stichtag 31.07.2023. Ergänzend wurde im europäischen Register für klinische Studien (EU Clinical Trials Register; clinicaltrialsregister.eu) zum Stichtag 07.08.2023 unter Verwendung des Schlagwortes „gene therapy“ und Selektion von Phase-III-Studien gesucht. Außerdem fand eine Abfrage in einer kanadischen Datenbank für Arzneimittel (drugbank.com) zu gelisteten Adeno-assoziierten Viren-Vektoren statt. Für die so ermittelten Pipeline-Kandidaten wurde nach klinischen Studien in der internationalen Datenbank für angemeldete klinische Studien (clinicaltrials.gov) gesucht. Abschließend wurden Webseiten von pharmazeutischen Unternehmen, deren Wirkstoff-Kandidaten in den ermittelten Studien geprüft werden, nach weiteren Pipeline-Kandidaten durchsucht. Die Suchstrategie erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, sondern dient allein der Abschätzung.

Übersicht Pipeline-Kandidaten nach Indikationsgebiet (Stand: Januar 2024)

Indikationsgebiete (Anzahl der Pipeline-Kandidaten)	
Erkrankung des Stoffwechsels (14 Wirkstoffe)	
<ul style="list-style-type: none"> Avalotcagene ontaparvec/DTX301 Bevufenogene nofeparvec/HMI 102 FLT201 Isaralgagene civaparvec/ST-920 KB407 Olenasufigene relduparvec/LYS-SAF302 Pariglasgene breccaparvec/DTX401 	<ul style="list-style-type: none"> Rebisufigene etisparvec/ABO-102/UX111 RP-A501 SBT101 SPK-3006 UX701 VCTX210A Verve-101
Erkrankung des Blutes (12 Wirkstoffe)	
<ul style="list-style-type: none"> Autologous CD34+ cells transfected with a lentiviral vector containing codon optimised RPS19 gene BAY2599023 (DTX201) BMN 331 Dirloctocogene samoparvec/SPK-8011 Exagamglogene autotemcel* 	<ul style="list-style-type: none"> Fidanacogene elaparvec/SPK-9001 Giroctocogene fitelparvec Lovotibeglogene autotemcel/bb1111 Verbrinacogene setparvec BAX 888 ASC-618 AAV2/8-HLP-FVIII-V3
Erkrankung des Nervensystems (10 Wirkstoffe)	
<ul style="list-style-type: none"> AAV2-GDNF AAV-GAD AB1003/LION-101 AMT-130 Bidridistrogene xeboparvec 	<ul style="list-style-type: none"> Delandistrogene moxeparvec Fordadistrogene movaparvec Patidistrogene bexoparvec/SRP-9004 Resamirigene bilparvec Zildistrogene varoparvec/SGT-001
Erkrankung des Auges (9 Wirkstoffe)	
<ul style="list-style-type: none"> ABBV-RGX-314 Aguracingene cadoparvec/AAV-CNGA3 Botaretigene sparoparvec Cevaretigene ritoparvec/AAV-RPE65 Entacingene turiparvec/AAV8-hCAR-hCNGB3 	<ul style="list-style-type: none"> Ixoberogene soroparvec Laruparetigene zovaparvec/AGTC-501 Lenadogene nolparvec MCO-010
Angeborene Fehlbildungen (2 Wirkstoffe)	
<ul style="list-style-type: none"> Beremagene geperpave 	<ul style="list-style-type: none"> Inetagugene geperpavec/KB105
Bösartige Neubildungen (1 Wirkstoff)	
<ul style="list-style-type: none"> Tavokinogene telseplasmid 	
Erkrankungen des Kreislaufsystems (1 Wirkstoff)	
<ul style="list-style-type: none"> NAN-101 	

Tabelle 5

Quelle: (Adis Insight 2023; Bayer 2023; ClinicalTrials.gov 2023e; ClinicalTrials.gov 2023f; ClinicalTrials.gov 2023g; EMA 2023r; EMA 2023s; EMA 2023t; EMA 2023u; Krystal Biotech 2023a; Krystal Biotech 2023b; Bayer 2022; CRISPR Therapeutics 2022; Pfizer 2022; Solid Biosciences 2022; Adis Insight 2021; Astellas 2021; EMA 2021b; EMA 2021c; Krystal Biotech 2021; Rocket Pharmaceuticals 2021; EMA 2018b; EMA 2016; Bayer; beacon therapeu-tics; BioMarin; bluebird bio; Free-line; Homology Medicines; MeiraGTx; Nanoscope Therapeutics; REGENXBIO; Sangamo Therapeutics; Sarepta Therapeutics; Spark Therapeutics; SwanBio Therapeutics; ultragenyx; uniQure; Verve Therapeutics)

* Exagamglogene autotemcel wurde kurz vor Redaktionsschluss in der EU zugelassen.

Tabelle 5 bietet einen Überblick der berücksichtigten Gentherapeutika mit Klassifizierung der Erkrankungsgruppen, in denen die Präparate voraussichtlich zum Einsatz kommen werden.

2.2.2 Preise von Gentherapeutika

Neue Gentherapeutika treffen im deutschen Arzneimittelmarkt auf Strukturen, die von Marktversagen geprägt sind (Schlander et al. 2012). Preise bilden sich nicht durch das Zusammenwirken von Angebot und Nachfrage. Stattdessen zahlt die GKV in den ersten sechs Monaten nach Markteinführung jeden vom Hersteller festgelegten Preis, auf den sich dann auch die Preisverhandlungen nach der frühen Nutzenbewertung stützen. Die Markteinführungen der bislang zugelassenen Gentherapeutika zeigen, dass die Industrie im Vergleich zu herkömmlich hergestellten Arzneimitteln besonders hohe Preise veranschlagt. So lagen die initialen Kosten für die Einmalgaben in einer Bandbreite von 72.200 Euro für die Behandlung mit Imlygic® (Talimogen Laherparepvec) und 4.165.000 Euro für den Einsatz von Upstaza® (Eladocagene Exuparvec). Unternehmen können somit einen klassischen Vorkalkulationsansatz verfolgen: Auf die für Forschung und Entwicklung (F&E), Produktion und Vertrieb angefallenen bzw. anfallenden Kosten wird eine im branchenübergreifenden Vergleich hohe Gewinnerwartung aufgeschlagen und in Folge mit der Zielpopulation der relevanten Märkte verrechnet.

Der Profit des Herstellers eines neuen Arzneimittels auf Produktebene lässt sich vereinfacht mit folgender Formel beschreiben:

$$\text{Profit: } \Pi = Q(P-C) - K$$

Q: Absatzpotenzial in relevanten Märkten

P: Preis

K: Fixkosten (F&E bzw. Investment)

C: Grenzkosten der Produktion

Aus Sicht der Hersteller ergibt sich somit ein erwarteter Preis von

$$P^E \geq \frac{(1+R)(QC+K)}{Q}$$

wobei R die industrieübliche Rendite bzw. Gewinnerwartung beschreibt. In diesem vereinfachten Modell ergibt sich die Preiserwartung durch ein marktübliches Markup auf Produktions- und Entwicklungskosten, geteilt durch die potenzielle Absatzmenge.

Dieser Kalkulationsansatz bietet die Chance, eine grobe Prognose sowohl für die Preise der aktuell in der Pipeline befindlichen Gentherapien als auch für die daraus resultierende Belastung für die GKV zu erstellen. **Dabei wurden die folgenden grundlegenden Annahmen und Vereinfachungen getroffen:**

1. Mittlere F&E-Kosten

Verlässliche Angaben zu Forschungs- und Entwicklungskosten verfügbarer Gen- und Zelltherapien sind spärlich. F&E-

Kosten für ein neues Arzneimittel (ohne erkennbare Angaben zu ATMPs oder Gentherapeutika) liegen in einer Spanne von 113 Millionen bis 6 Milliarden USD (Renane et al. 2021; Schlander et al. 2021; Simoens et al. 2021; Wouters et al. 2020). Eine aktuelle Analyse zweier Autoren der Unternehmensberatung Ernst & Young errechnet auf Basis von 11 Gen- bzw. Zelltherapien mit bestehender oder erwarteter FDA-Zulassung aufzubringende mittlere F&E-Kosten in Höhe von ca. 1,9 Milliarden USD (95 Prozent Konfidenzintervall 1,395 bis 2,490 Milliarden USD). Dabei handelt es sich ausschließlich um die Kosten der klinischen Phase, die Präklinik ist nicht mitberücksichtigt (Sabatini et al. 2023).

Einen vereinfachten Ansatz zur Ermittlung der F&E-Kosten neuer Arzneimittel führten die Forbes Autoren Matthew Herper und Scott DeCarlo (Herper 2012) durch. Auf Grundlage von Daten des InnoThink Center for Research in Biomedical Innovation berechneten sie die durchschnittlichen F&E-Ausgaben für neue Arzneimittel anhand der gesamten Ausgaben für F&E und der Anzahl der Arzneimittelinnovationen im Zeitraum von 15 Jahren (1997–2011) für 12 umsatzstarke Pharmaunternehmen. Als Ergebnis dieser Berechnung wurden durchschnittliche F&E-Ausgaben je Arzneimittel von 3,7 Milliarden USD (Amgen Inc.) bis 11,8 Milliarden USD (AstraZeneca) ausgewiesen (Herper 2012). Dieser Ansatz berücksichtigt jedoch auch alle Kosten für F&E von Arzneimitteln, welche in Zukunft noch eine

Marktreife erreichen und somit künftig eigene Umsätze generieren werden. Dadurch werden die Ausgaben pro Arzneimittel bei diesem methodischen Ansatz systematisch überschätzt.

Darüber hinaus ist eine Schätzung zu den F&E-Kosten über die Akquisitionen von Entwicklungsfirmen bzw. Lizenzen möglich:

- Novartis übernahm 2018 das Startup AveXis für 8,7 Milliarden USD. Zu diesem Zeitpunkt befand sich Zolgensma® (Onasemnogen-Abeparvovec) bereits in der klinischen Prüfung (Novartis 2018).
- Bayer übernahm 2020 Asklepios Bio-Pharmaceutical, Inc. für einen Kaufpreis von 2 Milliarden USD sowie bis zu 2 Milliarden USD an erfolgsabhängigen Meilensteinzahlungen (Bayer 2020).
- CSL Behring informierte 2021 über Vermarktungs- und Lizenzvereinbarungen mit dem Biotech-Unternehmen uniQure für Hemgenix® (Etranacogen Dezaparvovec), welches sich zu diesem Zeitpunkt in klinischer Prüfung befand. Diese sah eine initiale Zahlung von 450 Millionen USD an uniQure sowie weitere Zahlungen im Zuge der Entwicklung und Vermarktung der Therapie nach Erreichen von Zulassungs- und Vertriebsmeilensteinen sowie Tantiemen vor (CSL Behring 2021).

Anhand dieser Rechercheergebnisse wurden die F&E-Kosten für die vorliegende Modellierung auf 4 Milliarden Euro pro Arzneimittelentwicklung festgelegt. Dieser Wert dient als Annäherung an die sich deutlich voneinander unterscheidenden,

überhaupt recherchierbaren Ausgaben und intransparenten Angaben vonseiten der Industrie. Gleichzeitig ist ein Wert von 4 Milliarden Euro hoch genug angesetzt, um dem Argument der hohen Entwicklungskosten und -risiken von Produkten, die nicht zur Marktreife gelangen, Rechnung zu tragen. Eine Offenlegung dieser Aufwände zur Nachvollziehbarkeit der Preisfindung ist notwendig und sollte künftig auch in Deutschland im Rahmen des Herstellerdossiers gefordert werden (siehe Kapitel 3 und 4).

2. Sonstige Kosten

Als sonstige Kosten werden Aufwände für Marketing und die Produktion berücksichtigt. Aufgrund der mangelnden Transparenz seitens der Arzneimittelhersteller liegen auch zu den sonstigen Kosten kaum Informationen vor – auch diese Aufwände sollten zukünftig transparent im Herstellerdossier offengelegt werden. Näherungsweise wurden in dem vorliegenden Modell die sonstigen Kosten in einer Range von 10 bis 30 Prozent der F&E-Kosten veranschlagt.

3. Übliche Rendite

Verlässliche Angaben zu Renditen von Gentherapeutika lassen sich schwer ermitteln. Eine Studie von Michaeli et al. schätzt die jährlichen Renditen der Unternehmen, die Medikamente für seltene Erkrankungen (sog. Orphan Drugs) auf den Markt gebracht haben, auf 46 Prozent – basierend auf Daten der Jahre 2005–2020 (Michaeli et al. 2022). Für

Kymriah® (Tisagenlecleucel, Novartis) prognostizierte die Initiative „Patients For Affordable Drugs“ für die nächsten zehn Jahre einen durchschnittlichen jährlichen Betriebsgewinn von 84 Prozent und unter Berücksichtigung von historischen Forschungs- und Entwicklungskosten einen Nettogewinn von 65 Prozent (Kleutghen et al. 2018). Die schweizerische Nichtregierungsorganisation (NGO) Public Eye schätzt aufgrund fehlender Daten die Gewinnmarge für Kymriah® in der Schweiz in Abhängigkeit davon, ob „Compensations for Failures“ berücksichtigt werden, auf 88 bis 98 Prozent (Public Eye 2022).

Im Rahmen einer weiteren Studie, durchgeführt von Mitarbeitenden der Wirtschaftsprüfungsgesellschaft Ernst & Young, wurden die Umsätze der führenden börsennotierten Pharmaunternehmen analysiert. Die Renditen der Top-Biotech-Firmen liegen demnach bei 40 bis 50 Prozent (Nuyken et al. 2021).

Basierend auf diesen Rechercheergebnissen wurde für die Modellschätzung die durchschnittliche Rendite im Bereich der Gentherapie auf 40 Prozent angenommen.

4. Relevante Märkte

Der Zugang zu Gentherapeutika beschränkt sich aktuell auf einkommensstarke Länder (High Income Countries, HICs). 2022 waren nur drei der insgesamt zwanzig weltweit zugelassenen Gentherapeutika in drei Ländern mit geringem oder mittlerem Einkommen (China, Brasilien, Philippinen) erhältlich. Darüber

hinaus werden die Substanzen in erster Linie in HICs entwickelt und klinisch getestet – eine sichere und effektive Therapie ist somit auch nur dort garantiert (ASGCT et al. 2022; WEF 2022).

Für die Prognose dieser Arbeit definieren wir die USA, die Europäische Union sowie Japan als relevante Märkte. Somit ergibt sich eine Gesamtbevölkerungszahl von 913 Millionen Menschen. Die GKV hat mit ihren 74 Millionen Versicherten einen Anteil von 8,1 Prozent an den relevanten Märkten.

2.2.3 Erwartete Kosten

Durch die oben getroffenen Annahmen lässt sich ein stark vereinfachtes Modell zur Prognose der Gesamtbelastung durch neue Gentherapeutika erstellen. Der durch die Industrie angepeilte globale Gesamtumsatz pro Produkt kann über das Aufsummieren aller aufgeführten Kosten und der Gewinnerwartung ermittelt werden. Dieser Wert schwankt je nach Höhe der veranschlagten sonstigen Kosten zwischen 6,7 Milliarden und 9 Milliarden Euro. Unter der Annahme, dass im Mittel jedes Produkt in jedem relevanten Markt gleich häufig eingesetzt wird, lässt sich der globale Gesamtumsatz proportional anhand der Bevölkerungszahlen auf die einzelnen Märkte aufteilen. In dieser Modellierung entfallen somit 8,1 Prozent des anvisierten Umsatzes auf die GKV. Bei F&E-Kosten von 4 Milliarden Euro, sonstigen Kosten von 0,8 Milliarden Euro bis 2,4 Milliarden Euro und einer Gewinnerwartung von 40 Prozent

ergibt sich ein angepeilter Gesamtumsatz von 545 Millionen Euro bis 726 Millionen Euro pro Produkt. Falls jedes der 49 Pipeline-Produkte Marktreife erlangt und eine Zulassung erhält, droht der GKV eine Gesamtbelastung von 26,7 Milliarden Euro bis zu 35,6 Milliarden Euro. Die einzelnen Bestandteile der Modellierung sind in Tabelle 6 dargestellt.

Mithilfe von Prävalenz- bzw. Inzidenzzahlen der Erkrankungen, den Bevölkerungszahlen der relevanten Märkte und unter der Annahme, dass ein Medikament bei 10 Prozent der Betroffenen zum Einsatz kommt, lässt sich darüber hinaus die jeweilige Zielpopulation der einzelnen Präparate berechnen. Durch die Division von angepeiltem Gesamtumsatz mit der jeweiligen Zielpopulation kann damit auf Mikroebene eine Preiserwartung pro Produkt ermittelt werden. Als Beispiel ist ein Präparat zur Behandlung von Chorea Huntington, einer Erkrankung des Zentralnervensystems, zu nennen. Für dieses Präparat wird anhand des Modells ein Preis in Höhe von 1,9 Millionen Euro pro Behandlung erwartet. Für ein weiteres Gentherapeutikum zur Behandlung von Morbus Pompe (Stoffwechselstörung) lässt sich ein geschätzter Preis von 3,3 Millionen Euro pro Behandlung ermitteln.

Zur Kalibrierung dieses Modells wurden Preise der bereits auf dem Markt verfügbaren Gentherapeutika mit den über die genannten Annahmen berechneten Prei-

Abschätzung der Kosten für Gentherapeutika auf Produktebene und Prognose der daraus resultierenden Belastung für die GKV

Weltweite pharmarelevante Population	913.064.759		
USA	339.080.235		
EU	450.359.450		
Japan	123.625.074		
Anzahl Versicherte GKV	74.000.000		
Anteil GKV am relevanten Markt (USA, EU, Japan), siehe Seite 30	8,1 %		
F&E-Kosten	4.000.000.000 €		
Anteil an den F&E-Kosten	10 %	20 %	30 %
Marketingkosten	400.000.000 €	800.000.000 €	1.200.000.000 €
Produktionskosten	400.000.000 €	800.000.000 €	1.200.000.000 €
Gesamtkosten (F&E, Marketing, Produktion)	4.800.000.000 €	5.600.000.000 €	6.400.000.000 €
Gewinnerwartung	40 %	40 %	40 %
Gewinn	1.920.000.000 €	2.240.000.000 €	2.560.000.000 €
Gesamtumsatz	6.720.000.000 €	7.840.000.000 €	8.960.000.000 €
Durchschnittliche Kosten GKV pro Produkt	544.627.306 €	635.398.524 €	726.169.741 €
Gesamtkosten GKV 49 Produkte in Pipeline	26.686.737.999 €	31.134.527.666 €	35.582.317.333 €

Tabelle 6

Quelle: Abschätzung der TK

se verglichen. Im Ergebnis zeigt sich insbesondere für die Präparate Roctavian® (Valoctocogen Roxaparvovec) und Luxturna® (Voretigen Neparvovec) eine große Nähe der geschätzten und tatsächlichen Preise. Für Roctavian® lässt sich anhand dieses vereinfachten Modells ein Preis von 2,3 Millionen Euro ermitteln; laut G-BA-Beschluss liegen die Therapiekosten (pro Behandlung) bei 2,1 Millionen Euro. Für Luxturna® liegt der geschätzte Preis bei 687.000 Euro vs. 702.000 Euro laut G-BA-Beschluss¹.

2.2.4 Mögliche Einsparungen

Diesen zu erwartenden Kosten stehen natürlich auch mögliche Einsparungen für nicht notwendige medikamentöse Therapien gegenüber, die durch den Einsatz von Gentherapeutika entfallen. Diese sind jedoch schwer zu beziffern, da die tatsächliche Wirkungsdauer der Gentherapeutika aufgrund fehlender Langzeitdaten bisher unbekannt ist. Zudem ist es durchaus möglich, dass auch nach einer Behandlung mit einem Gentherapeutikum zusätzliche Arzneimittel eingesetzt werden müssen, so auch im Falle von Zolgensma® mit Evrysdi®. Darüber hinaus erfordern diese innovativen Präparate eine adäquate Nachsorge, um mögliche Langzeitfolgen rechtzeitig zu erkennen. Diese würden wiederum weitere medizinische Interventionen und Kosten nach sich ziehen.

2.2.5 GKV-Finzen

Die prognostizierten Milliardenbeträge werden in den kommenden Jahren auf eine ohnehin bereits angespannte Finanzlage der gesetzlichen Krankenkassen treffen. Für das Jahr 2023 bestand eine Finanzlücke von 17 Milliarden Euro, welche hauptsächlich durch eine Zusatzbeitragserhöhung bzw. den resultierenden Zusatzbelastungen der Versicherten kompensiert wurde (BMG 2023; GKV-SV 2022). Der kontinuierliche Trend der Ausgabensteigerung für Arzneimittel wird sich in der GKV fortsetzen. Insbesondere die patentgeschützten Arzneimittel mit einem durchschnittlichen jährlichen Ausgabenwachstum von 17,7 Prozent zwischen 2018 und 2022 verstärken diesen Anstieg (TK et al. 2023). Auf diese bereits deutlich strapazierte finanzielle Situation werden die immensen erwarteten Zusatzausgaben für gentherapeutische Behandlungen treffen. Die finanzielle Lage der GKV wird dadurch noch stärker aus dem Gleichgewicht gebracht werden, so dass eine Beitragserhöhungsspirale und eine stärkere Belastung der Versicherungsgemeinschaft die Folge sein werden. Die finanzielle Schiefelage der GKV wird auch deutlich bei der Betrachtung der Arzneimittelausgaben in Relation zum Bruttoinlandsprodukt (BIP). In den letzten fünf Jahren lässt sich hier ein beunruhigender Trend beobachten: Die Ausgaben für patentgeschützte Arzneimittel stiegen

1 Zur Berechnung der Preise auf Produktebene wurde generell von einem sonstigen Kostenanteil von 20 Prozent ausgegangen. Zur Kalkulation des Preises von Roctavian® wurde ein sonstiger Kostenanteil von 10 Prozent verwendet.

mit durchschnittlich 17,7 Prozent deutlich stärker an als das BIP mit durchschnittlich nur 3,7 Prozent (Destatis 2023; TK et al. 2023). Würde sich dieser Trend ungebremst fortsetzen, würden wir im Jahr 2050 ca. 25 Prozent des BIPs für patentgeschützte Arzneimittel ausgeben. Derzeit kann der Großteil der steigenden Ausgaben für Arzneimittel noch durch Einsparungen bei Generika oder bei anderweitigen Behandlungen kompensiert

werden. Allerdings entfallen mittlerweile bereits mehr als die Hälfte der Arzneimittelausgaben auf patentgeschützte Produkte (TK et al. 2023). Die patentgeschützten Arzneimittel werden mittelfristig die Gesamtausgaben dominieren und eine Kompensation durch andere Ausgabengebiete wird nicht unbegrenzt möglich sein. Selbst bei substanziellen Einspareffekten durch den Einsatz von Gentherapeutika im Vergleich zu den Kosten von

Neue Gentherapeutika verstärken die bestehende Schiefelage der GKV-Finzen

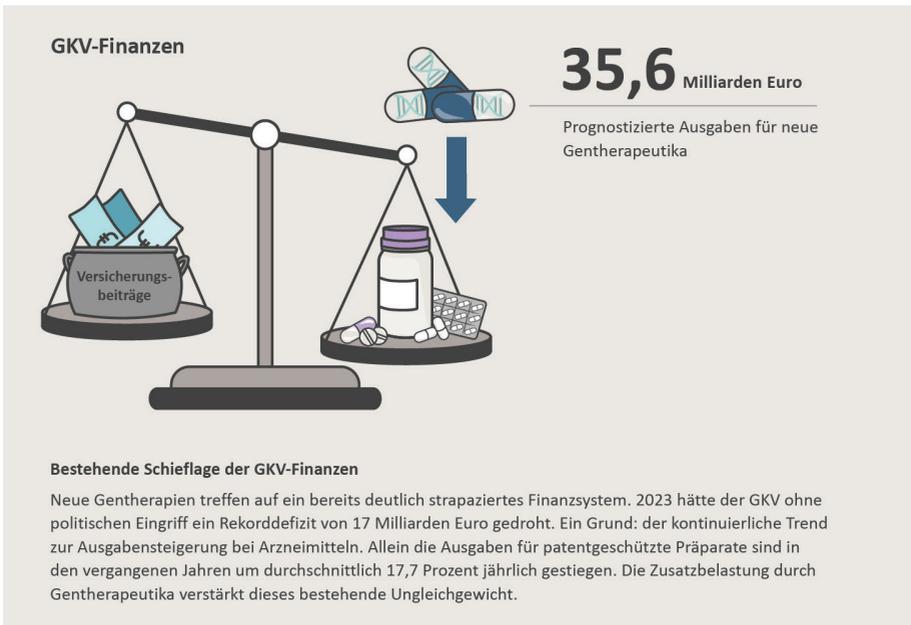


Abbildung 1

Quelle: TK nach (Destatis 2023, TK et al. 2023)

langfristigen herkömmlichen Therapien wäre der Gesamteffekt auf die GKV-Ausgaben bei gleichbleibenden Trends nicht nachhaltig finanzierbar. Hier stößt insbesondere die Idee der nutzenbasierten Preisfindung langfristig an ihre Grenzen

(siehe Kapitel 4). Um eine langfristige Stabilität der Finanzsituation zu gewährleisten, dürfen die Arzneimittelausgaben nicht stärker steigen als die wirtschaftliche Leistungsfähigkeit.

Simulierte Ausgaben für patentgeschützte Arzneimittel im Vergleich zur Entwicklung des BIPs, sofern sich die bisherige Kostenentwicklung unverändert fortsetzt

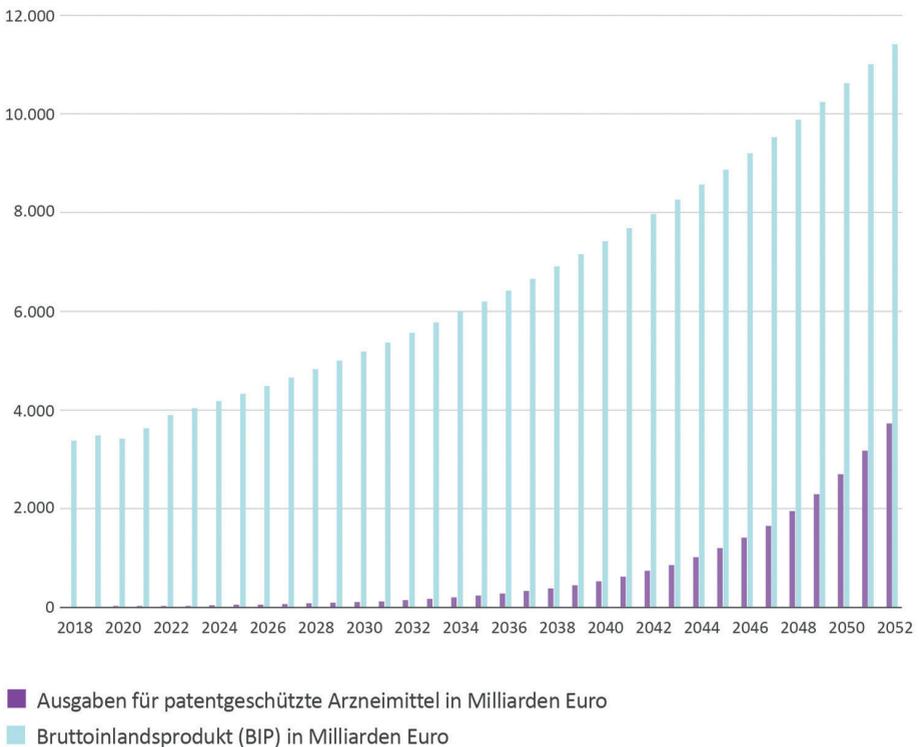


Abbildung 2

Quelle: TK nach (Destatis 2023)

Literatur

ACHSE; ELA (2015). Patientenorientierte Krankheitsbeschreibung aus dem ACHSE Netzwerk: Metachromatische Leukodystrophie (MLD). Allianz Chronisch Seltener Erkrankungen (ACHSE), Europäische Vereinigung gegen Leukodystrophien (ELA). https://www.orpha.net/data/patho/Pub/Ext/de/MetachromatischeLeukodystrophie_DE_de_PUB_ORPHA512.pdf (letzte Aktualisierung am 12.2015, Zugriff am 13.10.2023).

Adis Insight (2023). Verbrinacogene setparvovec- Freeline Therapeutics. <https://adisinsight.springer.com/drugs/800052829> (letzte Aktualisierung am 31.07.2023, Zugriff im August.2023).

Adis Insight (2021). TAK 754. <https://adisinsight.springer.com/drugs/800043311> (letzte Aktualisierung am 30.10.2021).

Arndt, LK; Chytrek, D; Fühner, C; Ihly, M; Neiteimeier, S; Schulz, T; van Eijk, SC (2019). Drug-Future-Report. Hamburg: Techniker Krankenkasse.

ASGCT; Informa Pharma Intelligence (2022). Gene, Cell, & RNA Therapy Landscape. Q2 2022 Quarterly Data Report. American Society of Gene & Cell Therapy, Informa Pharma Intelligence. <https://asgct.org/global/documents/asgct-pharma-intelligence-quarterly-report-draft-q.aspx> (Zugriff am 16.01.2024).

Astellas (2021). Astellas Reports Update to September 1 Announcement on the ASPIRO Clinical Trial of AT132 in Patients with X-linked Myotubular Myopathy. Astellas Pharma Inc. https://www.astellas.com/en/system/files/news/2021-09/20210914_en_1.pdf (letzte Aktualisierung am 14.09.2021, Zugriff im August.2023).

Bayer (2023). AskBio Announces First Patient Dosed in Phase 1 / Phase 2 Trial of AB-1003 Gene Therapy for Limb-Girdle Muscular Dystrophy Type 2I/R9 (LGMD2I/R9). <https://www.bayer.com/media/en-us/askbio-announces-first-patient-dosed-in-phase-1--phase-2-trial-of-ab-1003-gene-therapy-for-limb-girdle-muscular-dystrophy-type-2ir9-igmd2ir9/> (letzte Aktualisierung am 03.08.2023, Zugriff im August.2023).

Bayer (2022). Pharmaceuticals - Pipeline Overview. https://www.bayer.com/sites/default/files/PH_RD_Pipeline_2022%202012.pdf (letzte Aktualisierung am 13.12.2022, Zugriff am 07.08.2023).

Bayer (2020). Bayer erwirbt Asklepios BioPharmaceutical und baut Innovationsbasis im Bereich Zell- und Genterapien aus. <https://www.bayer.com/media/bayer-erwirbt-asklepios-biopharmaceutical-und-baut-innovationsbasis-im-bereich-zell-und-genterapien-aus/> (letzte Aktualisierung am 26.10.2020, Zugriff am 15.01.2024).

Bayer. Trial Condition(s): Hemophilia A. <https://clinicaltrials.gov/study/19429/> (Zugriff im August.2023).

beacon therapeutics. Clinical Trials. <https://www.beacontx.com/clinical-trials/> (Zugriff im August.2023).

BioMarin. Pipeline. BMN 331 for Hereditary Angioedema (HAE). <https://www.biomarin.com/our-treatments/pipeline/bmn-331-for-hae/> (Zugriff im August.2023).

bluebird bio (2021). bluebird bio Provides Update on Severe Genetic Disease Programs and Business Operations. <https://investor.bluebirdbio.com/news-releases/news-release-details/bluebird-bio-provides-update-severe-genetic-disease-programs-and#> (letzte Aktualisierung am 20.04.2021, Zugriff am 18.09.2023).

bluebird bio. pipeline. clinical and pre-clinical research. <https://www.bluebirdbio.com/our-science/pipeline> (Zugriff im August.2023).

BMG (2023). Finanzentwicklung der GKV im 1. bis 3. Quartal 2023. Bundesministerium für Gesundheit. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/presse/pressemitteilungen/finanzentwicklung-der-gkv-im-1-bis-3-quartal-2023-8-12-23> (letzte Aktualisierung am 08.12.2023, Zugriff am 15.01.2024).

BMUV (2023). Was ist der Unterschied zwischen Genome Editing und klassischer Gentechnik? Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz. <https://www.bmuv.de/faq/was-ist-der-unterschied-zwischen-genome-editing-und-klassischer-gentechnik> (letzte Aktualisierung am 28.06.2023, Zugriff am 13.10.2023).

Buchholz, CJ; Hartmann, J; Schüssler-Lenz, M; Keller-Stanislawski, B (2017). Neue Entwicklung in der Onkologie: CART-Zelltherapie. BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT 4: 31-35.

CADTH (2021). CADTH DRUG REIMBURSEMENT REVIEW - Pharmacoeconomic Report - VORETIGENE NEPARVOVEC (LUXTURNA) (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.), Indication: vision loss, inherited retinal dystrophy Canada's Drug and Health Technology Agency.

ClinicalTrials.gov (2023a). A Study Assessing KB407 for the Treatment of Cystic Fibrosis. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05504837?cond=NCT05504837&rank=1> (letzte Aktualisierung am 06.08.2023, Zugriff am 12.10.2023).

ClinicalTrials.gov (2023b). Pivotal 2 Study of RGX-314 Gene Therapy in Participants With nAMD (ASCENT). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05407636?term=w-rgx-314&draw=2&rank=6> (letzte Aktualisierung am 21.08.2023, Zugriff am 12.10.2023).

ClinicalTrials.gov (2023c). GDNF Gene Therapy for Parkinson's Disease. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04167540> (letzte Aktualisierung am 19.01.2023, Zugriff am 12.10.2023).

ClinicalTrials.gov (2023d). A Study Evaluating the Safety and Efficacy of bb1111 in Severe Sickle Cell Disease. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02140554> (letzte Aktualisierung am 23.08.2023, Zugriff am 12.10.2023).

ClinicalTrials.gov. Search term: Intervention/Treatment: CRISPR/Cas9. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/search?intr=CRISPR%2FCas9&viewType=Table&page=3> (Zugriff am 22.09.2023).

CRISPR Therapeutics (2022). CRISPR Therapeutics and ViaCyte, Inc. Announce First Patient Dosed in Phase 1 Clinical Trial of Novel Gene-Edited Cell Replacement Therapy for Treatment of Type 1 Diabetes (T1D). <https://crisprtx.com/about-us/press-releases-and-presentations/crispr-therapeutics-and-viacyte-inc-announce-first-patient-dosed-in-phase-1-clinical-trial-of-novel-gene-edited-cell-replacement-therapy-for-treatment-of-type-1-diabetes-t1d> (letzte Aktualisierung am 02.02.2022, Zugriff am 07.08.2023).

CSL Behring (2021). CSL Behring gibt Abschluss einer weltweiten Vermarktungs- und Lizenzvereinbarung mit uniQure für Etranacogene dezaparvec bekannt. 2024. <https://www.cslobehring.de/news/2021/csl-unique> (letzte Aktualisierung am 06.05.2021, 15.01.).

Darrow, JJ (2019). Luxturna: FDA documents reveal the value of a costly gene therapy. Drug Discovery Today 24(4): 949-954.

Destatis (2023). Die Datenbank des Statistischen Bundesamtes. Statistisches Bundesamt. <https://www.genesis.destatis.de/genesis/online> (Zugriff am 15.01.2024).

DGHO (2021). Bluebird Bio nimmt das Gentherapeutikum Zynteglo® aus wirtschaftlichen Gründen vom deutschen Markt. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. <https://www.dgho.de/aktuelles/news/newsarchiv/2021/bluebird-bio-nimmt-das-gentherapeutikum-zynteglo-r-aus-wirtschaftlichen-gruenden-vom-deutschen-markt> (letzte Aktualisierung am 21.04.2021, Zugriff am 29.09.2023).

dkfz (2022). Lymphome: Hodgkin, Non-Hodgkin und Multiples Myelom. Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums (dkfz). <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/lymphome/index.php> (letzte Aktualisierung am 05.12.2022, Zugriff am 30.09.2023).

dkfz (2021). Leukämie (Blutkrebs) bei Erwachsenen. Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums (dkfz). <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/leukaemien/index.php> (letzte Aktualisierung am 08.12.2021, Zugriff am 30.09.2023).

EMA (2023a). Legal framework: Advanced therapies. European Medicines Agency. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394> (Zugriff am 19.12.2023).

EMA (2023b). Hemgenix: EPAR - Product Information. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemgenix-epar-product-information_de.pdf (letzte Aktualisierung am 20.06.2023, Zugriff am 13.10.2023).

EMA (2023c). Hemgenix - etranacogene dezaparvec. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemgenix> (letzte Aktualisierung am 20.06.2023, Zugriff am 15.09.2023).

EMA (2023d). Zolgensma: EPAR - Product information. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_de.pdf (letzte Aktualisierung am 29.08.2023, Zugriff am 11.10.2023).

EMA (2023e). Strimvelis: EPAR - Product information. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/strimvelis> (letzte Aktualisierung am 19.09.2023, Zugriff am 11.10.2023).

EMA (2023f). Libmeldy: EPAR - Product information. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libmeldy> (letzte Aktualisierung am 17.04.2023, Zugriff am 11.10.2023).

EMA (2023g). Upstaza: EPAR - Product Information. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/upstaza-epar-product-information_de.pdf (letzte Aktualisierung am 09.06.2023, Zugriff am 13.10.2023).

EMA (2023h). Carvykti: EPAR - Product Information. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_de.pdf (letzte Aktualisierung am 26.07.2023, Zugriff am 13.10.2023).

EMA (2023i). Kymriah. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/kymriah-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf (letzte Aktualisierung am 10.05.2023, Zugriff am 30.09.2023).

EMA (2023j). Breyanzi: EPAR - Product Information. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information_de.pdf (letzte Aktualisierung am 11.10.2023, Zugriff am 13.10.2023).

EMA (2023k). Abecma: EPAR - Product Information. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information_de.pdf (letzte Aktualisierung am 27.07.2023, Zugriff am 13.10.2023).

EMA (2023l). Tecartus: EPAR - Product Information. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_de.pdf (letzte Aktualisierung am 30.01.2023, Zugriff am 13.10.2023).

EMA (2023m). Kymriah: EPAR - Product Information. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_de.pdf (letzte Aktualisierung am 10.05.2023, Zugriff am 13.10.2023).

EMA (2023n). Yescarta: EPAR - Product Information. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_de.pdf (letzte Aktualisierung am 30.01.2023, Zugriff am 13.10.2023).

EMA (2023o). Committee for Advanced Therapies (CAT). Draft agenda for the meeting on 06-08 December 2023. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-cat-meeting-6-8-december-2023_en.pdf (letzte Aktualisierung am 06.12.2023, Zugriff am 13.12.2023).

EMA (2023p). Luxturna: EPAR - Product Information. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luxturna-epar-product-information_de.pdf (letzte Aktualisierung am 28.07.2023, Zugriff am 13.10.2023).

EMA (2023q). Roctavian: EPAR - Product Information. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roctavian-epar-product-information_de.pdf (letzte Aktualisierung am 12.09.2023, Zugriff am 13.10.2023).

EMA (2023r). Lumevoq. lenadogene nolparvovec. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lumevoq> (letzte Aktualisierung am 08.08.2023, Zugriff im August.2023).

EMA (2023s). Paediatric Committee (PDco). Minutes for the meeting on 21-24 February 2023. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/pdco-minutes-21-24-february-2023-meeting_en.pdf (letzte Aktualisierung am 31.03.2023, Zugriff im August.2023).

EMA (2023t). EMEA-002677-PIP01-19-M02 - paediatric investigation plan. Delandistrogene moxeparvovec. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-002677-pip01-19-m02> (letzte Aktualisierung am 21.02.2023, Zugriff im August.2023).

EMA (2023u). Committee for Advanced Therapies (CAT). Draft agenda for the meeting on 15-17 May 2023. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-cat-meeting-15-17-may-2023_en.pdf (letzte Aktualisierung am 15.05.2023, Zugriff im August.2023).

EMA (2022a). Zynteglo - betibeglogene autotemcel. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynteglo> (letzte Aktualisierung am 30.11.2022, Zugriff am 18.09.2023).

EMA (2022b). Public statement: Zynteglo. Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-zynteglo-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf (letzte Aktualisierung am 30.03.2022, Zugriff am 05.10.2024).

EMA (2022c). Skysona - elivaldogene autotemcel. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skysona> (letzte Aktualisierung am 04.04.2022, Zugriff am 18.09.2023).

EMA (2022d). Imlygic: EPAR - Product Information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imlygic-epar-product-information_de.pdf (letzte Aktualisierung am 22.11.2022, Zugriff am 06.10.2023).

EMA (2021a). Public statement: Skysona. Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-skysona-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf (letzte Aktualisierung am 26.11.2021, Zugriff am 29.09.2023).

EMA (2021b). EMEA-002122-PIP02-17-M01 - paediatric investigation plan. Olenasuflligene relduparvovec. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-002122-pip02-17-m01> (letzte Aktualisierung am 30.06.2021, Zugriff im August.2023).

EMA (2021c). EU/3/21/2488 - orphan designation for treatment of Diamond-Blackfan anaemia. Autologous CD34+ cells transfected with a lentiviral vector containing codon optimised RPS19 gene. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2488> (letzte Aktualisierung am 30.09.2021, Zugriff im August.2023).

EMA (2020). Zalmoxis - allogeneic T cells genetically modified with a retroviral vector encoding for a truncated form of the human low affinity nerve growth factor receptor (Δ LNNGFR) and the herpes simplex 1 virus thymidine kinase (HSV-TK Mut2). European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zalmoxis> (letzte Aktualisierung am 14.02.2020, Zugriff am 18.09.2023).

EMA (2019). Public statement: Zalmoxis (nalotimagene carmaleulecl). Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-zalmoxis-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf (letzte Aktualisierung am 09.10.2019, Zugriff am 18.09.2023).

EMA (2018a). Summary of opinion (initial authorisation): Kymriah. tisagenlecleucel. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-kymriah_en.pdf (letzte Aktualisierung 2018, Zugriff am 30.09.2023).

EMA (2018b). EU/3/18/2042- orphan designation for treatment of achromatopsia. adenovirus associated viral vector serotype 2/8 containing the human CNGA3 gene (entacogene turiparvovec). European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-18-2042> (letzte Aktualisierung am 11.10.2018, Zugriff im August.2023).

EMA (2017a). Glybera - alipogene tiparvovec. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/glybera> (letzte Aktualisierung am 30.10.2017, Zugriff am 18.09.2023).

EMA (2017b). Glybera: EPAR - Product Information. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/glybera> (letzte Aktualisierung am 10.07.2017, Zugriff am 29.09.2023).

EMA (2017c). Public statement: Glybera. Expiry of the marketing authorisation in the European Union. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-glybera-expiry-marketing-authorisation-european-union_en.pdf (letzte Aktualisierung am 28.10.2017, Zugriff am 29.09.2023).

EMA (2016). EU/3/16/1623- orphan designation for treatment of ornithine transcarbamylase deficiency. Adeno-associated viral vector serotype 8 encoding human ornithine transcarbamylase (avalotcogene ontapar-vovec). European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-16-1623> (letzte Aktualisierung am 04.05.2016).

Europäische Kommission (2024). Union Register of medicinal products for human use. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1787.htm> (letzte Aktualisierung am 14.02.2024, Zugriff am 19.02.2024).

Freeline. Our pipeline. A pipeline of life-changing gene therapy treatments. <https://freeline.life/freeline/innovation/our-pipeline/> (Zugriff am 08.2023).

G-BA (2023). Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: (Valoctogene Roxaparvovec D-876) Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 24. Januar 2023. Gemeinsamer Bundesausschuss.

G-BA (2022). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Axicabtagen-Ciloleuceil (Neubewertung nach Fristablauf: (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom)) vom 3. November 2022. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss.

G-BA (2021a). Onasemnogen-Abepravovec (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Spinale Muskelatrophie). Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss.

G-BA (2021b). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atidarsagen autotemcel (Metachromatische Leukodystrophie mit biallelicher Mutation im ARSA-Gen) vom 4. November 2021. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss.

G-BA (2021c). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Onasemnogen-Abepravovec (spinale Muskelatrophie); Forderung einer anwendungs begleitenden Datenerhebung und von Auswertungen vom 4. Februar 2021. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss.

G-BA (2016a). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Talimogen laherparepvec vom 15. Dezember 2016. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss.

G-BA (2016b). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Talimogen laherparepvec vom 15. Dezember 2016. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss.

G-BA (2015). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Alipogenitparvovec vom 21. Mai 2015. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss.

Gießelmann, K(2018). Keimbahntherapie: Die ersten CRISPR-Babies. Dtsch Ärztebl 115(49): A-2278 / B-1869 / C-1843.

GKV-SV (2022). Entlasten statt Belasten- Finanzierungslücke ohne Beitragsanhebung schließen. GKV-Spitzenverband. https://www.gkv-spitzenverband.de/gkv-spitzenverband/presse/pressemitteilungen_und_statements/pressemitteilung_1493632.jsp (letzte Aktualisierung am 31.08.2022, Zugriff am 15.01.2024).

Gottlieb, S (2019). Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D. and Peter Marks, M.D., Ph.D., Director of the Center for Biologics Evaluation and Research on new policies to advance development of safe and effective cell and gene therapies. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-and-peter-marks-md-phd-director-center-biologics> (letzte Aktualisierung am 15.01.2019, Zugriff am 13.10.2023).

Herper, M (2012). The Truly Staggering Cost Of Inventing New Drugs. Forbes. <https://www.forbes.com/sites/matthewherper/2012/02/10/the-truly-staggering-cost-of-inventing-new-drugs/> (letzte Aktualisierung am 10.02.2012, Zugriff am 15.01.2024).

Homology Medicines. Pipeline. OUR THERAPEUTIC FOCUS. HomologyMedicines, Inc. <https://www.homologymedicines.com/pipeline/> (Zugriff im August.2023).

Hübner, B (2018). Behandlung von Hämophilien. Neue Therapieoptionen. Arzneimitteltherapie 36: 119-24.

Hüttemann, D (2024). Erste CRISPR/Cas9-Gentherapie in der EU zugelassen. Pharmazeutische Zeitung. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/erste-crisprcas9-gentherapie-in-der-eu-zugelassen-145462/> (letzte Aktualisierung am 13.02.2024, Zugriff am 14.02.2024).

Hüttemann, D (2023). Gentherapien. Gekommen, um zu bleiben. Pharmazeutische Zeitung. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/gekommen-um-zu-bleiben-138981/> (letzte Aktualisierung am 19.03.2023, Zugriff am 18.09.2023).

Jung, B (2019). Gentherapie für 2,1 Millionen Dollar: Teuerstes Arzneimittel zugelassen. DAZ.online. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/05/27/gentherapie-fuer-2-1-millionen-dollar-teuerstes-arzneimittel-in-den-usa-zugelassen> (letzte Aktualisierung am 27.5.2019).

Kirschner, J; Cathomen, T (2020). Gentherapien bei monogenen Erbkrankheiten. Dtsch Arztebl International 117(51-52): 878-885.

Kleitghe, P; Mitchell, D; Kesselheim, AS; Najafzadeh, M; Sarpawatari, A (2018). Drugs Don't Work If People Can't Afford Them: The High Price Of Tisagenlecleucel. Health Affairs. <https://www.healthaffairs.org/content/forefront/drugs-don-t-work-if-people-can-t-afford-them-high-price-tisagenlecleucel> (letzte Aktualisierung am 08.02.2018, Zugriff am 15.01.2024).

Krystal Biotech (2023a). Krystal Biotech Receives FDA Approval for the First-Ever Redosable Gene Therapy, VYJU-VEK™ (beremagene geperpavec-svdt) for the Treatment of Dystrophic Epidermolysis Bullosa. <https://ir.krystalbio.com/news-releases/news-release-details/krystal-biotech-receives-fda-approval-first-ever-redosable-gene> (letzte Aktualisierung am 19.05.2023, Zugriff im August.2023).

Krystal Biotech (2023b). Krystal Biotech Announces First Patient Dosed in Phase 1 Clinical Trial of KB407 for the Treatment of Cystic Fibrosis. Krystal Biotech, Inc. <https://ir.krystalbio.com/news-releases/news-release-details/krystal-biotech-announces-first-patient-dosed-phase-1-clinical> (letzte Aktualisierung am 03.07.2023, Zugriff im August.2023).

Krystal Biotech (2021). Krystal Biotech Provides Update on the Clinical Trial Evaluating Topical KB105 for the Treatment of TGM-1 Associated Ichthyosis. <https://ir.krystalbio.com/news-releases/news-release-details/krystal-biotech-provides-update-clinical-trial-evaluating> (letzte Aktualisierung am 01.07.2021, Zugriff im August.2023).

Leitlinienprogramm Onkologie (2022). Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Langversion 1.0 – Oktober 2022 AWMF-Registernummer: 018/0380L. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG), Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

Maguire, AM; Russell, S; Chung, DC; Yu, Z-F; Tillman, A; Drack, AV; Simonelli, F; Leroy, BP; Reape, KZ; High, KA; Bennett, J (2021). Durability of Voretigene Neparvovec for Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease: Phase 3 Results at 3 and 4 Years. Ophthalmology 128(10): 1460-1468.

Mahlangu, J; Kaczmarek, R; von Drygalski, A; Shapiro, S; Chou, S-C; Ozelo, MC; Kenet, G; Peyvandi, F; Wang, M; Madan, B; Key, NS; Laffan, M; Dunn, AL; Mason, J; Quon, DV; Symington, E; Leavitt, AD; Oldenburg, J; Chambost, H; Reding, MT; Jayaram, K; Yu, H; Mahajan, R; Chavele, K-M; Reddy, DB; Henshaw, J; Robinson, TM; Wong, WY; Pipe, SW (2023). Two-Year Outcomes of Valoctocogene Roxaparvovec Therapy for Hemophilia A. N Engl J Med 388(8): 694-705.

MeiraGTx. Research & Development. Our Pipeline. <https://meiragtx.com/research-development/pipeline/> (Zugriff im August.2023).

Mendell, JR; Al-Zaidy, SA; Lehman, KJ; McColly, M; Lowes, LP; Alfano, LN; Reash, NF; Iammarino, MA; Church, KR; Kleyn, A; Meriggioli, MN; Shell, R (2021). Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Aporvovec in Spinal Muscular Atrophy. JAMA Neurol 78(7): 1-8.

Michaeli, DT; Yagmur, HB; Achmadeev, T; Michaeli, T (2022). Valuation and Returns of Drug Development Companies: Lessons for Bioentrepreneurs and Investors. Ther Innov Regul Sci 56(2): 313-322.

Nanoscope Therapeutics. Our Pipeline. <https://nanoscope-therapeutics.com/pipeline/> (Zugriff im August.2023).

Neubauer, A (2019). CAR-T-Zell-Therapie. Aus Expertensicht. Arzneimitteltherapie 37: 69-72.

NICE (2023). Final draft guidance — Eladocogene exuparvovec for treating aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. National Institute for Health and Care Excellence.

NICE (2019). Final evaluation document — Voretigene neparvovec for treating inherited retinal dystrophies caused by RPE65 gene mutations. National Institute for Health and Care Excellence.

Novartis (2018). Novartis schliesst Vereinbarung zum Erwerb von AveXis Inc. für USD 8,7 Mrd ab, um Therapie der SMA zu transformieren und Position als führendes Gentherapie- und Neuroscience-Unternehmen auszubauen. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-schliesst-vereinbarung-zum-erwerb-von-avexis-inc-fur-usd-87-mrd-ab-um-therapie-der-sma-zu-transformieren-und-position-als-fuehrendes-gentherapie-und-neuroscience-unternehmen-auszubauen> (letzte Aktualisierung am 09.04.2018, Zugriff am 15.01.2024).

Nuyken, AW; Ort, K (2021). Die größten Pharmafirmen weltweit - Analyse der wichtigsten Finanzkennzahlen der Geschäftsjahre 2018, 2019 und 2020. Eschborn: Ernst & Young GmbH Wirtschaftsprüfungsgesellschaft.

Orphanet (2023a). Lipoprotein-Lipase-Mangel, familiärer. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=21336&MISSING%20CONTENT=Lipoprotein-Lipase-Mangel--familiärer&search=Disease_Search_Simple&title=Lipoprotein-Lipase-Mangel,%20familiärer (letzte Aktualisierung am 01.10.2023, Zugriff am 02.10.2023).

Orphanet (2023b). Immundefekt, kombinierter schwerer, durch Adenosin-Desaminase-Mangel. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=8023&MISSING%20CONTENT=Immundefekt--kombinierter-schwerer--durch-Adenosin-Desaminase-Mangel&search=Disease_Search_Simple&title=Immundefekt,%20kombinierter%20schwerer,%20durch%20Adenosin-Desaminase-Mangel (letzte Aktualisierung am 01.10.2023, Zugriff am 02.10.2023).

Orphanet (2023c). Leukodystrophie, metachromatische. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=112&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=mld&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheit\(n\)/Krankheitsgruppe=Leukodystrophie--metachromatische&title=Leukodystrophie,%20metachromatische&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=112&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=mld&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheit(n)/Krankheitsgruppe=Leukodystrophie--metachromatische&title=Leukodystrophie,%20metachromatische&search=Disease_Search_Simple) (letzte Aktualisierung am 01.10.2023, Zugriff am 02.10.2023).

PEI (2023). Gentherapeutika. Paul-Ehrlich-Institut. <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/atmp/gentherapeutika/gentherapeutika-node.html> (letzte Aktualisierung am 25.09.2023, Zugriff am 13.10.2023).

PEI (2022). ATMP. Paul Ehrlich Institut. <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/atmp/atmp-node.html> (letzte Aktualisierung am 19.09.2022, Zugriff am 22.09.2023).

Pfizer (2022). Pfizer and Sangamo Therapeutics Announce Phase 3 Trial of Investigational Gene Therapy for Hemophilia A Has Re-Opened Recruitment. <https://www.pfizer.com/news/announcements/pfizer-and-sangamo-therapeutics-announce-phase-3-trial-investigational-gene> (letzte Aktualisierung am 22.09.2022, Zugriff im August.2023).

Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 258. Auflage (1998). Berlin: Walter de Gruyter & Co.

Public Eye (2022). Properly unhealthy: Big Pharma rakes in 40–90% profit margins on cancer medicines. Zürich: Public Eye.

REGENXBIO. Therapeutic Pipeline. <https://www.regenxbio.com/therapeutic-programs/> (Zugriff im August.2023).

Rennane, S; Baker, L; Mulcahy, A (2021). Estimating the Cost of Industry Investment in Drug Research and Development: A Review of Methods and Results. *Inquiry* 58: 1-11.

Rocket Pharmaceuticals (2021). Rocket Pharmaceuticals Presents Clinical Data from RP-A501 Trial in Danon Disease at the Heart Failure Society of America (HFSA) Annual Scientific Meeting 2021. <https://rocketpharmaceuticals.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/rocket-pharmaceuticals-presents-clinical-data-rp-a501-trial> (letzte Aktualisierung am 14.09.2021, Zugriff im August.2023).

Rote-Hand-Brief (2021). Strimvelis® (autologe CD34+-angereicherte Zellfraktion, die CD34+-Zellen enthält, die mit einem retroviralen Vektor transduziert wurden, der für die humane Adenosin-Desaminase [ADA]-cDNA-Sequenz codiert): erster Fall von lymphatischer T-Zell-Leukämie nach Insertionsonkogenese.

Sabatini, MT; Chalmers, M (2023). The Cost of Biotech Innovation: Exploring Research and Development Costs of Cell and Gene Therapies. *Pharmaceutical Medicine* 37(5): 365-375.

Sangamo Therapeutics. Fabry Disease. Isaralgagene civa-parvovec (formerly known as ST-920). <https://www.sangamo.com/programs/clinical-trials/fabry-disease/> (Zugriff im August.2023).

Sarepta Therapeutics. Our Pipeline. Building an industry-leading genetic medicine pipeline. <https://www.sarepta.com/products-pipeline/pipeline> (Zugriff im August.2023).

Schlender, M; Hernandez-Villafuerte, K; Cheng, CY; Mestre-Ferrandiz, J; Baumann, M (2021). How Much Does It Cost to Research and Develop a New Drug? A Systematic Review and Assessment. *Pharmacoeconomics* 39: 1243-1269.

Schlender, M; Jäcker, A; Völkl, M (2012). Arzneimittelpreise - Preisbildung in einem besonderen Markt. *Deutsches Ärzteblatt* 109(11): A 524-528.

Shah, J; Kim, H; Sivamurthy, K; Monahan, PE; Fries, M (2023). Comprehensive analysis and prediction of long-term durability of factor IX activity following etranacogene dezaparovovec gene therapy in the treatment of hemophilia B. *Curr Med Res Opin* 39(2): 227-237.

Simoens, S; Huys, I (2021). R&D Costs of New Medicines: A Landscape Analysis. *Front Med (Lausanne)* 8: 760762.

Solid Biosciences (2022). Solid Biosciences Reports Fourth Quarter and Full-Year 2021 Financial Results and 2-Year Efficacy and Safety Data from the Ongoing Phase I/II IGNITE DMD Clinical Trial of SGT-001. <https://www.solidbio.com/about/media/press-releases/solid-biosciences-reports-fourth-quarter-and-full-year-2021-financial-results-and-2-year-efficacy-and-safety-data-from-the-ongoing-phase-i-ii-ignite-dmd-clinical-trial-of-sgt-001> (letzte Aktualisierung am 14.03.2022, Zugriff im August.2023).

Spark Therapeutics. Our Scientific Platform and Programs. <https://sparktx.com/scientific-platform-programs/> (Zugriff im August.2023).

SwanBio Therapeutics. Our Approach to Gene Therapy. <https://www.swanbiotx.com/our-approach.html> (Zugriff im August.2023).

Tai, C-H; Lee, N-C; Chien, Y-H; Byrne, BJ; Muramatsu, S-I; Tseng, S-H; Hwu, W-L (2022). Long-term efficacy and safety of eladocogene exuparvovec in patients with AADC deficiency. *Mol Ther* 30(2): 509-518.

TK; aQua-Institut GmbH (2023). Arzneimittel-Fokus; Pillen, Preise und Patente. Hamburg: Techniker Krankenkasse, aQua-Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH.

ultragenyx. Our pipeline. <https://www.ultragenyx.com/our-research/pipeline/> (Zugriff im August.2023).

uniQure. Pipeline. A focused pipeline of innovative gene therapies. <https://www.uniquire.com/programs-pipeline/pipeline> (Zugriff im August.2023).

VerveTherapeutics.OurPipeline.<https://www.vervetx.com/our-programs/our-pipeline#bookmark> (Zugriff im August. 2023).

vfa (2023). Orphan-Arzneimittel nach Indikationen. Gemäß der Verordnung (EG) 141/2000 zu Arzneimitteln gegen seltene Krankheiten zugelassene Präparate. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/orphan-drugs-list> (letzte Aktualisierung am 27.09.2023, Zugriff am 06.10.2023).

vfa. Perspektive 2023- Medikamente, die an Genen ansetzen. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/perspektive-2023/gentherapien> (Zugriff am 28.09.2023).

WEF (2022). Accelerating Global Access to Gene Therapies: Case Studies from Low- and Middle-Income Countries. Cologne/Geneva: World Economic Forum.

Winckler, T (2022). Somatischer Gentransfer als kausales Therapieprinzip. *Pharmakon* 10(5): 344-51.

Wouters, OJ; McKee, M; Luyten, J (2020). Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018. *JAMA* 323(9): 844-853.

3

Arzneimittel-Preisgestaltung im internationalen Vergleich

Was wir voneinander lernen können

3.1 (Un)begrenzte Möglichkeiten: Ein Vergleich zwischen Deutschland und den Vereinigten Staaten

3.1.1 Eine Selbstverständlichkeit – wie lange noch?

Bei einer entsprechenden Erkrankung oder Verletzung begibt man sich in Deutschland in der Regel in ärztliche Behandlung. Die Kosten dafür tragen üblicherweise die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) bzw. private Krankenversicherungen. Sofern für die Behandlung unabdingbar, geht man mit einer ärztlichen Verord-

nung, einem Rezept, in die Apotheke und erhält gegen eine vergleichsweise geringe Selbstbeteiligung von maximal 10 Euro pro Medikament das erforderliche Arzneimittel – unabhängig von dessen Gesamtkosten. Die übrigen Kosten für das Arzneimittel, also den Differenzbetrag zwischen Bruttokosten und Selbstbeteiligung, trägt üblicherweise die GKV. Bei privater Krankenversicherung gehen Versicherte in der Apotheke zumeist in Vorleistung und erhalten die Kosten nachträglich zurückerstattet. Für uns in Deutschland ist dieses Szenario eine Selbstverständlichkeit. Wir sind im Sinne einer Solidargemeinschaft eine nahezu umfassende Rundumversorgung gewohnt.

Sachleistungsprinzip:

In der GKV gilt das „Sachleistungsprinzip“. Dies bedeutet, dass die Versicherten ihre medizinische Versorgung grundsätzlich bargeldlos erhalten.

Allerdings steigen die Kosten im Gesundheitssektor von Jahr zu Jahr und es steht gerade angesichts neuer, hochpreisiger Behandlungsmöglichkeiten (wie z. B. der Gentherapie) zu befürchten, dass bestimmte Segmente des Arzneimittelmarktes künftig besonders kostentreibend sein werden (TK et al. 2023). Vor diesem Hintergrund gilt es in Hinblick auf unser Gesundheitssystem zu hinterfragen, was in der Zukunft von der Solidargemeinschaft noch geleistet werden kann und soll. Es stellt sich die Frage, wie auch weiterhin eine gute Versorgung mit Arzneimitteln möglich und vor allem finanzierbar bleibt. Gerade der nachfolgend skizzierte Vergleich zwischen Deutschland und den USA kann für uns vor dem Hintergrund der künftigen Preisgestaltung von neuentwickelten Arzneimitteln von Interesse sein. Was können und sollten wir unternehmen, damit die Kosten für neue Arzneimittel nicht explodieren und die Behandlungskosten das System der Solidargemeinschaft nicht sprengen?

Die USA gelten in vielen Bereichen als das Land der unbegrenzten Möglichkeiten. Gerade auch im Pharmasektor spielt das Land im weltweiten Vergleich eine bedeutende Rolle. Allein im Pharmabereich gaben im Jahr 2018 in den USA die Pharmaindustrie (Business Enterprise Expenditure) und der Staat (Government Budgets) zusammen 119 Milliarden US-Dollar (USD) (0,57 Prozent des Bruttoinlandsproduktes) für Forschung und

GKV:

Die GKV ist prinzipiell für jeden verpflichtend und schließt auch Ehepartner (ohne eigenes Einkommen) und Kinder ein – nur Personen, deren Einkommen oberhalb eines festgesetzten Grenzbetrags liegt, der sogenannten Beitragsbemessungsgrenze, sowie Beamte und Selbstständige sind von der GKV befreit. Sie können jedoch freiwillig der GKV beitreten oder eine private Krankenversicherung abschließen.

Entwicklung aus. In Europa waren es laut Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) hingegen nur knapp 40 Milliarden USD (0,17 Prozent des Bruttoinlandsproduktes) (OECD 2021). So erstaunt es nicht, dass die USA weltweit führend sind, was die Einführung neuer pharmazeutischer und biotechnologischer Produkte angeht. Aber alles hat eben seinen Preis: Gerade für Neuentwicklungen werden in den USA zum Teil gigantische Preise aufgerufen – aber auch hier findet allmählich ein Umdenken statt (Berkemeier et al. 2019). Nachfolgend wird versucht, wesentliche Eckpunkte des deutschen und des US-amerikanischen Gesundheitssystems zu skizzieren und herauszuarbeiten, was beide voneinander lernen können und durch welche Maßnahmen die Versorgung mit Arzneimitteln auch künftig bezahlbar bleiben könnte.

3.1.2 Wie alles begann...

In Deutschland wurde das System der GKV bereits 1883 eingeführt und ist damit weltweit das älteste seiner Art (Busse et al. 2017). Im Jahr 2019 waren etwa 89 Prozent der deutschen Bevölkerung über die GKV und etwa 11 Prozent privat krankenversichert. Der Anteil der Bevölkerung ohne Versicherungsschutz liegt in Deutschland nur bei etwa 0,1 Prozent (OECD et al. 2021).

G-BA:

Beim G-BA handelt es sich um das oberste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung bestehend aus Vertretern von GKV, Ärzte- und Zahnärzteschaft sowie Krankenhäusern (www.g-ba.de).

Das deutsche Sozialversicherungssystem bietet den Versicherten einen nahezu umfassenden Krankenversicherungsschutz hinsichtlich der ambulanten und stationären Behandlung sowie der Versorgung mit Arznei-, Heil- und Hilfsmitteln. Dabei regeln Gesetze den rechtlichen Rahmen; der eigentliche Leistungskatalog der GKV in Form von untergesetzlichen Normen (Richtlinien) wird jedoch vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definiert. Die Gesundheitsversorgung soll ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein.

3.1.3 Der amerikanische (Alb-)Traum...

Im Gegensatz zu Deutschland und anderen europäischen Ländern standen die USA dem Ausbau des Sozialstaates und insbesondere der Einführung einer Krankenversicherungspflicht stets kritisch gegenüber. Anders als das deutsche ist das US-amerikanische Gesundheitssystem eine Mischung aus verschiedenen staatlichen und privaten Organisationen und Einrichtungen (The American Dream 2023). Die medizinische Versorgung in den USA ist daher – anders als in Deutschland – größtenteils marktwirtschaftlich ausgerichtet und agiert profitorientiert.

Wer in den USA eine gute Krankenversicherung besitzt, hat im Allgemeinen sofortigen und ungehinderten Zugang zu den neuesten medizinischen Entwicklungen. Das erscheint auf den ersten Blick sehr attraktiv, denn die USA gelten als weltweiter Spitzenreiter in Bezug auf die medizinische Grundlagenforschung und bei Innovationen (siehe oben). Gemessen am Bruttoinlandsprodukt waren die Gesundheitsausgaben 2019 in den Vereinigten Staaten mit 16,8 Prozent deutlich höher als in Deutschland (11,7 Prozent) oder als im Durchschnitt aller OECD-Länder (8,8 Prozent) (OECD 2021). Kaufkraft-bereinigt (Purchasing Power Parity, PPP) betragen im gleichen Jahr die Pro-Kopf-Ausgaben für den Gesundheitsbereich (Health Expenditure per Capita), unabhängig davon, ob gesetzlich versichert oder privat bezahlt, in den Vereinigten Staaten 10.948 USD, in Deutsch-

land 6.518 USD und im Durchschnitt aller OECD-Länder 4.087 USD (OECD 2021).

Im Gegensatz zu anderen reichen Industrienationen gibt es in den USA aber keinen allgemeinen, umfassenden Versicherungsschutz. So lag dort allein im Jahr 2018 der Anteil der unter 65-Jährigen, der nicht versichert war, trotz deutlicher Abnahme durch die Maßnahmen der Obama-Regierung (Obamacare, siehe unten) immer noch bei 11 Prozent; zum gleichen Zeitpunkt hatten 65,3 Prozent der unter 65-Jährigen eine private Krankenversicherung abgeschlossen (National Center for Health Statistics 2023). Über 65-Jährige sind in den USA üblicherweise über staatliche Programme wie Medicare abgesichert.

Allerdings gibt es in den USA in Bezug auf die privaten Krankenversicherungen keine vergleichbaren versicherungsrechtlichen Vorgaben wie in Deutschland. Im Zuge der als „Obamacare“ bekannten Gesundheitsreform wurde von der US-amerikanischen Regierung 2010 erstmals ein Internetportal (<https://www.healthcare.gov/>) eingerichtet, um eine Orientierungshilfe bei der Suche nach einer geeigneten privaten Krankenversicherung zu bieten. Denn häufig wird von der privaten Versicherung ein hoher Eigenanteil verlangt oder bestimmte medizinische Leistungen sind nicht abgedeckt. Somit besteht in den USA trotz vorhandener privater Krankenversicherung kein uneingeschränkter Zugang zu Gesundheitsleistungen (Heartbeat 2023). In keinem

Säulen der US-amerikanischen Krankenversicherung

Das Gesundheitssystem in den USA finanziert sich im Wesentlichen aus drei Quellen:

1. **Staatliche Krankenversicherung**: Dazu zählen Medicare (vor allem für Ältere und Menschen mit Behinderung), Medicaid (insbesondere für Personen mit geringem Einkommen und Kinder) und Tricare (Gesundheitsfürsorgeprogramm des US-Verteidigungsministeriums für aktive und ehemalige Mitglieder des US-amerikanischen Militärs und deren Familienmitglieder).
2. **Krankenversicherung durch den Arbeitgeber**: Sie sind eine freiwillige Leistung (Benefit) des Arbeitgebers und daher oftmals an den jeweiligen Arbeitsplatz gebunden.
3. **Leistungen von Privat**: Wer nicht über seinen Arbeitgeber krankenversichert ist, muss anfallende Kosten selbst finanzieren bzw. eigenständig eine private Krankenversicherung abschließen.

anderen (reichen) Land der Welt führen hohe Behandlungskosten so häufig zur Zahlungsunfähigkeit der Patienten bzw. Patientinnen und damit in die Privatinsolvenz wie in den USA (Heartbeat 2023).

Vor allem die Tatsache, dass viele Amerikaner sich eine private Krankenversicherung nicht leisten konnten oder Versicherungen auf Grund von Vorerkrankungen keinen Vertragsabschluss zuließen, führte unter dem US-amerikanischen Präsident Obama zur Einführung des sogenannten Affordable Care Acts (besser bekannt als „Obamacare“). Dennoch haben sich einer Umfrage zufolge auch 2021 etwa 30 Prozent der erwachsenen US-Bürger trotz eines Gesundheitsproblems allein aufgrund der zu befürchtenden Kostenbelastung nicht medizinisch behandeln lassen (GALLUP 2021).

3.1.4 Hohe Kosten – niedriger Nutzen

Die USA gehören zu den reichsten Ländern der Welt, weswegen es nicht verwundert, dass dort sehr viel Geld für Gesundheit ausgegeben wird. Im weltweiten Vergleich sind die USA hinsichtlich der Gesamtausgaben gemessen am Bruttoinlandsprodukt absoluter Spitzenreiter und weisen die höchsten Pro-Kopf-Ausgaben für Gesundheit auf (OECD 2023). Aber obwohl die Vereinigten Staaten etwa doppelt so viel für die medizinische Versorgung wie andere Länder mit hohem Einkommen ausgeben und die Auslastungsraten (z. B. Krankenhausaufenthalte) in den USA weitgehend ähnlich wie in anderen Industrienationen sind (Papanicolas et al. 2018), sind dennoch der Zugang zu Kernleistungen des jeweiligen Gesundheitssystems, der Gesundheitsstatus und die durchschnittliche Lebenserwartung in den USA deutlich niedriger und die Säuglingssterblichkeit höher als in Deutschland oder auch als im Durchschnitt aller OECD-Länder (OECD 2021).

Kernpunkte von „Obamacare“

Die Kernpunkte dieser Reform waren folgende (Heartbeat 2023):

- Sicherstellung eines Basistarifs mit festgelegter Mindestleistung für alle durch die Krankenversicherer
- Qualifizierung von mehr Personen für das bereits genannte staatliche Programm Medicaid
- effizientere Gestaltung des staatlichen Programms Medicare
- Einführung einer Krankenversicherungspflicht

Wie passt das zusammen – einerseits hohe Gesundheitsausgaben und andererseits, bei Betrachtung wichtiger Morbiditäts- und Mortalitätskennzahlen, ein vergleichsweise niedriger gesundheitlicher Nutzen für die US-amerikanische Gesamtbevölkerung (Morgan 2022; OECD 2021)? Zwar gibt es in den Vereinigten Staaten eine besorgniserregende Entwicklung bestimmter Risikofaktoren in der breiten Bevölkerung, wie z. B. Fettleibigkeit und Diabetes mellitus Typ 2 (OECD 2021). Aber der Gesundheitszustand und das Alter der US-Bevölkerung allein sollten nicht zu einem dermaßen hohen Versorgungsbedarf führen und erklären bzw. rechtfertigen die im Vergleich zu anderen Ländern immense Kostensteigerung im Gesundheitswesen nicht (Morgan 2022; Berkemeier et al. 2019).

Ein auffälliger Unterschied zu anderen G7-Ländern wie Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada und Großbritannien ist der hohe Anteil der Gesundheitsausgaben, der in den USA auf die Verwaltung des Gesundheitssystems entfällt, was von Experten zum Teil auf die komplexe Finanzierungs- und Organisationsstruktur der Versorgung zurückgeführt wird (Morgan 2022; Papanicolas et al. 2018). Neben dem Krankenhaussektor gilt aber vor allem der Arzneimittelbereich als ein wichtiger Kostentreiber und ist seit Jahren Gegenstand großer Besorgnis für Patienten und Patientinnen, Verordnende, Krankenversicherungen und Gesundheitspolitik (Morgan 2022; Kessel-

heim et al. 2016). Die Gesamtausgaben für die Gesundheitsversorgung (Total National Health Expenditure) lagen im Jahr 2019 in den USA bei 3,4 Billionen USD; davon entfielen 37,2 Prozent auf den Krankenhausbereich (Hospital Care) und allein 11,5 Prozent wurden für ärztlicherseits verordnete Arzneimittel (Prescription Drugs) ausgegeben (CDC 2023).

Betrachtet man die Ausgaben für Arzneimittel (Selbstmedikation und ärztliche Verordnungen zusammen) aus dem ambulanten Bereich, so zeigen sich deutliche Unterschiede bei den verschiedenen Industrienationen: In den USA lagen die Pro-Kopf-Ausgaben (Kaufkraft-bereinigt) im Jahr 2019 bei 1.376 USD, in Deutschland bei 935 USD und im Durchschnitt aller OECD-Länder bei 571 USD. In Deutschland wurden 82 Prozent dieser Ausgaben über die gesetzliche Krankenversicherung (Government/Compulsory Schemes) und etwa 18 Prozent „aus eigener Tasche“ (Out of Pocket) entrichtet, in den USA liegen die korrespondierenden Werte bei 70 Prozent (Government/Compulsory Schemes) bzw. 30 Prozent (Out of Pocket) (OECD 2021).

Hinsichtlich der Arzneimittelausgaben fällt zudem auf, dass die Preise für verschreibungspflichtige Medikamente in den USA im Jahr 2018 etwa 256 Prozent über denen vergleichbarer Arzneimittel in anderen OECD-Ländern lagen (Mulcahy et al. 2021). Betrachtet man einzelne Segmente des Arzneimittelmarktes differen-

Vergleich der privaten Arzneimittelausgaben sowie der Arzneimittelausgaben über die gesetzliche Krankenversicherung im Jahr 2019 – USA vs. Deutschland

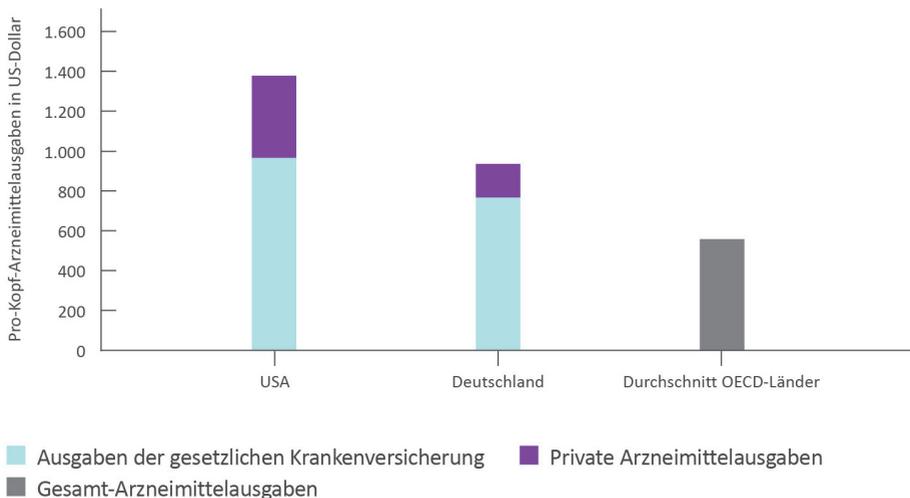


Abbildung 3

Quelle: TK nach (OECD 2021)

zierter, so liegen die Arzneimittelpreise in den USA im patentgeschützten Markt sogar 344 Prozent über denen anderer OECD-Länder und im nicht-patentgeschützten Markt, wo ein entsprechender Wettbewerb durch Generika herrscht, deutlich unter (84 Prozent) denen anderer OECD-Länder (Mulcahy et al. 2021).

3.1.5 Preisbildung bei neuen Arzneimitteln

Es stellt sich die Frage, wie die Preisbildung bei neuen Arzneimitteln funktioniert. Während früher auch in Deutschland die Preise für neue Arzneimittel

allein durch den pharmazeutischen Unternehmer festgelegt und durch die Marktsituation bestimmt wurden, hat der G-BA seit 2011 zur Eindämmung der Arzneimittelausgaben in Deutschland mit Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) die gesetzliche Aufgabe, für erstattungsfähige Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen oder Wirkstoffkombinationen sofort nach Markteintritt eine frühe Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) durchzuführen. Erhalten diese Arzneimittel ein neues Anwendungsgebiet (Indikation) wird ebenfalls eine frühe

Nutzenbewertung erforderlich. Zur Bewertung des therapeutischen Zusatznutzens werden Aspekte wie Verlängerung des Überlebens, Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zur bisherigen zweckmäßigen Vergleichstherapie einbezogen. Näheres zur frühen Nutzenbewertung ist auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de) sowie an anderer Stelle (TK et al. 2023) zu finden.

Seit Inkrafttreten des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes im Jahr 2022 muss der therapeutische Zusatznutzen sogar beträchtlich oder erheblich sein, damit sich der resultierende Erstattungsbetrag aus den Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie und einem zwischen pharmazeutischem Unternehmer und Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenkassen (GKV-SV) zu verhandelndem Zuschlag zusammensetzt (Bundestag 2022). Bei nicht belegtem, nicht vorhandenem, nicht quantifizierbarem oder geringem therapeutischem Zusatznutzen orientiert sich der Erstattungsbetrag im Bereich der GKV an der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder gegebenenfalls an der betreffenden Festbetragsgruppe des Wirkstoffs, sofern vorhanden. Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie dürfen durch das neue Arzneimittel nicht überschritten werden. Je nach Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens müssen sie zum Teil sogar mehr als 10

Prozent unter den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen (Bundestag 2022). In Ermangelung einer Einigung legt eine Schiedsstelle den Arzneimittelpreis fest. Die Hersteller haben die Preisauflösung zu akzeptieren oder können aus dem Markt ausscheiden (Rodwin et al. 2022).

In den USA gibt es kein mit Deutschland vergleichbares Vorgehen zur Preisregulierung. Die dortige Arzneimittelaufsichtsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) ist ausschließlich für die Überprüfung, Zulassung und Einhaltung der Vorschriften aller im Land vermarkteten Arzneimittel nach der Zulassung verantwortlich. Eine dem G-BA entsprechende Institution zur Zusatznutzenbewertung sowie ein GKV-Spitzenverband, welcher mit der Industrie in sich anschließende Preisverhandlungen geht, fehlen hingegen (siehe unten).

Auch wenn inzwischen dank „Obamacare“ Krankenversicherungen die Kosten für verschreibungspflichtige Medikamente tragen müssen, führen oftmals Kostenbeteiligungsmodelle dazu, dass US-Bürger einen nicht unbeträchtlichen Anteil selbst bezahlen müssen (z. B. bei Versicherungsplänen mit Selbstbeteiligung, bei denen der Patient die ersten Tausend USD oder mehr selbst finanzieren muss). Der Zugang zu Arzneimitteln gilt in den USA nicht als unlimitiert (OECD 2021; Kesselheim et al. 2016).

3.1.6 Warum sind die Preise für neue Arzneimittel in den USA so hoch?

Die Pharmaindustrie argumentiert mit den gigantischen Entwicklungskosten. Nur der Schutz des geistigen Eigentums und die Aussicht auf Profit würden einen Anreiz für weitere Innovationen geben und zudem das hohe Risikoniveau der Branche ausgleichen. Aber gerade hinsichtlich der tatsächlichen Kosten von Forschung und Entwicklung für neue Medikamente besteht wenig Konsens und die Gewinnmargen gelten im Vergleich zu anderen Branchen als überproportional (Kesselheim et al. 2016). Ein Übersichtsartikel findet eine beträchtliche Spanne hinsichtlich der Kosten von Forschung und Entwicklung pro Medikament, nämlich von 113 Millionen USD bis zu etwas mehr als 6 Milliarden USD im Jahr 2018 (Rennane et al. 2021). Zudem wird von Kritikern argumentiert, dass Innovationen oftmals in öffentlich geförderten Institutionen (Universitäten, Forschungseinrichtungen, Biotech-Start-Ups) ihren Ursprung haben und nicht ausschließlich in der Industrie (Kesselheim et al. 2016). Als wichtigster Grund für die hohen Preise für neue Arzneimittel gilt jedoch die Tatsache, dass die USA den Arzneimittelherstellern erlauben, deren Preise frei festzulegen; jedes Medikament, das sich als sicher erwiesen hat und von der FDA zugelassen ist, kann bisher zu einem unregulierten Preis auf den amerikanischen Markt gebracht werden und – anders als in Deutschland – ohne jegliche Bewer-

tung des therapeutischen Nutzens (Rand et al. 2021). Das führt unter Umständen zu gigantischen Preisen für Arzneimittel mit Marktexklusivität, hohen Zuzahlungen für Patienten und Patientinnen (je nach Krankenversicherungsstatus) und dazu, dass sich Menschen Medikamente nicht leisten können oder finanziell ruiniert werden (Kliff 2018).

Zwischen dem Preis in Apotheken (Bruttopreis, Listenpreis) und dem Nettopreis, den Versicherungen in den USA für ein neues Arzneimittel zahlen, kann aufgrund hoher (vertraulicher) Rabatte (Kakani et al. 2022; Rodwin et al. 2022), die der Hersteller nach entsprechender Verhandlung einer Krankenversicherung gewährt, eine erhebliche Diskrepanz bestehen. So stiegen in den USA die Listenpreise von 2009 bis 2019 um etwa 10,9 Prozent, während die Nettopreisentwicklung im gleichen Zeitraum bei 3,3 Prozent lag (Kakani et al. 2022).

Die Rabattverhandlungen werden in den USA für jede Krankenversicherung individuell von (hochdotierten) Mittelsmännern, sogenannten Pharmacy Benefit Managern (PBM), geführt. Gewährte hohe Rabatte führen in der Regel bei der entsprechenden Krankenversicherung zu einer präferierenden Einstufung, was zur Folge hat, dass die Patienten und Patientinnen einen geringeren Kostenanteil selbst finanzieren müssen (Rodwin et al. 2022). Während die PBM-Branche die Meinung vertritt, dass ihre Verhandlung

gen Arzneimittel in den USA preiswerter machen, argumentieren Pharmafirmen, sie seien gezwungen, in den USA hohe (Brutto-)Listenpreise festzusetzen, um Krankenversicherungen (mit entsprechender Verhandlungsmacht) lukrative Rabatte gewähren zu können. Aus dieser Ping-Pong-ähnlichen Situation resultiert, dass in den USA Unversicherte oder Unterversicherte besonders viel für Arzneimittel mit Marktexklusivität bezahlen müssen (Rodwin et al. 2022).

Ein wichtiger Schutz vor erhöhten Preisen aufgrund einer Marktexklusivität während der Patentlaufzeit kann die Verhandlungsmacht des Kostenträgers sein (Kesselheim et al. 2016). Aber in den Vereinigten Staaten gibt es kein Gremium, das zentral über Arzneimittelpreise verhandelt – und auch kein Instrument wie in Deutschland und anderen Industrienationen, welches eine Bewertung des therapeutischen Nutzens bei der Preisfindung einschließt (Robinson 2020; Kliff 2018).

Während viele andere Länder bereits vor Jahren beschlossen haben, die Preise für Arzneimittel zu regulieren, um sicherzustellen, dass die medizinische Behandlung für alle Menschen unabhängig von ihrem Einkommen erschwinglich bleibt, gibt es dieses Vorgehen in den USA bisher nicht. Bislang wurde Medicare, der sehr großen staatlichen Krankenversicherung für über 65-Jährige, sogar per Bundesgesetz verboten, Arzneimittel-

preise auszuhandeln oder Entscheidungen darüber zu treffen, welche Medikamente abgedeckt sind. Medicare muss Arzneimittel bezahlen, solange sie (von der FDA) als sicher bewertet werden, zugelassen sind, und Rabatte gewähren (Kliff 2018; Kesselheim et al. 2016).

Werbung für verschreibungspflichtige Arzneimittel:

Anders als in Deutschland ist in den USA eine Direktwerbung für verschreibungspflichtige Arzneimittel über Fernsehen und andere Medien nicht verboten.

Einer Untersuchung des Staatlichen Büros für Rechenschaftspflicht (Government Accountability Office, GAO) im Auftrag des Justizausschusses des US-Senats zufolge gaben Arzneimittelhersteller in den Jahren 2016 bis 2018 für 553 Arzneimittel etwa 17,8 Milliarden USD für die Verbraucher-Direktwerbung (Direct-To-Consumer Advertising, DTCA) aus – also pro Jahr etwa 6 Milliarden USD (Government Accountability Office 2021). Fast die Hälfte dieser Ausgaben entfiel auf drei therapeutische Kategorien zur Behandlung chronischer Erkrankungen wie Arthritis, Diabetes mellitus und Depression. Das GAO stellte auch fest, dass fast alle DTCA-Ausgaben neue Arzneimittel (mit Marktexklusivität) betrafen, wobei sich etwa zwei Drittel der Ausgaben al-

lein auf 39 sog. Blockbuster („Kassenschlager“) konzentrierten (Government Accountability Office 2021). Aufgrund solcher massiven Werbemaßnahmen seitens der Industrie wundert es auch nicht, dass 58 Prozent (324 Milliarden USD) der Arzneimittelausgaben von Medicare allein auf intensiv beworbene Produkte entfallen (Government Accountability Office 2021).

In den USA werden für verschreibungspflichtige Arzneimittel deutlich höhere Nettopreise gezahlt als in Deutschland (Berkemeier et al. 2019). Einige vertreten die Ansicht, dass die Vereinigten Staaten den Rest der weltweiten Arzneimittelforschung subventionieren, indem sie sehr hohe Arzneimittelpreise zahlen (Kliff 2018). Es wird argumentiert, dass bei Einführung von Preisregulierungen weniger Geld für die pharmazeutische Forschung zur Verfügung stehen würde und infolge dessen weniger Fortschritte bei der Entwicklung neuer Medikamente erzielt würden – nicht nur für US-Bürger, sondern weltweit (Kliff 2018).

Das Gesundheitssystem in den USA und insbesondere auch die Kostenentwicklung für neue Arzneimittel gelten seit langem als wichtiges politisches Thema und sind seit Jahren Gegenstand verschiedener Reformversuche (Ellyson et al. 2021). Im Jahr 2022 verabschiedete das US-Repräsentantenhaus zur Senkung der Inflation ein Gesetz (Inflation Reduction Act, IRA), das auch Regelungen zur

Preisreform für verschreibungspflichtige Medikamente enthält, die stufenweise bis zum Jahr 2029 umgesetzt werden sollen (Covington & Burling LLP 2022). Es wird davon ausgegangen, dass diese Bestimmungen in den nächsten Jahren zu erheblichen Änderungen bei der Preisierung von Arzneimitteln für Medicare (Anmerkung der Verfasserin: nicht für andere Krankenversicherungen!) führen werden. Zudem umfasst das Gesetz neben den Preisverhandlungen (Drug Price Negotiation) das Gewähren von Inflationsausgleichsrabatten für verschreibungspflichtige Medikamente (Prescription Drug Inflation Rebates), die Festlegung maximaler Obergrenzen der Zuzahlung für Medicare-Versicherte (Improvements and Maximum Out-of-Pocket Cap for Medicare Beneficiaries) sowie weitere Vorgaben für die Umsetzung von Rabattregeln (Continued Delay of Implementation of Prescription Drug Rebate Rule) (Covington & Burling LLP 2022).

3.1.7 Teurer als Gold ...

In Deutschland stößt gerade bei besonders hochpreisigen Arzneimitteln (z. B. Gentherapeutika) mit geringer Indikationsbreite die beschriebene nutzenbasierte Preisbildung mit Orientierung an einer Vergleichstherapie immer mehr an ihre Grenzen und ist teilweise nur noch sehr eingeschränkt umsetzbar. Grund dafür sind fehlende Referenzarzneimittel bzw. nicht vorhandene zweckmäßige Vergleichstherapien oder aber auch

ebenfalls sehr hochpreisige Vergleichstherapien. Daher wird auch in Deutschland diskutiert, ob die derzeitigen Kriterien und Mechanismen ausreichen, um die Erstattung hochpreisiger Arzneimittel auch zukünftig in einem fairen Interessenausgleich sicherzustellen, oder ob es ergänzender Regulierungsansätze bedarf (Witte et al. 2021). Aus gesundheitsökonomischer Perspektive fehlt es im Rahmen der Bewertung neuer Arzneimittel und der damit verbundenen Preisfindung insbesondere an einer Berücksichtigung der ökonomischen Evidenz (Witte et al. 2021).

Ein medienwirksames Beispiel ist das hochpreisige Gentherapeutikum Zolgensma® mit dem Wirkstoff Onasemnogen-Aparovovec, welches von der Firma AveXis EU Limited, einer späteren Novartis-Tochter, entwickelt wurde. Zolgensma® ist bei Kleinkindern bis zu einem Alter von zwei Jahren zur Behandlung bestimmter Formen von spinaler Muskelatrophie (SMA) indiziert, einer seltenen Erbkrankheit mit einer Inzidenz von 1:10.000 Geburten. Das Präparat wurde zuerst 2019 in den USA von der FDA zugelassen und galt mehrere Jahre als teuerstes Arzneimittel der Welt. Die Einmalbehandlung verspricht eine normale Entwicklung der betroffenen Kinder und soll andere lebenslange Therapien überflüssig machen. Unbehandelt sterben viele betroffene Kinder bereits vor ihrem zweiten Geburtstag. Die Behandlung mit Zolgensma® kostet allerdings 2,1 Mil-

Anwendungsbezogene

Datenerhebung:

Die anwendungsbezogene Datenerhebung basiert auf dem 2019 erlassenen Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV).

Sie dient dazu, eine bessere und aussagekräftige klinische Datenbasis für die Bewertung des Zusatznutzens zu erhalten, ohne die Versorgung von GKV-Versicherten einzuschränken.

lionen USD, wobei Novartis in den USA spezielle Finanzierungsmöglichkeiten anbieten soll (Jung 2019). Im Jahr 2020 erfolgte auch für Europa die Zulassung von Zolgensma®. Mit Überschreitung der Umsatzschwelle von 50 Millionen Euro verlor Zolgensma® allerdings das in Deutschland geltende Privileg einer vereinfachten Nutzenbewertung für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen (sog. Orphan Drugs) und musste sich daher einer vollständigen frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V unterziehen. Als Ergebnis dieser Nutzenbewertung stellte der G-BA für Onasemnogen-Aparovovec „anhand der verfügbaren Daten für keine Patientengruppe einen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie“ fest (G-BA 2021).

Zolgensma® gilt aber auch in anderer Hinsicht als Besonderheit. Es war das erste Arzneimittel, für das der G-BA anwendungsbegleitend eine Datenerhe-

bung einforderte. Diese kann insbesondere bei Arzneimitteln mit bedingter Zulassung, mit Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen bzw. zur Behandlung seltener Erkrankungen eingefordert werden (www.g-ba.de).

3.1.8 Fazit und Ausblick

Hohe Arzneimittelpreise in den USA sind nicht allein durch immense Ausgaben für Forschung und Entwicklung zu rechtfertigen (Kesselheim et al. 2016). Bereits im Jahr 2016 wurden mit Blick auf andere Länder zur Eindämmung der Kostenexplosion für verschreibungspflichtige Arzneimittel von Wissenschaftlern für die Vereinigten Staaten verschiedene Kernforderungen formuliert (Kesselheim et al. 2016). Dazu zählten z. B. die Durchsetzung strengerer Anforderungen für die Vergabe und Ausweitung von Exklusivitätsrechten (zur Eindämmung der Marktexklusivität), die Stärkung des Wettbewerbs durch frühe Verfügbarkeit generischer Präparate, die Etablierung von Preisverhandlungen durch staatliche Kostenträger, die Kosten-Nutzen-Betrachtung im Vergleich zu therapeutischen Alternativen und die Aufklärung von Patienten und Patientinnen, verordnenden Ärzten und Ärztinnen, Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern über diese Entscheidungen (Kesselheim et al. 2016).

Auch andere Autorinnen und Autoren betonen, dass Versicherungskonzepte, die es versäumen, den Preiswettbewerb durch

Verhandlungen und nutzenbasierte Argumente zu fördern, zu Preissteigerungen beitragen (Ellyson et al. 2021). Um hochpreisige Arzneimittel finanzierbar zu machen und/oder mit der Unsicherheit über ihre Wirksamkeit besser umzugehen, haben verschiedene Staaten sogenannte Managed Entry Agreements (z. B. Pay for Performance) mit den pharmazeutischen Unternehmen abgeschlossen, die jedoch wegen der dabei vereinbarten Vertraulichkeit der Rabatte und der daraus resultierenden Intransparenz auch durchaus als problematisch angesehen werden (Vogler 2022).

Viele Industrienationen verwenden seit längerem Referenzpreise, um die Ausgaben für verschreibungspflichtige Medikamente national zu steuern. Im Gegensatz dazu erlaubten die USA den Herstellern bislang, die Arzneimittelpreise frei festzulegen – ohne jegliche nationale Besteuerung (Rand et al. 2021). Erst 2020 wurde eine Durchführungsverordnung zur Anwendung internationaler Referenzpreise für Medikamente erlassen, die durch Medicare bezahlt werden.

Bei der Festlegung von Referenzpreisen gelten allerdings mangelnde Preistransparenz, Verzögerungen bei der Zulassung auf verschiedenen Märkten, zeitliche Intervalle bei Preisanpassungen und Cross-Referencing (d. h. gegenseitige Beeinflussung des Preises durch regulative Anpassungen in verschiedenen Ländern) als zentrale Probleme, die es zu beach-

ten gilt, um eine Überschätzung des Referenzpreises bei der Festlegung zu vermeiden (Rand et al. 2021). Daher werden künftig auch in anderen Ländern Kollateraleffekte durch die Einführung von Referenzpreisen in den USA erwartet. So wird befürchtet, dass Referenzpreise Anreize für die Verzögerung der Markteinführung von Medikamenten in Ländern mit niedrigerem Preisniveau schaffen, um die Bezugnahme auf diese zu vermeiden. Stattdessen könnten bevorzugt Arzneimittel in Ländern mit höherem Preisniveau eingeführt werden, um auf diese zu verweisen (Rand et al. 2021). Vor diesem Hintergrund wird empfohlen, dass internationale Referenzpreise nicht als alleiniges Instrument eingesetzt werden sollten, sondern nur als Unterstützung anderer Kostendämpfungsmaßnahmen, wie z. B. von Volumenvereinbarungen und einer nutzenorientierten Preisgestaltung (Rand et al. 2021).

Welche Instrumente sich in den USA zur Festlegung angemessener Arzneimittelpreise etablieren werden, bleibt abzuwarten. Ebenso wie verschiedene Länder ihre bereits bestehenden Methoden zur Preisbildung als Reaktion auf sich stetig verändernde Anforderungen durch neuartige Arzneimittel weiterentwickeln

werden. Der Blick über den Atlantik sollte, unabhängig von der Blickrichtung, fortlaufend erfolgen, um für zukünftige Herausforderungen bei der Arzneimittelbepreisung voneinander lernen zu können.

Aber auch wenn einer neuartigen Therapie ein Zusatznutzen zuerkannt wird, ist angesichts der Kostenentwicklung zu überlegen, ob zukünftig neben Aspekten des therapeutischen Nutzens auch in gleicher Weise die Kosten bei der Festlegung des Erstattungsbetrags neuer Arzneimittel eine wichtige Rolle spielen sollten (Greiner et al. 2022; Witte et al. 2021). Die Einführung des ökonomischen Aspektes als zusätzliches Entscheidungskriterium bei der Preisfindung neuer Arzneimittel bietet die Chance, transparente und nachvollziehbare Antworten auf die Frage zu liefern, was eine gesundheitliche Verbesserung wert ist. Angesichts zunehmender Finanzierungsherausforderungen durch hochpreisige Behandlungskonzepte bei neuartigen Arzneimitteltherapien (Advanced Therapy Medical Products, ATMPs), die auf Genen, Geweben oder Zellen basieren (siehe Kapitel 2), wird dieser Aspekt weiter an Bedeutung gewinnen (Greiner et al. 2022).

3.2 Maßnahmen zur Arzneimittel-Preisregulierung in den USA

Durch die hohen Arzneimittelpreise in den USA fand bisher eine unterschwellige Triage nach Zahlkraft statt: Fast drei von zehn Amerikanerinnen und Amerikanern haben aus Kostengründen Schwierigkeiten, sich ihre Arzneimittel zu leisten (Montero et al. 2023). Hinzu kommt, dass die Gewinne der pharmazeutischen Industrie steigen, während sie mehr für Aktienrückkäufe und Dividenden ausgeben als für Forschung und Entwicklung (The White House 2023; U.S. House of Representatives 2021). Aus diesen Gründen teilte das Weiße Haus am 29. August 2023 mit, die Preise für verschreibungspflichtige Medikamente würden nun direkt ausgehandelt, um ein besseres Angebot für Seniorinnen und Senioren im Rahmen der staatlichen Krankenversicherung Medicare zu erhalten (The White House 2023). Die Bestimmung erfolgte

im Rahmen des Inflation Reduction Act (IRA), eines im August 2022 gesetzlich verabschiedeten Investitionsprogramms. Demnach werden in den nächsten vier Jahren Preise für bis zu 60 Arzneimittel ausgehandelt und danach jedes Jahr für bis zu 20 weitere Präparate. Auf Medicare und die bisherigen Abläufe wurde bereits in Abschnitt 3.1 eingegangen.

Die anfänglich infrage kommenden Präparate sind die Top 10 der verschreibungs- und apothekenpflichtigen Fertigarzneimittel, die bei Medicare die höchsten Gesamtausgaben verursachen. Dabei handelt es sich um Arzneimittel, die bereits seit sieben Jahren bzw. im Falle von Biologika 11 Jahren zugelassen und vom Wettbewerb durch Generika bzw. Biosimilars nicht betroffen sind (CMS 2023a).

Top 10 Fertigarzneimittel

- Apixaban (Blutverdünnung)
- Empagliflozin (Typ-2-Diabetes, Herzinsuffizienz)
- Rivaroxaban (Blutverdünnung)
- Sitagliptin (Typ-2-Diabetes)
- Dapagliflozin (Typ-2-Diabetes, Herzinsuffizienz, chronische Nierenerkrankung)
- Sacubitril/Valsartan (Herzinsuffizienz)
- Etanercept (Rheuma, Psoriasis)
- Ibrutinib (Krebs)
- Ustekinumab (Psoriasis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen)
- Insulin aspart (Diabetes)

Die zuständige Bundesbehörde CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services) soll bei der Entwicklung ihres ersten Angebots an die Hersteller mehrere Faktoren berücksichtigen, darunter den klinischen Nutzen der Arzneimittel, den Preis von Alternativen, Forschungs- und Entwicklungs- sowie Herstellungs- und Vertriebskosten und den Patentschutz (CMS 2023a; The White House 2023). Bis zum Jahr 2030 werden die ausgehandelten Preise maximal 75 Prozent des durchschnittlichen Herstellerpreises (25 Prozent Rabatt) betragen. Für Arzneimittel, die schon länger als 16 Jahre auf dem Markt sind, wurde die Grenze auf 40 Prozent gesetzt (60 Prozent Rabatt) (CMS 2023b).

Nach der Bekanntgabe hatten Arzneimittelhersteller einen Monat Zeit (bis zum 1. Oktober 2023), um über eine Teilnahme an den Verhandlungen zu entscheiden. Verhandlungen zwischen der zuständigen Bundesbehörde CMS und den pharmazeutischen Herstellern wurden aufgenommen, so dass die Behörde bis zum 1. September 2024 die vereinbarten maximalen Preise, die 2026 in Kraft treten werden, veröffentlichen wird. In den kommenden Jahren werden weitere Arzneimittel ausgewählt, so dass in den Jahren 2027 und 2028 jeweils 15 weitere Arzneimittel und ab 2029 jährlich 20 weitere Originalpräparate im Preis gesenkt werden.

Arzneimittelhersteller, die sich nicht an dem Verfahren beteiligen wollen, müssen eine steuerliche Abgabe in Höhe von bis zu 95 Prozent des in den USA erwirtschafteten Umsatzes zahlen oder alle ihre Produkte vom Medicare- und Medicaid-Markt und somit aus der staatlichen Krankenversicherung nehmen. Über diese Entwicklungen haben wir uns mit Dr. Benjamin N. Rome unterhalten.

Die TK im Interview mit Dr. Benjamin N. Rome

Dr. Benjamin N. Rome ist Dozent für Medizin an der Harvard Medical School sowie Fakultätsmitglied der Abteilung für Pharmakologie und Pharmakoökonomie der medizinischen Abteilung des Brigham and Women's Hospital.

Herr Dr. Rome, warum sind in den USA Kostensenkungen für Arzneimittel notwendig, wie sie der Inflation Reduction Act (IRA) vorsieht?

Die USA geben für verschreibungspflichtige Medikamente mehr aus als jedes andere Industrieland, da die Preise für Originalarzneimittel in den USA etwa drei- bis viermal höher sind als der Durchschnitt der 32 einkommensstärksten Länder weltweit. Bei Medicare – dem nationalen Versicherungsprogramm, das die meisten Erwachsenen ab 65 Jahren abdeckt – wird jeder vierte Dollar für verschreibungspflichtige Arzneimittel ausgegeben. Der Grund dafür ist einfach: In den USA ist es Pharmaunternehmen erlaubt, die Preise frei festzulegen, ohne einen zentralen Mechanismus, der faire Preise sicherstellt, um die Arzneimittel allen zugänglich zu machen, die sie benötigen. Insbesondere Medicare war es bis zum Inkrafttreten des IRA ausdrücklich verboten, Arzneimittelpreise zu verhandeln.

Gibt es mögliche Auswirkungen auf die Verfügbarkeit von Arzneimitteln?

Die privaten Krankenkassen, die Medicare's Versicherungsschutz für verschreibungs-

pflichtige Medikamente verwalten, werden dazu verpflichtet, die kleine Anzahl an Präparaten, die zur Verhandlung ausgewählt werden, in ihr Portfolio aufzunehmen. Dies bedeutet, dass alle Medicare-Versicherte Zugang zu diesen Arzneimitteln haben werden. Aber was noch wichtiger ist: Die Einsparungen aus den Preisverhandlungen werden verwendet, um einen großzügigeren Versicherungsschutz in Bezug auf verschreibungspflichtige Arzneimittel für Medicare-Versicherte zu finanzieren. Beispielsweise wird ab 2025 die jährliche Zuzahlung für verschreibungspflichtige Arzneimittel auf 2.000 USD pro Jahr begrenzt. Dies ist eine wesentliche Verbesserung gegenüber der bisher bestehenden Abdeckung verschreibungspflichtiger Medikamente durch Medicare² und wird wahrscheinlich den Zugang zu Arzneimitteln für viele Erkrankte verbessern.

Wie beurteilen Sie die Akzeptanz dieser Maßnahmen bei den Patientinnen und Patienten?

Die Arzneimittelpreispolitik des IRA ist extrem beliebt. Die überwiegende Mehrheit der US-Bürgerinnen und -Bürger, darunter Demokratinnen und Demokraten

2 2023 betrug die Höchstzuzahlung 7.400 USD jährlich, 2024 wird sie auf 8.000 USD erhöht. (Quelle: (Medicare))

sowie Republikanerinnen und Republikaner, befürwortet, dass Medicare die Arzneimittelpreise aushandeln darf. Insgesamt werden die hohen Kosten für verschreibungspflichtige Arzneimittel in den USA als großes Problem angesehen, so dass die Tatsache, dass der IRA schrittweise Änderungen zur Senkung dieser Kosten vornimmt, wahrscheinlich sehr positiv aufgenommen wird.

Wie beurteilen Sie die wirtschaftlichen Auswirkungen auf die Pharmaindustrie?

Die USA sind der größte Pharmamarkt und Medicare ist der größte Einzelabnehmer verschreibungspflichtiger Arzneimittel in den USA. Daher könnte diese Arzneimittelpreispolitik erhebliche Auswirkungen auf die Einnahmen aus den zur Verhandlung ausgewählten Medikamenten haben. Allerdings dürfen nur Arzneimittel mit einem jährlichen Medicare-Umsatz von mindestens 200 Millionen USD, die seit mindestens 7 Jahren (11 Jahre bei Biologika) auf dem Markt sind, zu Preisverhandlungen ausgewählt werden. Dies bedeutet, dass nur Arzneimittel von dem Programm betroffen sind, die bereits erhebliche Einnahmen erzielt haben – Medikamente mit geringeren Einnahmen sind davon ausgenommen. Die Tatsache, dass die Einnahmen für einige dieser Blockbuster-Medikamente spät in ihrem Lebenszyklus zurückgehen, könnte tatsächlich dazu führen, dass die Branche weniger Zeit und Energie aufwendet, um die Einnahmen aus ihren erfolgreichen Produkten zu steigern und

stattdessen wieder in die Forschung und Entwicklung neuer Präparate investiert.

Gibt es Richtlinien und Grundsätze, die Verhandlungsführern bei der Preisfindung helfen?

Wir haben ein gewisses Gespür für die Faktoren, die die Verhandlungen beeinflussen werden. Erstens gibt es einen Höchstpreis für die Verhandlung, bei dem es sich um einen Rabatt auf den aktuellen Listenpreis des Arzneimittels handelt, der zwischen 25 und 60 Prozent liegt, abhängig davon, wie lange das Medikament auf dem Markt ist. Wenn für ein Präparat bereits durchschnittliche Rabatte gelten, die über diesen Rabatt hinausgehen, wird der aktuelle „Netto“-Preis zum Verhandlungshöchstpreis. Die zuständige Bundesbehörde CMS kann jedoch unter diesem Höchstpreis verhandeln, wenn ein Arzneimittel gegenüber kostengünstigeren Therapiealternativen kaum oder gar keinen Nutzen bietet, wenn die weltweiten Einnahmen des Medikaments die Entwicklungskosten bei weitem übersteigen oder wenn das Medikament mit erheblicher öffentlicher Unterstützung entwickelt wurde. Letztendlich werden die Verhandlungen zwischen CMS und jedem Arzneimittelhersteller jedoch hinter verschlossenen Türen geführt. Glücklicherweise werden der endgültig ausgehandelte Preis und ein zusammenfassendes Dokument zur Verfügung gestellt. Daher werden wir in den nächsten Jahren weitere Informationen darüber erhalten, wie der Prozess funktioniert.

3.3 Arzneimittel-Preisgestaltung in Japan und Frankreich

Für Deutschland ist nicht nur der Vergleich mit den USA, sondern auch der mit anderen wichtigen Industrienationen interessant. Nachfolgend wird dargestellt, wie Japan und Frankreich versuchen, die Kosten für Arzneimittel zu regulieren und dennoch Innovationen zu honorieren.

3.3.1 Japan: Rechtfertigung der Kosten und Beurteilung der Angemessenheit

In Japan richtet sich die Preisfestsetzung nach dem innovativen Charakter eines Arzneimittels und dem Vorhandensein geeigneter klinischer Vergleichspräparate (Anozie et al. 2023; Schmid et al. 2018; Yamate). Befinden sich auf dem Markt bereits drei oder mehr ähnliche Arzneimittel, wird ein Originalarzneimittel so viel kosten, wie das günstigste der vergleichbaren Präparate. Kriterien für die Vergleichbarkeit sind sowohl die Wirksamkeit als auch der Wirkmechanismus, die chemische Struktur und die Darreichungsform.

Hersteller von Arzneimitteln ohne Vergleichspräparat hingegen dürfen in Japan einen Preis festsetzen, müssen allerdings als Rechtfertigung ein Dossier inkl. Herstellungs-, Vertriebs- und Vermarktungskosten sowie eingeplantem Profit einreichen. Dieses Dossier wird von der zuständigen Behörde geprüft. Eine Prämie von bis zu 120 Prozent wird dann dem Herstellungspreis zugeschlagen. Diese

basiert auf objektiven Kriterien wie dem Innovationsgrad, dem Nutzen, der Absatzfähigkeit, dem Einsatz bei Kindern oder seltenen Erkrankungen, oder auch darauf, ob Japan der erste Absatzmarkt ist. Anschließend wird auf die Prämie je nach Transparenz des Dossiers ein Koeffizient angewendet. Sind vordefinierte Transparenzkriterien nicht erfüllt, kann bei diesem Schritt sogar die Prämie annulliert werden. Zu guter Letzt wird der so errechnete Preis mit Preisen aus vier Referenzländern verglichen: Großbritannien, USA, Frankreich und Deutschland. Ist die Abweichung zwischen dem errechneten Preis und dem Durchschnittspreis aus den Referenzländern zu groß, wird eine Anpassung nach oben oder nach unten vorgenommen.

Aber damit nicht genug. Denn seit 2019 wird in Japan neun Monate nach Marktzugang die Angemessenheit der Preise mancher Arzneimittel neu bewertet. Welche das sind, entscheidet die zuständige Behörde. Dabei ist der Umsatz ein wesentliches Auswahlkriterium. Für diese Preisanpassung sind die Hersteller der ausgewählten Originalarzneimittel angehalten, zusätzliche Daten einzureichen, insbesondere über qualitätsadjustierte Lebensjahre (Quality Adjusted Life Years, QALY), damit die Behörde das inkrementelle Kosten-Nutzen-Verhältnis (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER) ermitteln kann. Dieser Parameter

spiegelt die Kostenwirksamkeit einer Gesundheitsmaßnahme wider. So wurde der Preis von Tisagenlecleucel (Kymriah®), einem CAR-T-Zellen-Präparat zur Behandlung der akuten lymphoblastischen B-Zell-Leukämie, um 4,3 Prozent gesenkt. Darüber hinaus löst seit 1994 eine erhöhte Absatzmenge bzw. ein erhöhter Umsatz z. B. aufgrund von Indikationserweiterungen in Japan eine Preisanpassung aus. In diesem Kontext wurde 2016 der Preis von Nivolumab (Opdivo®), einem in mehreren onkologischen Indikationen eingesetzten monoklonalen Antikörper, um 50 Prozent herabgesetzt.

Eine japanische Besonderheit ist weiterhin, dass jede Preisanpassung zu jedem Zeitpunkt auf andere ähnliche Präparate übertragen werden kann. 2021 wurde der Preis von Atezolizumab (Tecentriq®), einem ebenfalls in verschiedenen onko-

logischen Indikationen eingesetzten monoklonalen Antikörper, um 11,5 Prozent gesenkt, was eine Preisanpassung bei Nivolumab (Opdivo®) und Pembrolizumab (Keytruda®) aus derselben pharmakologischen Klasse nach sich zog.

So versucht Japan den Spagat zwischen Honorierung der Innovation, Förderung der Transparenz, Wettbewerbsfähigkeit, Anspruch auf einen schnellen Arzneimittelzugang, Wirtschaftlichkeit bzw. nachhaltiger Finanzierbarkeit und Berücksichtigung der schnell fortschreitenden Evidenz bzw. des dynamischen Marktes zu schaffen. Mit Erfolg und ohne Einbuße. Zum einen wuchs zwischen 2008 und 2015 Japans Arzneimittelmarkt im Durchschnitt um 3,4 Prozent jährlich, stärker als das Bruttoinlandsprodukt (BIP). Weiterhin stabilisierte sich aufgrund der o. g. ab 2016 geltenden Regularien und Preis-

Entwicklung der Arzneimittelausgaben in Japan zwischen 2016 und 2022

Jahr	Arzneimittelumsatz, stationär und ambulant (Milliarden USD)	Anteil patentgeschützte Arzneimittel (Prozent)
2016	107,8	86,4
2018	104,0	84,9
2021	96,4	Nicht bekannt
2022	83,1	Nicht bekannt

Tabelle 7

Quelle: (Maurer 2023; Schmid et al. 2018)

kontrollen das Umsatzvolumen (siehe Tabelle 7). Zum anderen hatte die Umstellung keinen Effekt auf den Arzneimittelzugang, wie es eine Gegenüberstellung der Arzneimittelzulassungen der letzten Jahre erkennen lässt (KEGG DRUG Database 2024; PMDA 2023). Zolgensma® beispielsweise erhielt im März 2020 sowohl die Zulassung in Japan als auch in Europa.

Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens

Nach Prüfung der vom Pharmaunternehmen vorgelegten Unterlagen und der ansonsten verfügbaren wissenschaftlichen Daten erstellt die CT ein Gutachten, in dem sie sowohl den Nutzen (Service Médical Rendu, SMR) als auch den Zusatznutzen (Amélioration du Service Médical Rendu, ASMR) des Präparates bewertet. Der SMR wird einer von vier Stufen zugeordnet (wichtig, mäßig, schwach oder unzureichend), während der ASMR einer von fünf Stufen zugeteilt wird (stark, signifikant, mittel, schwach oder unzureichend).

3.3.2 Frankreich: Zuzahlung und Budgetdeckel

In Frankreich darf der Preis von neuen patentgeschützten Arzneimitteln nach Marktzulassung vom Hersteller frei festgelegt werden. Soll jedoch das Arznei-

mittel im Rahmen der sozialen Sicherung (Sécurité Sociale) erstattet werden, so muss der Hersteller einen Antrag zur Prüfung durch die Transparenzkommission (Commission de la Transparence, CT) bei der Hohen Behörde für Gesundheit (Haute Autorité de Santé, HAS) einreichen. In diesem Rahmen werden sowohl der Preis als auch die Höhe der Erstattung geregelt.

Die endgültige Stellungnahme der Transparenzkommission bezüglich Nutzen und Zusatznutzen wird dann an den Wirtschaftsausschuss für Gesundheitsprodukte (Comité Économique des Produits de Santé, CEPS) und an den Verband der Krankenkassen (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie, UNCAM) übermittelt.

Der Arzneimittellistenpreis sowie der Rabatt werden in der Regel vom Wirtschaftsausschuss für Gesundheitsprodukte (CEPS) durch Verhandlung mit dem Hersteller auf der Grundlage des ASMR, dem Preis von vergleichbaren Arzneimitteln, der geplanten Verkaufsmengen, der Zielgruppen sowie von ausländischen Referenzpreisen festgelegt. Der Verband der Krankenkassen legt den Erstattungssatz auf der Grundlage der erbrachten medizinischen Leistung und der Schwere der betreffenden Erkrankung fest. Beispielsweise impliziert ein unzureichender Nutzen, mit einigen Ausnahmen, eine Entscheidung zur Nichterstattung, während ein mäßiger Nutzen

bei einer schweren Erkrankung eine Erstattung von 65 Prozent gewährleistet (Ministère du Travail 2022). Die Differenz zwischen dem Abgabepreis und dem Erstattungssatz der Krankenkasse zahlt der Patient bzw. die Patientin oder eine private Zusatzversicherung.

Grundsätzlich gilt der vereinbarte Preis unter Vorbehalt – nämlich verbunden mit Kosten- und Volumenklauseln (CEPS 2022). Kostenklauseln stellen sicher, dass die tatsächlich entstehenden Kosten pro Patient bzw. Patientin für die Verwendung eines Arzneimittels im Rahmen des mit dem Hersteller verhandelten Preises bleiben. Sollte zum Beispiel die bei der Anwendung beobachtete Dosierung von der abweichen, auf deren Grundlage der Verkaufspreis festgelegt wurde, wird der Preis angepasst, um die täglichen Behandlungskosten konstant zu halten. Volumenklauseln gewährleisten dagegen, dass die Gesamtausgaben für ein Präparat angemessen bleiben. Hier werden u. a. Indikationserweiterungen berücksichtigt. Darüber hinaus können bei patentgeschützten Arzneimitteln der Preis und die damit verbundenen Klauseln angepasst werden, sobald Änderungen der im Vorhinein festgelegten Bedingungen eintreten: Europäische Preisgarantie, Bewertung der medizinischen Fachgesellschaften, medizinisch-ökonomische Analyse oder Preissenkung des Vergleichspräparates. Auch der Markteintritt eines gleich wirksamen kostengünstigeren Arzneimittels kann zu Preissenkungen führen.

Schließlich können auch pharmazeutische Unternehmen wettbewerbsorientierte Preissenkungen vornehmen.

Im Jahr 1999 wurde im Rahmen des Gesetzes zur Finanzierung der sozialen Sicherung (Loi de Financement de la Sécurité Sociale, LFSS) eine sog. Schutzklausel (Clause de Sauvegarde) verabschiedet. Sie war als Haushaltshilfe für den Fall konzipiert, dass die vorhandenen Regulierungsinstrumente es nicht ermöglichen, die Höhe der geplanten Ausgaben für die Krankenversicherung einzuhalten. Die Schutzklausel sieht die Zahlung eines Beitrags zur Krankenversicherung durch Pharmaunternehmen vor, wenn der Jahresumsatz der Branche einen per Gesetz definierten Betrag übersteigt (z. B. 26,4 Milliarden Euro in 2024) (Sénat 2023). Der für jedes Unternehmen zu zahlende Betrag richtet sich sowohl nach seinem Umsatz als auch nach seinem Wachstum. Die Rendite der Schutzklausel, die seit 2015 nicht über 250 Millionen Euro lag, erreichte im Jahr 2021 etwa 680 Millionen Euro und überschritt im Jahr 2022 zum ersten Mal die Milliardenschwelle (1,1 Milliarden Euro). Sie spiegelt damit die Entwicklung der Arzneimittelausgaben wider: Im Jahr 2022 betragen diese im ambulanten Bereich 32,8 Milliarden Euro, d. h. 13,9 Prozent aller medizinischer Leistungen und Produkte. Nach sechs Jahren regelmäßigen Rückgangs (-1,2 Prozent im Jahresdurchschnitt zwischen 2014 und 2020) stiegen die Arzneimittelausgaben aktuell zum

zweiten Mal in Folge (+5,3 Prozent in 2022, +4,3 Prozent in 2021). Drei Viertel dieser Ausgaben wurden von der Krankenkasse übernommen (DRESS 2023).

Eine französische Besonderheit stellt zudem der Zugang vor dem Markteintritt (Autorisation d' Accès Précoce, AAP) dar (Ministère du Travail 2024). Zwar gibt es in Deutschland auch Arzneimittel-Härtefallprogramme, diese gelten jedoch nur für Arzneimittel ohne Zulassung durch die europäische Zulassungsbehörde EMA (BfArM 2017). Im Rahmen des AAP hingegen können die Hersteller nach der EMA-Zulassung in Frankreich aber noch vor Abschluss der nationalen Prozesse beantragen, dass ihr Präparat bei entsprechenden streng definierten Zielgruppen eingesetzt werden kann.

Diese Zwischenstufe kann sich lange hinziehen. Für Zolgensma® und Libmeldy®, die beide seit 2020 in der Europäischen Union zugelassen und in Deutschland entsprechend lange auf dem Markt sind, gibt es beispielsweise in Frankreich noch (Stand Januar 2024) keinen Erstattungsbetrag. Im Rahmen des AAP, also des Zugangs vor Markteintritt, gilt regelhaft eine 100-prozentige Kostenübernahme durch die Krankenversicherung. Der Preis wird vom Hersteller oder vom CEPS festgesetzt oder verhandelt. Für Zolgensma® und Libmeldy® sind die Listenpreise aktuell (Stand Januar 2024) identisch mit den deutschen individuell verhandelten Klinik-Einkaufspreisen (1,945 bzw. 2,875 Millionen Euro pro Dosis) (Ministère du Travail 2023).

Literatur

Anozie, A; Vincent, J-C; Minhas, P (2023). What are the pricing and repricing mechanisms in Japan's P&R system that pharma must understand when considering a launch in Japan? Eradigm Consulting. <https://eradigm.com/white-paper/breaking-down-japans-drug-pricing-system/> (letzte Aktualisierung am 14.04.2023, Zugriff am 15.01.2024).

Berkemeier, F; Whaley, C; Robinson, JC (2019). Increasing Divergence in Drug Prices Between the United States and Germany After Implementation of Comparative Effectiveness Analysis and Collective Price Negotiations. *J Manag Care Spec Pharm* 25(12): 1310-1317.

BfArM (2017). Leitfaden zur Anzeige eines Arzneimittel-Härtefallprogramms nach Arzneimittel-Härtefall-Verordnung (AMHV). Version 1.3 vom 20. April 2017. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte.

Bundestag (2022). Gesetz zur finanziellen Stabilisierung dergesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz) vom 7. November 2022. Bundesgesetzblatt 2022 (Teil 1 Nr. 42): 1990-2001.

Busse, R; Blümel, M; Knieps, F; Bärnighausen, T (2017). Statutory health insurance in Germany: a health system shaped by 135 years of solidarity, self-governance, and competition. *Lancet* 390(10097): 882-897.

CEPS (2022). Rapport d'activité 2021 - décembre 2022 - version provisoire. Comité économique des produits de santé.

CDC (2023). Health Care Expenditures United States. Presentation, CfDca.

CMS (2023a). Medicare Drug Price Negotiation Program: Selected Drugs for Initial Price Applicability Year 2026. Centers for Medicare & Medicaid Services, USA. <https://www.cms.gov/files/document/fact-sheet-medicare-selected-drug-negotiation-list-ipay-2026.pdf> (letzte Aktualisierung am 08.2023, Zugriff am 15.01.2024).

CMS (2023b). Medicare Drug Price Negotiation Program: Initial Memorandum, Implementation of Sections 1191 – 1198 of the Social Security Act for Initial Price Applicability Year 2026, and Solicitation of Comments. Centers for Medicare & Medicaid Services, USA. <https://www.cms.gov/files/document/medicare-drug-price-negotiation-program-initial-guidance.pdf> (letzte Aktualisierung am 15.03.2023, Zugriff am 15.01.2024).

Covington & Burling LLP (2022). Congress Passes Prescription Drug Pricing Reform.

DRESS (2023). Les dépenses de santé en 2022 - Résultats des comptes de la santé - Édition 2023. Direction de la recherche, des études de l'évaluation et des statistiques (Fr). <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-communiquede-presses/documents-de-reference/panoramas-de-la-drees/les-depenses-de> (letzte Aktualisierung am 20.09.2023, Zugriff am 15.01.2024).

Ellyson, AM; Basu, A (2021). Do pharmaceutical prices rise anticipating branded competition? *Health Econ* 30(5): 1070-1081.

GALLUP (2021). West Health- GALLUP- 2021 Healthcare in America report. Washington: West Health- GALLUP.

G-BA (2021). Onasemnogen-Abepravovec (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Spinale Muskelatrophie). Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss.

Government Accountability Office (2021). PRESCRIPTION DRUGS- Medicare Spending on Drugs with Direct-to-Consumer Advertising. Report to Committee on the Judiciary, U.S. Senate. Washington. GAO-21-380 Drug Advertising.

Greiner, W; Witte, J (2022). Grundkonzepte und Einsatz von Kosten-Nutzen-Bewertungen im internationalen Überblick. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 174: 111-118.

Heartbeat (2023). Wie funktioniert das US-amerikanische Gesundheitssystem? Understanding The Affordable Care Act. ACA: ObamaCareFacts.com.

Jung, B (2019). Genterapie für 2,1 Millionen Dollar: Teuerstes Arzneimittel zugelassen. DAZ.online. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/05/27/genterapie-fuer-2-1-millionen-dollar-teuerstes-arzneimittel-in-den-usa-zugelassen> (letzte Aktualisierung am 27.5.2019).

Kakani, P; Chernen, M; Chandra, A (2022). The Contribution of Price Growth to Pharmaceutical Revenue Growth in the United States: Evidence from Medicines Sold in Retail Pharmacies. *J Health Polit Policy Law* 47(6): 629-648.

KEGG DRUG Database (2024). New Drug Approvals in the USA, Europe and Japan. *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*. <https://www.genome.jp/kegg/drug/br08328.html> (letzte Aktualisierung am 12.01.2024, Zugriff am 15.01.2024).

Kesselheim, AS; Avorn, J; Sarpatwari, A (2016). The High Cost of Prescription Drugs in the United States: Origins and Prospects for Reform. *JAMA* 316(8): 858-71.

Kliff, S (2018). The true story of America's sky-high prescription drug prices vox.com.

Morgan, DL, Luca; Colombo, Francesca;Scarpetta, Stefano; Pearson, Mark (2022). Understanding differences in health expenditure between the Unites States an OECD countries.

Maurer, J (2023). Staat will inländische Versorgung mit Arzneimitteln verbessern. Germany Trade and Invest. <https://www.gtai.de/de/trade/japan/branchen/staat-will-inlaendische-versorgung-mit-arzneimitteln-verbessern-1005328> (letzte Aktualisierung am 19.07.2023, Zugriff am 15.01.2024).

Medicare. Copayment/coinsurance in drug plans. <https://www.medicare.gov/drug-coverage-part-d/costs-for-medicare-drug-coverage/copaymentcoinsurance-in-drug-plans> (Zugriff am 02.11.2023).

- Ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités, (2024). Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de> (letzte Aktualisierung am 12.01.2024, Zugriff am 15.01.2024).
- Ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités, (2023). Autorisations d'accès précoce (ex-ATU) : montants des indemnités maximales. publié le: 13.10.21. <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/comite-economique-des-produits-de-sante-ceps/article/autorisation-d-acces-precoce-ex-atu-montants-des-indemnite-maximales>; https://sante.gouv.fr/IMG/xlsx/atu_-_tableau_des_indemnite_maximales_version_du_202307.xlsx (letzte Aktualisierung am 07.08.2023, Zugriff am 15.01.2024).
- Ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités, (2022). La fixation des prix et du taux de remboursement. publié le: 13.06.16. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement#Comment-sont-determinees-les-prix-et-le-taux-de-remboursement-des-nbrsp> (letzte Aktualisierung am 16.03.2022, Zugriff am 15.01.2024).
- Montero, A; Sparks, G; Kirzinger, A; Valdes, I; Hamel, L (2023). KFF Health Tracking Poll July 2023: The Public's Views of New Prescription Weight Loss Drugs And Prescription Drug Costs. <https://www.kff.org/health-costs/poll-finding/kff-health-tracking-poll-july-2023-the-publics-views-of-new-prescription-weight-loss-drugs-and-prescription-drug-costs/> (letzte Aktualisierung am 04.08.2023, Zugriff am 14.12.2023).
- Mulcahy, AW; Whaley, CM; Gizaw, M; Schwam, D; Edenfield, N; Becerra-Ornelas, AU (2021). International Prescription Drug Price Comparisons: Current Empirical Estimates and Comparisons with Previous Studies. Santa Monica, CA: RAND Corporation.
- National Center for Health Statistics (2023). Health, United States, 2020-2021: Health Insurance Coverage. Centers for Disease Control and Prevention.
- OECD (2023). Government at a Glance 2023.
- OECD (2021). Health at a Glance 2021. Paris.
- OECD; Systems, EOoH; Policies (2021). Deutschland: Länderprofil Gesundheit 2021.
- Papanicolaos, I; Woskie, LR; Jha, AK (2018). Health Care Spending in the United States and Other High-Income Countries. *JAMA* 319(10): 1024-1039.
- PMDA (2023). List of Approved Products. News Drugs. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0002.html> (Zugriff am 15.01.2024).
- Rand, LZ; Kesselheim, AS (2021). International Reference Pricing for Prescription Drugs in the United States: Administrative Limitations and Collateral Effects. *Value Health* 24(4): 473-476.
- Rennane, S; Baker, L; Mulcahy, A (2021). Estimating the Cost of Industry Investment in Drug Research and Development: A Review of Methods and Results. *Inquiry* 58: 1-11.
- Robinson, JC (2020). Lower Prices and Greater Patient Access - Lessons From Germany's Drug-Purchasing Structure. *N Engl J Med* 382(23): 2177-2179.
- Rodwin, MA; Gerke, S (2022). German Pharmaceutical Pricing: Lessons for the United States. *Int J Health Serv* 52(1): 146-158.
- Schmid, R; Kobori, S (2018). Studie Gesundheitsmarkt Japan – Arzneimittel und Biopharmazeutika. Berlin: Germany Trade and Invest.
- Sénat (2023). Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2024 : Examen des articles. Rapport n° 84 (2023-2024), tome II, déposé le 8 novembre 2023. <https://www.senat.fr/rap/123-084-2/123-084-24.html> (letzte Aktualisierung am 08.11.2023, Zugriff am 15.01.2024).
- The American Dream (2023). Gesundheitssystem in den USA. <https://www.americandream.de/gesundheitsystem-in-den-usa/> (Zugriff am 15.08.2023).
- The White House (2023). FACT SHEET: Biden-Harris Administration Announces First Ten Drugs Selected for Medicare Price Negotiation. <https://www.whitehouse.gov/briefing-room/statements-releases/2023/08/29/fact-sheet-biden-harris-administration-announces-first-ten-drugs-selected-for-medicare-price-negotiation/> (letzte Aktualisierung am 29.08.2023, Zugriff am 15.01.2024).
- TK; aQua-Institut GmbH (2023). Arzneimittel-Fokus; Pillen, Preise und Patente. Hamburg: Techniker Krankenkasse, aQua-Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH.
- U.S. House of Representatives (2021). Drug Pricing Investigation Majority Staff Report. Washington, DC (USA): U.S. House of Representatives, Committee on Oversight and Reform.
- Vogler, S (2022). Prices of new medicines: International analysis and policy options. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 175: 96-102.
- Witte, J; Greiner, W (2021). Arzneimittelpreise aus gesellschaftlicher Perspektive. In: *Arzneimittel-Kompass 2021: Hochpreisige Arzneimittel – Herausforderung und Perspektiven*. Schröder, H; Thürmann, P; Telschow, C; Schröder, M; Busse, R (Eds.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 3-17.
- Yamate, M. Update of Drug Pricing System in Japan. Ministry of Health, Labour and Welfare, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (JP). <https://www.pmda.go.jp/files/000221888.pdf> (Zugriff am 15.01.2024).

Herausforderungen der Erstattung von Gentherapeutika

4

4.1 Gentherapien: Hoffnungsträger und drohende Kostenexplosion?

Gen- und Zelltherapien stehen für eine neue Ära der Präzisionsmedizin. Häufig setzen Betroffene viel Hoffnung auf den Erfolg dieser neuen Technologien. Eine Vielzahl der bisher auf dem Markt ver-

fügbaren Gentherapeutika wurde für kleine Patientenpopulationen mit seltenen Erkrankungen entwickelt, die genetisch bedingt sind. Insbesondere monogenetische Erkrankungen, die auf einen

Zulassungshistorie der Gen- und Zelltherapeutika

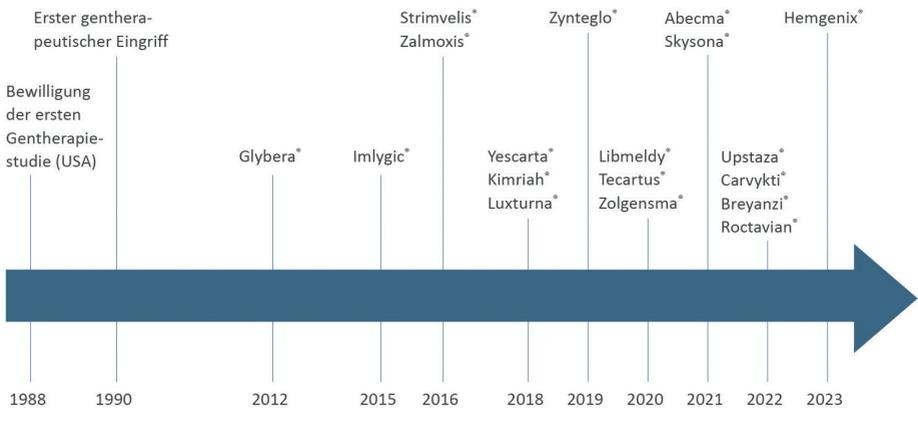


Abbildung 4

Quelle: (EMA 2023a; EMA 2023b; EMA 2023c; EMA 2023d; EMA 2023e; EMA 2023f; EMA 2023g; EMA 2023h; EMA 2023i; EMA 2023j; EMA 2023k; EMA 2023l; EMA 2023m; EMA 2023n; EMA 2022; Interpharma)

einigen Gendefekt zurückzuführen sind, eignen sich für einen gentherapeutischen Ansatz.

Allein in den letzten fünf Jahren wurden jährlich mehrere neue Zell- und Gentherapeutika zugelassen. Dies spiegelt die raschen Fortschritte auf diesem Gebiet wider (siehe Abbildung 4).

Es ist davon auszugehen, dass der Markt für ATMPs (Arzneimittel für neuartige Therapien) künftig rapide wachsen wird. In den nächsten Jahren könnten bis zu 49 weitere Zulassungen für Gentherapeutika erteilt werden. Marktanalysen zufolge befanden sich darüber hinaus im Jahr

2022 allein 1.451 ATMP-Kandidaten im präklinischen Stadium (Wild et al. 2022). Einige dieser Pipeline-Kandidaten sind nicht mehr nur zur Behandlung von seltenen Erkrankungen, sondern auch für Indikationsgebiete wie Diabetes Typ 1 oder die feuchte altersbedingte Makuladegeneration (AMD) gedacht, die weit aus mehr Patientinnen und Patienten betreffen. Bei Zulassung aller identifizierten Gentherapien wird in den kommenden Jahren schätzungsweise eine zusätzliche finanzielle Belastung von bis zu 35,6 Milliarden Euro auf die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) zukommen (siehe Abschnitt 2.2).

4.2 Millionenbeträge pro Dosis: Gen- und Zelltherapien können ein Vermögen kosten

Die bereits verfügbaren Gen- und Zelltherapien kosten pro Patientin und Patient Millionen Euro und stellen die GKV schon heute vor Herausforderungen. So wurden für das bisher teuerste Gentherapeutikum Upstaza® (Eladocagene Exuparovec) nach Markteinführung und vor Gültigkeit eines möglichen Erstattungsbetrags im Zeitraum zwischen Mitte August 2022 und Ende Juli 2023 bereits mehr als 4 Millionen Euro pro Patientin und Patient ausgegeben (G-BA 2023). Die Kosten einer einzelnen Dosis des Medikaments Libmeldy® (Atidarsagen Autotemcel) lagen zur Markteinführung bei 2,8 Millionen Euro (G-BA 2021a).

In Deutschland haben innovative Arzneimittel mit der Zulassung einen freien Marktzugang und sind im Gegensatz zu anderen Ländern umgehend voll erstattungsfähig (Vogler 2018). Das pharmazeutische Unternehmen kann im ersten halben Jahr der Vermarktung den Listenpreis selbst bestimmen, während eine Preisregulierung durch einen verhandelten Erstattungsbetrag erst ab dem siebten Monat in Kraft tritt. Dadurch, dass das pharmazeutische Unternehmen den Preis zunächst frei wählen kann, ist die Preisrichtung bereits vorgezeichnet. Die Verhandlungen über einen Erstattungsbetrag sind stark vom initialen Listenpreis

beeinflusst, sodass ein gewisses Preisniveau bereits vorgegeben wird (Glaeske 2021). Bei potenziell kurativen Gen- und Zelltherapien kommt hinzu, dass die Therapiekosten aufgrund der einmaligen Verabreichung zu einem singulären Zeitpunkt anfallen. Der initiale Peak der für die Therapie infrage kommenden Patientinnen und Patienten könnte somit vor Gültigkeit eines als Folge der frühen Nutzenbewertung verhandelten Erstattungsbetrags behandelt werden (siehe Kapitel 3). Die nachträgliche Preisregulierung hat keinen Einfluss auf bereits erfolgte Behandlungen. Dies führt besonders bei Markteintrittspreisen mit einem unverhältnismäßig hohen Preisniveau zu einer hohen Budgetwirkung für die GKV.

Es stellt sich die Frage, wie lange das GKV-System die hohen Kosten finanziell noch bewältigen kann bzw. ob wir bald die Frage der Priorisierung aufwerfen müssen. Im Falle einer Priorisierung wäre eine gezielte Auswahl von Patientinnen und Patienten zur Budgetkontrolle erforderlich. Es könnte auch bedeuten, einzelne neue Therapien gar nicht mehr durch die GKV zu erstatten. In den USA können sich heute schon viele Amerikanerinnen und Amerikaner ihre Medikamente aus Kostengründen nicht mehr leisten (Montero et al. 2023) (siehe Kapitel 3). Um eine Priorisierung oder amerikanische Verhältnisse zu vermeiden, muss ein neuer Weg gefunden werden, Arzneimittel und v. a. hochpreisige Gentherapeutika angemessen zu bepreisen.

Deutschland ist – nicht zuletzt aufgrund der Erstattungsfähigkeit ab dem ersten Tag des Markteintritts sowie der freien Preisfestlegung in den ersten sechs Monaten nach Markteinführung – ein sehr attraktiver Absatzmarkt für innovative Arzneimittel. Aus diesem Grund ist Deutschland häufig Referenzpreisland im europäischen Vergleich. Ein Problem dieser als „External Price Referencing (EPR)“ bezeichneten Praxis ist in diesem Zusammenhang, dass Hersteller ihr Medikament bevorzugt in Ländern mit hohem Preisniveau auf den Markt bringen und die Markteinführung in anderen Ländern systematisch verzögert oder gar verhindert wird (Vogler et al. 2017).

4.3 Sind nutzenbasierte Preisbildungsverfahren für hochpreisige Arzneimittel noch angemessen?

Mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) wurde in Deutschland 2011 ein nutzenbasiertes zweistufiges Bewertungs- und Preisbildungsverfahren geschaffen, welches die Ausgaben für neu zugelassene Arzneimittel reduzieren sollte (G-BA). Das AMNOG-Verfahren gemäß § 35a SGB V sieht eine sich unmittelbar an die Zulassung anschließende Bewertung des therapeutischen Zusatznutzens gegenüber dem derzeit verfügbaren Therapiestandard vor. Deutschland zählt mit der frühen Nutzenbewertung und der elaborierten Vorgehensweise zu den führenden Health Technology Assessment (HTA)-Anwendern in Europa. Trotz Einsparungen von etwa 14 Milliarden Euro in mehr als zehn Jahren AMNOG sind die Ausgaben für Arzneimittel jedoch zwischen 2011 und 2022 von rund 31 Milliarden Euro auf mehr als 50 Milliarden Euro angestiegen. Dies ist insbesondere auf die Ausgaben für patentgeschützte Arzneimittel zurückzuführen, die 2022 zwar rund 50 Prozent der Ausgaben, jedoch lediglich etwa 6 Prozent des Verbrauchs ausmachten (TK et al. 2023). Im GKV-Bereich belegten Arzneimittel mit rund 50 Milliarden Euro im Jahr 2022 Rang 2 hinter den Ausgaben für Krankenhausbehandlungen (88,1 Milliarden Euro) und lagen vor den ärztlichen Honoraren (46,1 Milliarden Euro) (GKV-SV 2024). Und in dieser Ausgabenbetrachtung sind Gentherapien, die stationär

eingesetzt werden, noch nicht einmal enthalten. Diese sind den Ausgaben für Krankenhausleistungen zugeordnet, welche den derzeit größten Ausgabenblock der GKV bilden. Da stationäre Arzneimittelausgaben in der Betrachtung der Arzneimittelausgaben der GKV nicht auftauchen und Gentherapien überwiegend stationär verabreicht werden, wird der Budgeteffekt der Gentherapien bei der Betrachtung der Arzneimittelausgaben systematisch unterschätzt. Stationäre Arzneimittelausgaben sollten daher auch in die Debatte um die steigenden Arzneimittelausgaben einbezogen werden (Greiner et al. 2023).

Die ständig steigenden Arzneimittelausgaben sind eine Belastung für das Gesundheitssystem. Die Beitragszahlenden merken zurecht an, dass die Beiträge zur Sozialversicherung bereits jetzt sehr hoch sind. Die zentrale Frage ist also, welchen Preis ein neues Arzneimittel zu Lasten der Versicherungsgemeinschaft künftig haben darf. Im AMNOG-Verfahren orientiert sich die Preisfindung nach Abschluss der Nutzenbewertung am Ausmaß des Zusatznutzens sowie an den Kosten der jeweiligen Vergleichstherapie. Ein neues Arzneimittel ohne anerkannten oder mit nur geringen bzw. nicht quantifizierbaren Zusatznutzen darf seit Inkrafttreten des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes (GKV-FinStG) im Novem-

ber 2022 nicht mehr als die jeweilige Vergleichstherapie kosten (Bundestag 2022). Oftmals ist das Preisniveau dieser alternativen Vergleichstherapie an sich jedoch schon sehr hoch. Ob dieses angemessen ist, wird nicht hinterfragt.

Der Preis für das Genterapeutikum Zolgensma® (Onasemnogen-Abeparvovec) belief sich nach der Markteinführung auf eine stolze Summe von rund 1,9 Millionen Euro (G-BA 2021b). Auch im Falle des Genterapeutikums Zolgensma®, welches von AveXis EU limited, einer späteren Novartis-Tochter, entwickelt wurde, lassen sich die hohen Therapiekosten nicht allein durch immense Ausgaben für Forschung und Entwicklung rechtferti-

gen. Darüber hinaus ist die vorgesehene Orientierung an Vergleichstherapien insbesondere bei Genterapeutika bzw. ATMPs oft nur sehr eingeschränkt umsetzbar, da diese vielfach keine Referenzarzneimittel im Markt haben oder ein Preisvergleich aufgrund der unterschiedlichen Applikationshäufigkeit von Einmal- und Dauertherapien nicht möglich ist. Gerade bei ATMPs, die im Rahmen von beschleunigten Zulassungsverfahren mit einer sehr kleinen Zahl an Studienteilnehmenden zugelassen werden, ist die Evidenzgrundlage zudem häufig unzureichend. Daraus ergibt sich die grundlegende Fragestellung, inwieweit eine nutzenbasierte Preisfindung für ATMPs tatsächlich noch geeignet ist.

Initialer Listenpreis als Preisanker

Ein Beispiel ist die Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA), einer Erkrankung bei Kindern, die unbehandelt meist innerhalb der ersten zwei Lebensjahre zum Tode führt. Die ab dem Jahr 2017 verfügbare Therapieoption Spinraza® (Nusinersen) war daher ein willkommener therapeutischer Fortschritt. Diesen ließ sich der Hersteller Biogen gut bezahlen. Zur Markteinführung rief der Hersteller Biogen Jahrestherapiekosten von 621.354,48 Euro für das erste Therapiejahr und 310.677,24 Euro im zweiten Therapiejahr auf. Selbst nach den Verhandlungen zum Erstattungsbetrag beliefen sich die Jahrestherapiekosten noch immer auf 566.745,01 Euro im ersten Jahr sowie 261.574,62 Euro im zweiten Jahr. Angesichts der für Spinraza® vermuteten Forschungskosten in Höhe von 35 Millionen USD sowie einer Gewinnhöhe von 4.061,5 Millionen USD für die Firma Biogen zwischen 2017 bis 2019 drängt sich die Frage der Rationale für den Preis von Spinraza® auf. Die Konsequenz des initialen Listenpreises und darauf basierenden Erstattungsbetrages war, dass diese finanzielle Größenordnung den Preisanker für weitere Präparate in der Indikation SMA bildete (Glaeske 2021).

Um der Preisproblematik zu begegnen, wurden für die besonders kostenintensive Produktklasse der Gen- und Zelltherapien bereits verschiedene Erstattungsmodelle wie z. B. das Modell der erfolgsabhängigen Erstattung (Pay for Performance, P4P) diskutiert. Im Rahmen des P4P-Modells wird die Höhe der Vergütung an den tatsächlichen Therapieerfolg bzw. das Erreichen definierter klinischer Endpunkte bei den Behandelten geknüpft. Nachteilig ist jedoch, dass die Messung des therapeutischen Erfolgs die Definition geeigneter Endpunkte sowie Methoden zu deren Überprüfung erfordert. Die Umsetzung erweist sich in der Praxis jedoch oft als schwierig, da z. B. die Auslegung bzgl. der Erreichung dieser Endpunkte zwischen den Vertragspartnern variieren kann. Auch das für Hemgenix® vorgeschlagene Ratenmodell setzt nicht am eigentlichen Kernproblem an: Das Fehlen einer rationalen Begründung der überhöhten Preise für patentgeschützte Arzneimittel im Allgemeinen und Gentherapien im Besonderen.

In vielen Bereichen unseres Lebens stellt sich die Frage der richtigen Preisfindung nicht. Denn meistens können wir die Antwort den Märkten überlassen. Hier dient der Preis lediglich als Signal für eine effiziente Allokation von Ressourcen: Werden mehr Güter nachgefragt als hergestellt, dann steigt der Preis. Werden zu viele Güter produziert, dann sinkt der Preis. Es gibt kein „richtig“ und „falsch“.

Im Marktgleichgewicht wird dann genau so viel hergestellt, wie auch benötigt wird, um die Nachfrage zu decken. Zu einem Preis, der niedrig genug ist, damit kein Wettbewerber günstiger produzieren möchte und der hoch genug ist, damit die Hersteller weiterhin produzieren.

Bei innovativen Gütern wie Arzneimitteln mit hohen Forschungs- und Entwicklungskosten kommt jedoch eine weitere Komponente hinzu. Lässt man hier freien Wettbewerb zwischen Herstellern zu, dann werden Arzneimittel zu so günstigen Preisen angeboten, dass sie dem Entwickler die Forschungs- und Entwicklungskosten nicht wieder einspielen. Deshalb wird für innovative Produkte ein Patentschutz als Belohnung gewährt, der entwickelnde Hersteller vom Preisdruck durch Wettbewerb abgeschirmt. Ein Produkt mit Patentschutz kann also mehr kosten, als es in einem wettbewerblichen Markt kosten würde. Aber es darf nicht unendlich viel kosten, da die Nachfragenden sonst nicht mehr bereit sind, den Preis für das Produkt zu zahlen. Auch wenn kein Wettbewerb unter Herstellern herrscht, kann durch eine preisreagible Nachfrage bei patentgeschützten Produkten normalerweise eine marktbasierete Preisfindung funktionieren.

Bei neuen Arzneimitteln sind in der GKV die Marktmechanismen jedoch außer Kraft gesetzt. Denn die Betroffenen sind gegen die ihnen entstehenden Kosten versichert. Was auch immer eine The-

rapie kostet, spielt für die Betroffenen keine Rolle, solange sie eine Hoffnung auf Besserung verspricht. Wenn also niemand den Preis eines Herstellers unterbieten darf und gleichzeitig die Betroffenen die Kosten nicht selbst tragen müssen, dann ist den Preisen keine Grenze mehr gesetzt.

Das Problem der Preisfindung für neue Arzneimittel resultiert aus dem Prinzip der Sozialversicherung und dem Solidaritätsprinzip. Jede und jeder in Deutschland soll unabhängig vom Einkommen eine gute Gesundheitsversorgung erhalten. Dieses Prinzip setzt aus ethischen Gründen gezielt die klassischen Marktmechanismen außer Kraft. Soll dieses Prinzip nicht gefährdet werden, müssen Preise in einer Form reguliert werden, die das Ausnutzen fehlender Marktmechanismen verhindert. Bei Arzneimitteln wurde deswegen – wie oben beschrieben – das AMNOG-Verfahren eingeführt, welches einen Teil der Problematik dadurch löst, dass neue Arzneimittel auf ihren Zusatznutzen hin geprüft und dann die Erstattungskosten in Relation zur bestehenden Vergleichstherapie gesetzt werden. Die fehlende Reagibilität der Nachfrage soll somit durch ein Verhandlungsverfahren ersetzt werden. Neben den regulatorischen Lücken, die das AMNOG aufweist, hat es allerdings eine entscheidende systemische Schwäche: Die Nachfrage der GKV-Versicherten ist im Verhandlungsverfahren nicht tatsächlich preisreagibel. Denn die GKV hat hier – im

Faire Preisbildung als Ziel

Jede und jeder in Deutschland soll unabhängig vom Einkommen eine gute Gesundheitsversorgung erhalten, die bezahlbar ist. Bisher stellen die Investitionen für Forschung und Entwicklung oftmals keine Rechtfertigung für die Höhe der Listenpreise von neuen Arzneimitteln dar (Wouters et al. 2022). Deshalb sollte nicht die Erstattungspraxis im Fokus stehen, sondern an der Preisbildung für neue Arzneimittel selbst angesetzt werden, mit dem Ziel, Innovationen zu ermöglichen aber beliebig hohe Phantasiepreise, die das Finanzierungssystem der GKV sprengen, zu verhindern.

Gegensatz zur Industrie – keine Möglichkeit zur Marktrücknahme eines Arzneimittels. Am Ende des AMNOG-Verfahrens wird immer erstattet, solange der Hersteller dies wünscht. Die hierdurch entstandene Kostenentwicklung droht das Solidaritätsprinzip in Gefahr zu bringen.

Angesichts von Gewinnen der pharmazeutischen Industrie von bis zu über 40 Prozent vor Zinsen und Steuern (sogenannte EBIT-Margen) darf man sich fragen, ob die aktuellen Preise für patentgeschützte Arzneimittel im Allgemeinen und Gentherapien im Besonderen in einem Solidarsystem angemessen und fair

sind (Nuyken et al. 2021). Eine aktuelle Studie, die ergeben hat, dass die Investitionen in Forschung und Entwicklung häufig keine Rechtfertigung für die Höhe der Listenpreise von Arzneimitteln dar-

stellen (Wouters et al. 2022), weist auch darauf hin, dass nicht an der Art und Weise der Erstattung, sondern an den Preisen selbst angesetzt werden müsste.

4.4 Wie könnte die Preisbildung für Gentherapeutika zukünftig aussehen?

Es gibt keine einfache Antwort auf diese komplexe Frage. Daher sind alle Akteurrinnen und Akteure im Gesundheitswesen gefordert, sich an der Diskussion zu beteiligen. Dabei hilft es, einen Blick in andere Länder zu werfen (siehe Kapitel 3). Es zeigen sich dabei fünf Ansätze, die in anderen Ländern bereits umgesetzt werden. Diese könnten (allein oder in Kombination) auch bei der Preisbildung für Gentherapeutika in Deutschland zur Anwendung kommen – oder zumindest einen Denkanstoß geben, wie eine faire Preisbildung gestaltet werden könnte. Diese fünf Ansätze sind:

- Budgetierung
- Geheime Preise
- Ratenmodelle
- Kriterienbasierte Preise
- Kostentransparenz

4.4.1 Budgetierung

Es ist möglich, die Gesamtausgaben über ein Budget zu begrenzen, aber auch Budgets für Teilsegmente oder gar einzelne Präparate bereitzustellen, die nicht überschritten werden dürfen. Budgets ermöglichen den Kostenträgern die Kostenbe-

lastung voranzuplanen und das Ausgabenwachstum zu steuern. Budgets können jedoch auch bedeuten, dass bei Ausschöpfen des Budgets Therapien gar nicht oder erst später erfolgen können. Es kann zudem dazu führen, dass Patientinnen und Patienten ihre Arzneimitteltherapie teilweise oder gänzlich selbst finanzieren müssen.

Wo werden Budgets bereits umgesetzt? Dieser Ansatz wird beispielsweise in Frankreich verfolgt. Dort ist die Zahlung eines Beitrags durch Pharmaunternehmensgesetzlich vorgesehen, wenn der Jahresumsatz der Branche einen per Gesetz definierten Betrag übersteigt (siehe Kapitel 3).

4.4.2 Geheime Preise

Die pharmazeutische Industrie fordert in Deutschland seit vielen Jahren mit Nachdruck die Möglichkeit für Dritte, geheime Erstattungsbeträge mit den Krankenkassen zu verhandeln. Hintergrund ist, dass viele andere Länder auf den öffentlichen deutschen Listenpreis referenzieren und deshalb der Industrie daran gelegen ist,

die öffentlichen Listenpreise möglichst hochzuhalten. Denn der Preis wirkt sich international stark aus, da es sich um den im Anschluss an den HTA-Prozess verhandelten Erstattungsbetrag handelt. Geheime Preise könnten daher mit Einsparungen für das deutsche Gesundheitssystem verbunden sein. Die Steuerung von wirtschaftlichen Verordnungen müsste jedoch bei geheimen Preisen noch stärker durch die Kassen erfolgen, z. B. im Rahmen von Selektivverträgen mit Ärztinnen und Ärzten. Diese Verträge existieren bereits heute bei vielen Krankenkassen. Kritiker sehen in geheimen Preisen eine steigende Intransparenz, v. a. auch für die verordnenden Ärztinnen und Ärzte. Jedoch sind auch die derzeit öffentlich gelisteten Erstattungsbeträge nicht vollständig transparent, da der Erstattungsbetrag rückwirkend gilt und Details, wie z. B. die Ablösung des Herstellerrabatts, für Ärztinnen und Ärzte auf den ersten Blick nicht erkennbar sind. Nach über zehn Jahren AMNOG sieht der Referentenentwurf des Medizinforschungsgesetzes (MFG; Stand Februar 2024) nun vor, dass die Erstattungsbeträge in Deutschland zukünftig optional auch geheim verhandelt werden können.

Wo werden geheime Preise bereits umgesetzt? In sehr vielen Ländern existieren geheime nachgelagerte Abschläge, bzw. Rabatte auf die Listenpreise. Auch in den USA ist die Einführung beabsichtigt.

4.4.3 Raten- bzw. Rückzahlungsmodelle

Ratenmodelle bedeuten, dass die hohen Kosten der Gentherapie nicht vollständig bei der Einmalgabe anfallen, sondern in Raten über mehrere Jahre aufgeteilt werden. Dadurch werden die Kosten im laufenden Haushaltsjahr abgemildert. Ratenmodelle adressieren daher weniger den Preis an sich, sondern eher die Modalitäten der Erstattung und damit verbundene Herausforderungen. Ratenmodelle eignen sich theoretisch jedoch auch, um z. B. in Verbindung mit einer Performance-Komponente als Rückzahlungsmodell den Preis zu beeinflussen. Bei der Anwendung eines Ratenmodells müsste in Deutschland die mögliche Wechselwirkung mit dem Risikostrukturausgleich (RSA) geprüft und ggf. berücksichtigt werden.

Wo werden Ratenmodelle bereits umgesetzt? In Frankreich wurde das Ratenmodell für Gentherapien im Jahr 2022 eingeführt (Légifrance 2022) und Rückzahlungsmodelle wurden in Deutschland bereits in vielen Einzelverträgen und beim ergebnisbasierten prospektiven Kohortenmodell umgesetzt. Das prospektive Kohortenmodell sieht eine turnusmäßige Anpassung des Erstattungsbetrags auf Basis dokumentierter Therapieerfolge oder Therapieversagen vor (GKVS 2023).

4.4.4 Kriterienbasierte Preise

Als kriterienbasiert wird eine Preisbildung bezeichnet, die sich an objektiven Kriterien orientiert. Viele Länder versuchen hingegen derzeit mittels value-based pricing (nutzenbasierte Preisbildung) zu einem fairen, angemessenen Arzneimittelpreis zu kommen. Dabei liegt die Idee zugrunde, den (Zusatz)nutzen eines Arzneimittels in einen adäquaten Geldbetrag zu überführen. Dies ist in der Theorie sehr gerecht, in der Praxis jedoch oftmals schwierig, da es keinen objektiven Geldwert für den Arzneimittelnutzen gibt. Beim value-based pricing besteht daher immer auch die Gefahr, dass die Preise sich an der Zahlungsbereitschaft der Gesellschaft orientieren und damit v. a. in lebensbedrohlichen Indikationen sehr hoch ausfallen. Nutzenbasierte Ansätze setzen zudem oftmals auf einen Vergleich zweier oder mehrerer Arzneimittel, sowohl bzgl. des Nutzens als auch des Preises. Somit entstehen große Herausforderungen bei neuen therapeutischen Ansätzen (first-in-class-Arzneimittel), wie sie Gentherapien meist darstellen. Es fehlt an Möglichkeiten des Vergleichs und aufgrund der schnellen Zulassung oftmals auch an abschließender Evidenz. Criteria-based pricing (kriterienbasierte Preisbildung) versucht daher den Preisen objektiv messbare Kriterien zugrunde zu legen. Dies können u. a. die Kosten für Forschung und Entwicklung, die Produktion sowie Aufschläge für den Innovationsgrad sein.

Wo werden kriterienbasierte Preise bereits umgesetzt? Eine kriterienbasierte Preisbildung wird beispielsweise in Japan (cost accounting method) angewandt (siehe Kapitel 3). In vielen Ländern wird hingegen derzeit value-based pricing umgesetzt. Der in Deutschland verhandelte Erstattungsbetrag (gem. § 130b SGB V) ist im weitesten Sinne auch nutzenbasiert, da die Ergebnisse der Nutzenbewertung die Ausgangslage für die Preisverhandlung bilden.

4.4.5 Kostentransparenz

Immer mehr Länder fordern Transparenz über die tatsächlich bei der Entwicklung und Herstellung von Arzneimitteln anfallenden Kosten, um die Angemessenheit des Preises bewerten zu können. Die kriterienbasierte Preisbildung kann durch Berücksichtigung der tatsächlichen Kosten zu einem cost-based pricing (kostenbasierte Preisbildung) entwickelt werden.

Wo wird Kostentransparenz bereits umgesetzt? In Japan oder den USA (siehe Kapitel 3) werden bereits Informationen zu realen Investitionskosten bei der Arzneimittelpreisbildung berücksichtigt. Kostentransparenz wird außerdem auch im Rahmen des Vergabeprozesses für Rabattverträge in Deutschland angewandt.

4.5 Die ärztliche Perspektive

„CAR-T-Zellen haben meinen klinischen Alltag bei der Behandlung einiger hämatologischer Erkrankungen komplett gewandelt.“

Dr. M.-L. Schubert

„Der wichtigste Maßstab für uns als Medizinerinnen und Mediziner ist die Wirksamkeit und Sicherheit nach Zulassung.“

Dr. A. Ziegler

Die TK im Interview mit Dr. med. Maria-Luisa Schubert, Assistenzärztin an der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie des Universitätsklinikums Heidelberg (UKHD), und Dr. med. Andreas Ziegler, Oberarzt der Sektion Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin sowie Ärztlicher Leiter des Pädiatrischen Klinisch-Pharmakologischen Studienzentrums (paedKliPS) am UKHD.

Beide Interviewpartner leiten darüber hinaus das Innovationsfondsprojekt INTEGRATE-ATMP, das unter der Konsortialführung des UKHD und mit Beteiligung der Techniker Krankenkasse vom 01.10.2022 bis 30.09.2026 läuft.

Arzneimittel für neuartige Therapien, sogenannte ATMPs, gelten vielfach als Hoffnungsträger für die Heilung von bisher unheilbaren Erkrankungen. Wie ist Ihre Erfahrung aus der Praxis? Erfüllen ATMPs die hohen Erwartungen in Bezug auf Wirksamkeit und Wirkdauer?

Schubert: *In der Hämatologie haben CAR-T-Zellen die Therapie bestimmter bösartiger Erkrankungen, die das Immunsystem betreffen, wesentlich bereichert, unter anderem, weil damit Patientinnen und Patienten behandelt werden können, für die es früher beispielsweise aufgrund des Alters, der Biologie der Erkrankung oder bestimmter Vorerkrankungen keine Therapieoptionen gab. CAR-T-Zellen werden hergestellt, indem Patientinnen bzw. Patienten Immunzellen entnommen, gentherapeutisch mit einem Rezeptor für Krebszellen ausgestattet und dann dem Patienten als CAR-T-Zellen zurückgegeben werden. Unsere Erfahrungen mit der CAR-T-Zell-Therapie sind weitgehend positiv. Wir sehen zum Teil dauerhafte Remissionen, also langanhaltendes Ansprechen der Krebserkrankung auf die Therapie, sodass manche Patientinnen und Patienten als geheilt gelten können. Trotzdem sind CAR-T-Zellen kein Wundermittel. Ansprechraten und -dauer sind schwer vorhersehbar, unter anderem hängen diese von der Art der Blutkrebserkrankung ab. Trotzdem haben CAR-T-Zellen meinen klinischen Alltag bei der Behandlung ei-*

niger hämatologischer Erkrankungen komplett gewandelt.

Ziegler: *In der Kinderheilkunde stehen uns seit kurzem für einige seltene angeborene lebensbedrohliche Erkrankungen sogenannte Genadditions-Therapien zur Verfügung. Das heißt: Die Funktion eines durch eine angeborene Veränderung defekten Gens wird durch die Infusion einer gesunden Genkopie ersetzt, wobei das defekte Gen im Körper verbleibt. Deswegen sprechen wir von Genaddition und nicht von Genersatz, wie es häufig in der Öffentlichkeit genannt wird. Diese revolutionären Behandlungsmöglichkeiten eröffnen uns für betroffene Kinder bisher nicht vorstellbare Perspektiven. Denn bislang bedeuteten die Gendefekte häufig ein frühes Todesurteil für die betroffenen Kinder, z. B. bei der spinalen Muskelatrophie, kurz SMA. Zwei Faktoren sind entscheidend für ihre Prognose: Zum einen das Neugeborenen-Screening auf diese Erkrankung, das heißt die Identifikation des genetischen Defekts schon bei der Geburt, und zum anderen die unmittelbare Behandlung. Bei guten Voraussetzungen können wir den Kindern heute mit der frühen Anwendung der Gentherapeutika zu einer normalen Entwicklung verhelfen. Aber: Wir sprechen nicht von Heilung, weil wir nicht wissen, wie lange der Effekt der Gentherapie anhält, und weil betroffene Kinder den genetischen Defekt trotz Therapie weiterhin in sich tragen und medizinische Nachsorgeuntersuchungen über sich ergehen lassen*

müssen. Wir sprechen jedoch aufgrund der Erfahrungen von einer extrem erfolgreichen und wirklich bahnbrechenden Therapie einer ansonsten zum Tode führenden Erkrankung. Zur Wahrheit gehört jedoch auch, dass wir bei Kindern, die bereits bei der Geburt Erkrankungssymptome der SMA aufweisen, mit einem Präparat wie Zolgensma® keine normale Entwicklung erreichen können. Deshalb ist es wichtig, entgegen der Boulevardpresse, nicht von einer „Heilungsspritze“ zu sprechen. Es hängt davon ab, ob das Kind noch asymptomatisch ist zum Zeitpunkt der Therapie, die Erkrankung also noch nicht ausgebrochen ist. Zum Glück ist das bei einem hohen Prozentsatz der Kinder durch die Einführung des flächendeckenden Neugeborenen-Screenings in Deutschland inzwischen der Fall.

Wie gehen Sie damit um, dass Langzeiteffekte derzeit noch ungewiss sind, sowohl in Bezug auf die Wirksamkeit als auch auf die Verträglichkeit?

Ziegler: Die Expertise ist ein ganz entscheidender Faktor. Wir brauchen spezialisierte Zentren, die in der Anwendung dieser Arzneimittel ausreichend Erfahrung aufweisen und eine engmaschige Langzeitbetreuung gewährleisten können. Da ist Deutschland schon gut aufgestellt. Wichtig ist, intensiv mit den Eltern zu sprechen, auch viel Erwartungsmanagement in der Kommunikation zu betreiben. Dazu gehört zum Beispiel, den Begriff „Heilung“ nicht in den Mund zu

nehmen, sondern realistisch zu bleiben. Außerdem gilt es, gemeinsam abzuwägen, wenn es unterschiedliche therapeutische Alternativen gibt. Die Therapie muss individuell zur Familie passen, man kann keine Schablone anwenden.

Wie sieht das in der Hämatologie aus?

Schubert: Grundsätzlich besteht die Gefahr, dass es durch die gentherapeutische Veränderung der Immunzellen, der T-Zellen, zu Entartungen kommen könnte. Derzeit werden einzelne Verdachtsfälle von der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA untersucht (FDA 2023). Allerdings scheint bei den mehreren zehntausend Patientinnen und Patienten, die bisher weltweit mit CAR-T-Zellen behandelt worden sind, der Nutzen der Therapie gegenüber dem Risiko der Entartungen bei weitem zu überwiegen. Allerdings sind kommerzielle CAR-T-Zell-Produkte erst seit 2018 in Deutschland zugelassen. Obwohl sie einer besonders intensiven Überwachung unterliegen, beschränkt sich somit die breite klinische Erfahrung auf die letzten 5 Jahre.

Wie stehen Patientinnen und Patienten diesen neuen Arzneimitteln gegenüber?

Ziegler: Ich nehme ein hohes Maß an Dankbarkeit wahr. Bei der SMA gab es schließlich vor dem Jahr 2017 gar keine zugelassene Therapie. Dabei ist für die Patientinnen und Patienten nicht

entscheidend, ob es ein Gentherapeutikum ist. Hauptsache es gibt eine Therapie, die die Prognose positiv verändert. Mit Blick auf mögliche Skepsis oder Kritik kommt es aus meiner Sicht darauf an, wie die Patientinnen und Patienten und vor allem ihre Eltern aufgeklärt und langfristig begleitet werden. Auf die Risiken müssen wir natürlich hinweisen, aber wir können mit diesen dank dem engen Sicherheitsnetz im deutschen Gesundheitssystem gut umgehen.

Schubert: *Das kann ich nur unterstreichen. Unser Patientenkollektiv ist vielleicht etwas offener gegenüber Gentherapien eingestellt, weil wir sie oft im Rahmen von klinischen Studien mit experimentellen therapeutischen Ansätzen behandeln. Die Patientinnen und Patienten bringen damit häufig schon eine Affinität zu neuartigen Therapien mit. In der Hämatologie gilt aber genauso: Grundvoraussetzung komplexer Therapien ist, dass sich Patientinnen und Patienten gut betreut fühlen und wissen, an wen sie sich im Falle von Problemen wenden können. Dankbarkeit für die neue Therapiemöglichkeit durch CAR-T-Zellen ist aber auch das, was ich bei meinen Patientinnen und Patienten wahrnehme.*

Zolgensma®, der bekannteste Vertreter der Gentherapeutika, wurde auf der Grundlage von Erkenntnissen von 21 damit behandelten Patientinnen und Patienten zugelassen. Im Allgemeinen werden ATMPs häufig im Rah-

men beschleunigter Verfahren auf der Grundlage von oftmals kürzeren Studienzeiträumen und kleinen Patientenspopulationen zugelassen. Wie bewerten Sie die Evidenzgrundlage bzw. wie gehen Sie damit um?

Ziegler: *Das ist eine wichtige Frage. Wir bräuchten einen besseren und harmonisierten Prozess der Bewertung der Evidenz bei und vor allem nach Zulassung in Deutschland, der jedoch nicht dazu führen darf, dass das Produkt zu einem späteren Zeitpunkt für die Patientinnen und Patienten verfügbar ist. Zumindest nicht bei Erkrankungen, für die es noch keine Therapiealternativen gibt. Da ist dieser sehr schnelle Prozess der bedingten Zulassung mit wenig verfügbarer Evidenz aus unserer Sicht richtig. Wenn es allerdings, wie bei Zolgensma®, eine zugelassene Alternativtherapie gibt, dann muss man aus medizinischer Perspektive sagen, dass die Evidenz bei der Zulassung im Zweifel besser sein müsste als sie zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist. Ein Beispiel: Für mich ist es als Mediziner nicht nachvollziehbar, warum es zum Zeitpunkt der Zulassung keine Head-to-Head-Studie, also einen direkten Vergleich mit der bereits zugelassenen therapeutischen Alternative geben muss. Wenn bereits ein Präparat auf dem Markt zugelassen ist, das eine sehr gute Wirksamkeit zeigt, sollten Vergleichsstudien mit Nachweis einer überlegenen therapeutischen Wirksamkeit gegenüber dem bereits zugelassenen*

und verfügbaren Medikament auch im Bereich der seltenen Erkrankungen verpflichtend sein.

Schubert: Wir haben es im Bereich der ATMPs mit Erkrankungen zu tun, die weltweit eine sehr geringe Patientenzahl aufweisen, auch wenn die Anwendungsbereiche der CAR-T-Zellen um ein Vielfaches größer sind als die der pädiatrischen Gentherapien. Daher sind hier einige Zulassungen tatsächlich auf der Grundlage von Head-to-Head-Studien ausgesprochen worden.

Gleichwohl sind einige Lymphome so selten, dass es unter Umständen sehr lange dauern kann, bis man Daten einer Therapie zu einer großen Zahl von Patientinnen und Patienten zusammen hat. Register mit systematischer Datenerfassung sowie anwendungsbegleitenden Datenerhebungen können zusätzlich helfen, diesem Problem zu begegnen und Evidenzlücken bei Zulassung zu schließen. Ich halte die sogenannte anwendungsbegleitende Datenerhebung nach der Zulassung deshalb ebenfalls für ein sinnvolles Zusatzinstrument, allerdings muss der damit verbundene bürokratische Aufwand im klinischen Alltag leistbar sein.

Die Wirksamkeit der Therapie steht natürlich an oberster Stelle. Welchen Einfluss hat daneben der Preis der Arzneimittel?

Ziegler: Wir Ärztinnen und Ärzte unterliegen dem Wirtschaftlichkeitsgebot in der Verordnung von Arzneimitteln – und dieser Verantwortung sind wir uns bewusst. Aus meiner Sicht ist klar, dass wir uns die explodierende Zahl von teuren Therapien wie ATMPs in der gegenwärtigen Form auf Dauer nicht leisten können. Womöglich gäbe es irgendwann einen gewissen Auswahldruck, weil nur eine endliche Menge an Geld im Solidarsystem der Krankenkassen zur Verfügung steht. Nach welchen Maßstäben wollen wir dann diese Therapien verteilen? Der wichtigste Maßstab für uns als Medizinerinnen und Mediziner sind die Wirksamkeit und Sicherheit nach Zulassung. Deshalb sollte der Preis daran gekoppelt werden.

Grundsätzlich würde ich mir ein deutlich flexibleres System in der Preisanpassung wünschen. Dies beinhaltet zum einen ein sinnvolles und transparentes System der Preisbildung, das offenlegt, auf welcher Berechnungsgrundlage der Marktpreis eines spezifischen Arzneimittels beruht. Als Arzt finde ich es wichtig, den Preis nachvollziehen zu können. Als Grund wird immer die teure Entwicklung genannt. Wenn man sich aber die Entwicklung einiger neuartiger Arzneimittel anschaut, sind sie nicht selten in der Philanthropie entstanden. Eine neuartige Preisbildung zu etablieren, z. B. auf der Basis europäischer Durchschnittspreise, wäre sicher nicht einfach, aber ich denke, man könnte es über die Jahre hinweg schaffen, wenn man ein wachsendes

Wissen und ausreichend Vergleichsfälle hat. Nach Zulassung wäre dann eine dynamische Anpassung des Preises an die tatsächliche Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels wichtig.

Das heißt, ein gutes Medikament, welches sich auch nach Zulassung als entsprechend wirksam und sicher erweist, soll gern einen höheren Preis behalten. Wenn das neue Präparat diese Anforderungen nach Zulassung aber nicht ausreichend erfüllt, was leider auch vorkommt, sollte der Preis entweder sehr schnell sinken oder das Produkt wieder vom Markt genommen werden können, sofern es ethisch und moralisch vertretbar ist.

Welchen Beitrag leistet INTEGRATE-ATMP zur Versorgung mit ATMPs?

Schubert: *Letztendlich geht es darum, die Versorgung der Patientinnen und Patienten, die ATMPs erhalten, zu verbessern, und zwar auf verschiedenen Ebenen: Die Vor- und Nachsorge von Patientinnen und Patienten wird strukturiert und standardisiert, der damit verbundene Aufwand beziffert. Die Effekte der ATMPs werden in einem ATMP-Dachregister – keinem Indikationsregister –*

erfasst. Eine telemedizinische Plattform wird die Kommunikation aller an der Behandlung Beteiligten erleichtern und uns Auskunft darüber geben, wie es unseren Patientinnen und Patienten mit solchen Therapien tatsächlich geht. Patientenzentrierte Endpunkte können sich nämlich von dem unterscheiden, was wir als Behandelnde aktuell als relevante Endpunkte ansehen. Insgesamt sollen Prozesse, die mit der Anwendung von ATMPs einhergehen, qualitätsgesichert, effizient und kostendeckend gestaltet werden und auf zu erwartende zukünftige ATMP-Zulassungen übertragen werden können.

Literatur

Bundestag (2022). Gesetz zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz) vom 7. November 2022. Bundesgesetzblatt 2022(Teil 1 Nr. 42): 1990-2001.

EMA (2023a). Strimvelis: EPAR - Product information. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/strimvelis> (letzte Aktualisierung am 19.09.2023, Zugriff am 11.10.2023).

EMA (2023b). Kymriah: EPAR - Product Information. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_de.pdf (letzte Aktualisierung am 10.05.2023, Zugriff am 13.10.2023).

EMA (2023c). Yescarta: EPAR - Product Information. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_de.pdf (letzte Aktualisierung am 30.01.2023, Zugriff am 13.10.2023).

EMA (2023d). Luxturna: EPAR - Product Information. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luxturna-epar-product-information_de.pdf (letzte Aktualisierung am 28.07.2023, Zugriff am 13.10.2023).

EMA (2023e). Zolgensma: EPAR - Product information. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_de.pdf (letzte Aktualisierung am 29.08.2023, Zugriff am 11.10.2023).

EMA (2023f). Tecartus: EPAR - Product Information. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_de.pdf (letzte Aktualisierung am 30.01.2023, Zugriff am 13.10.2023).

EMA (2023g). Libmeldy: EPAR - Product information. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libmeldy> (letzte Aktualisierung am 17.04.2023, Zugriff am 11.10.2023).

EMA (2023h). Abecma: EPAR - Product Information. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information_de.pdf (letzte Aktualisierung am 27.07.2023, Zugriff am 13.10.2023).

EMA (2023i). Breyanzi: EPAR - Product Information. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information_de.pdf (letzte Aktualisierung am 11.10.2023, Zugriff am 13.10.2023).

EMA (2023j). Carvykti: EPAR - Product Information. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_de.pdf (letzte Aktualisierung am 26.07.2023, Zugriff am 13.10.2023).

EMA (2023k). Upstaza: EPAR - Product Information. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/upstaza-epar-product-information_de.pdf (letzte Aktualisierung am 09.06.2023, Zugriff am 13.10.2023).

EMA (2023l). Roctavian: EPAR - Product Information. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roctavian-epar-product-information_de.pdf (letzte Aktualisierung am 12.09.2023, Zugriff am 13.10.2023).

EMA (2023m). Hemgenix: EPAR - Product Information. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemgenix-epar-product-information_de.pdf (letzte Aktualisierung am 20.06.2023, Zugriff am 13.10.2023).

EMA (2023n). Hemgenix - etranacogene dezaparvovec. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemgenix> (letzte Aktualisierung am 20.06.2023, Zugriff am 15.09.2023).

EMA (2022). Imlygic: EPAR - Product Information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imlygic-epar-product-information_de.pdf (letzte Aktualisierung am 22.11.2022, Zugriff am 06.10.2023).

FDA (2023). FDA Investigating Serious Risk of T-cell Malignancy Following BCMA-Directed or CD19-Directed Autologous Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell Immunotherapies. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-investigating-serious-risk-t-cell-malignancy-following-bcma-directed-or-cd19-directed-autologous> (letzte Aktualisierung am 28.11.2023, Zugriff am 15.01.2024).

G-BA (2023). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Eladocogene Exuparvovec (Aromatische-L-Aminosäure Decarboxylase-(AADC)-Mangel, ≥ 18 Monate) vom 2. Februar 2023. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss.

G-BA (2021a). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atidarsagen autotemcel (Metachromatische Leukodystrophie mit biallelischer Mutation im ARSA-Gen) vom 4. November 2021. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss.

G-BA (2021b). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Onasemnogen-Abepravovec (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie). Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/689/-beschlusse> (letzte Aktualisierung am 04.11.2021, Zugriff am 15.01.2023).

G-BA.AMNOG–Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V. <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/> (Zugriff am 16.01.2024).

GKV-SV (2024). Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. zuletzt aktualisiert: Januar 2024. Berlin: GKV-Spitzenverband.

GKV-SV (2023). Einigung auf ein ergebnisbasiertes prospektives Kohortenmodell für EU-weit erste Gentherapie gegen Hämophilie A. GKV-Spitzenverband. https://www.gkv-spitzenverband.de/gkv_spitzenverband/presse/pressemitteilungen_und_statements/pressemitteilung_1718538.jsp (letzte Aktualisierung am 08.12.2023, Zugriff am 09.02.2024).

Légifrance (2022). LOI n° 2022-1616 du 23 décembre 2022 de financement de la sécurité sociale pour 2023 (1). <https://www.legifrance.gouv.fr/orf/id/JORF-TEXT000046791754> (letzte Aktualisierung am 23.12.2023, Zugriff am 09.02.2024).

Glaeske, G (2021). Innovationsreport 2021. Bremen: SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Universität Bremen, Techniker Krankenkasse.

Greiner, W; Witte, J; Gensorowsky, D; Diekmannshemke, J (2023). AMNOG-Report 2023: Das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz und seine Auswirkungen. Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (Band 43). Bielefeld & Hamburg.

Interpharma. Gentherapie: Krankheiten mit Genen behandeln. Interpharma Verband der forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz. <https://biotechlerncenter.interpharma.ch/themen/gentherapie-krankheiten-mit-genen-behandeln/5-meilensteine-der-gentherapie/> (Zugriff am 08.02.2024).

Montero, A; Sparks, G; Kirzinger, A; Valdes, I; Hamel, L (2023). KFF Health Tracking Poll July 2023: The Public's Views Of New Prescription Weight Loss Drugs And Prescription Drug Costs. <https://www.kff.org/health-costs/poll-finding/kff-health-tracking-poll-july-2023-the-publics-views-of-new-prescription-weight-loss-drugs-and-prescription-drug-costs/> (letzte Aktualisierung am 04.08.2023, Zugriff am 14.12.2023).

Nuyken, AW; Ort, K (2021). Die größten Pharmafirmen weltweit - Analyse der wichtigsten Finanzkennzahlen der Geschäftsjahre 2018, 2019 und 2020. Eschborn: Ernst & Young GmbH Wirtschaftsprüfungsgesellschaft.

TK; aQua-Institut GmbH (2023). Arzneimittel-Fokus; Pillen, Preise und Patente. Hamburg: Techniker Krankenkasse, aQua-Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH.

Vogler, S (2018). Marktzugang, Erstattung und Preissetzung neuer patentgeschützter Arzneimittel in der Europäischen Union. In: Arzneiverordnungs-Report 2018. Schwabe, U; Paffrath, D; Ludwig, W-D; Klauber, J (Eds.). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag GmbH Deutschland.

Vogler, S; Paris, V; Ferrario, A; Wirtz, VJ; de Joncheere, K; Schneider, P; Pedersen, HB; Dedet, G; Babar, Z-U-D (2017). How Can Pricing and Reimbursement Policies Improve Affordable Access to Medicines? Lessons Learned from European Countries. *Applied Health Economics and Health Policy* 15: 307-321.

Wild, C; Sehic, O (2022). ATMPs und Gentherapien in Entwicklung. Horizon Scanning – Update 2022. AIHTA Policy Brief 006b/ 1. Update. Austrian Institut for Health Technology Assessment GmbH (aihta). <https://eprints.aihta.at/1383/> (letzte Aktualisierung am 10.06.2022, Zugriff am 15.01.2024).

Wouters, OJ; Berenbrok, LA; He, M; Li, Y; Hernandez, I (2022). Association of Research and Development Investments With Treatment Costs for New Drugs Approved From 2009 to 2018. *JAMA Netw Open* 5(9): e2218623.

Bereits im Mai 2019 verabschiedete die WHO eine Resolution zur Verbesserung der Transparenz der Märkte für Arzneimittel, Impfstoffe und andere Gesundheitsprodukte (WHO 2019). Mit dem Beschluss sollte eine Verpflichtung für Hersteller geschaffen werden, unterschiedliche Informationen offenzulegen, unter anderem nach Ländern: Preise, Umsätze, verkaufte Einheiten, Marketingkosten und Patentlandschaften sowie Informationen über Ergebnisse und Kosten klinischer Studien und staatliche Förderungen zu Forschung und Entwicklung. Berichten zufolge wurden die Forderungen der Resolution insbesondere von den Ländern, in denen die betroffenen Hersteller stark vertreten sind, darunter auch Deutschland, in der finalen Fassung erheblich abgemildert, insbesondere in Bezug auf die Transparenz der Forschungs- und Entwicklungskosten (Benkimoun 2019; KEI online 2019a).

Mit Einführung der Gentherapien gewinnt das Thema jedoch an Brisanz. Denn

die Differenz zwischen realen und von den Herstellern beteuerten oder in (auch in diesem Bericht referenzierten) Veröffentlichungen geschätzten Forschungskosten ist bei Gentherapeutika vermeintlich noch größer als bei herkömmlichen Arzneimitteln. Dies hängt mit der zunehmenden Nutzung beschleunigter Zulassungsverfahren, mit der kürzeren Dauer der klinischen Studien und mit der oftmals viel geringeren Zahl an Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen zusammen. So wurde z. B. Zolgensma[®], ein Gentherapeutikum zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA), auf der Grundlage von Erkenntnissen von nur 21 damit behandelten Patientinnen und Patienten zugelassen (FDA 2019). Hinzu kommt, dass die Forschungskosten in Höhe von rund einer halben Milliarde USD, die zu Zolgensma[®] führten, zu einem nicht unbeträchtlichen Anteil aus öffentlichen Geldern und privaten Spenden finanziert wurden (KEI online 2019b). Mehr denn je ist eine Offenlegung der tatsächlichen Forschungs- und

Entwicklungskosten erforderlich. Diese Forderung ist keineswegs unrealistisch, denn in Japan ist dies längst Realität und die USA werden demnächst folgen.

Bisher hat die nutzenbasierte Preisbildung trotz wiederholten gesetzlichen Nachjustierungen die Steigerung der Arzneimittelausgaben kaum bremsen können. Nicht nur therapeutisch sind die Gentherapien ein Paradigmenwechsel, sie bringen auch aufgrund des extrem hohen Preisniveaus und häufig fehlender Referenzarzneimittel im Markt das System an seine Grenzen und erfordern das Überdenken der bisher geltenden Preisbildungskriterien. Deutschland sollte nicht als Referenzland für hohe Arzneimittelpreise in der EU gelten, sondern weiterhin einen Standard für hohe Versorgungsqualität darstellen. Dazu sollen Innovationen auch weiterhin in realistischer Weise gefördert werden, aber dennoch muss der Zugang zur Versorgung auch langfristig und für alle sichergestellt sein. Vor diesem Hintergrund ist zu diskutieren, bei der Preisgestaltung neuer Arzneimittel statt einer vorwiegend nutzenbasierten künftig eher eine kriterien- und kostenbasierte Betrachtung anzustreben.

Ziel soll sein, eine der hohen Arzneimittelpreise geschuldete Priorisierung zu vermeiden, wie sie bereits anderswo stattfindet (DutchNews 2023).

Vielmehr soll dieser Report das Bewusstsein schärfen und eine Diskussionsgrundlage schaffen. Innovative Arzneimittel, darunter auch Gentherapeutika, sind nämlich nur dann echte Hoffnungsträger, wenn sie tatsächlich allen Patientinnen und Patienten, die von ihnen profitieren können, zur Verfügung stehen, ohne das System zu überfordern.

Literatur

Benkimoun, P (2019). L'OMS se prononce pour la transparence sur les prix des médicaments. Le Monde. https://www.lemonde.fr/sante/article/2019/05/28/l-oms-se-prononce-pour-la-transparence-sur-les-prix-des-medicaments_5468786_1651302.html (letzte Aktualisierung am 29.05.2019, Zugriff am 15.01.2024).

DutchNews (2023). Rules for cancer medicines to be tightened amid cost concerns. <https://www.dutchnews.nl/2023/05/rules-for-cancer-medicines-to-be-tightened-amid-cost-concerns/> (letzte Aktualisierung am 16.05.2023).

FDA (2019). FDA approves innovative gene therapy to treat pediatric patients with spinal muscular atrophy, a rare disease and leading genetic cause of infant mortality. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-innovative-gene-therapy-treat-pediatric-patients-spinal-muscular-atrophy-rare-disease> (letzte Aktualisierung am 24.05.2019, Zugriff am 15.01.2024).

KEI online (2019a). KEI Statement on Adoption of the WHA72 Transparency Resolution. Knowledge Ecology International. <https://www.keionline.org/30887> (letzte Aktualisierung am 28.05.2019, Zugriff am 15.01.2024).

KEI online (2019b). Charity and NIH funding related to Zolgensma. Knowledge Ecology International. <https://www.keionline.org/charity-nih-funding-related-to-zolgensma> (letzte Aktualisierung am 14.06.2019, Zugriff am 12.01.2024).

WHO (2019). SEVENTY-SECOND WORLD HEALTH ASSEMBLY, A72/A/CONF./2 Rev.1, Agenda item 11.7, 28 May 2019. Improving the transparency of markets for medicines, vaccines, and other health products (FOOTNOTE). https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_ACONF2Rev1-en.pdf (Zugriff am 15.01.2024).

Arzneimittel-Fokus – Herausgeber: Techniker Krankenkasse, Unternehmenszentrale, Bramfelder Straße 140, 22305 Hamburg, tk.de, Innovation und Versorgung, Team Arzneimittelverordnungssteuerung; Tim Steimle (verantwortlich), aQua – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, Maschmühlenweg 8–10, 37073 Göttingen, aqua-institut.de; Konzeption: Dr. Goentje-Gesine Schoch; Autorenschaft Techniker Krankenkasse: Dr. Ghainsom Kom, Dr. Sandra Neitemeier, Svenja van Eijk, Anne Wunsch, Dr. Dan Dammann, Svenja Blank, Lars Diel; Autorenschaft aQua-Institut: Sarah Holtz, Marvin Jungesblut, Dr. Petra Kaufmann-Kolle; Gestaltung Titel: The Ad Store GmbH; Titelfoto: Getty Images; Gestaltung Innenteil: Carmen Mönkemeyer (aQua-Institut); Grafiken: The Ad Store GmbH; Produktion: Nicole Klüver (Techniker Krankenkasse); Litho: Brandport GmbH

© **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.
Stand: Februar 2024.

aQua
ZUKUNFT DURCH QUALITÄT

