

# Langwirksame Gentherapien: aktuelle Entwicklungsaktivitäten und Herausforderungen für das GKV-System

---

Systematische Registerrecherche zur Identifikation langwirksamer Gentherapien ab Entwicklungsphase III und deren möglichen Auswirkungen auf das Finanzierungssystem der GKV

STUDIEN  
BERICHT

---

# **Langwirksame Gentherapien: aktuelle Entwicklungsaktivitäten und Herausforderungen für das GKV-System**

---

Systematische Registerrecherche zur Identifikation langwirksamer Gentherapien ab Entwicklungsphase III und deren möglichen Auswirkungen auf das Finanzierungssystem der GKV

Fabian Berkemeier  
Mathilda Diel  
Stephanie Sussmann

## **Studie**

im Auftrag der Merck Serono GmbH

Berlin, September 2018

---

## **Autoren**

**Fabian Berkemeier**  
**Stephanie Sussmann**  
IGES Institut GmbH  
Friedrichstraße 180  
10117 Berlin

**Mathilda Diel**  
AiM GmbH (Teil der IGES Gruppe)  
Assessment in Medicine, Research and Consulting  
Marie-Curie-Straße 8  
79539 Lörrach

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Hintergrund</b>	<b>8</b>
1.1	<b>Gentherapien auf dem Sprung zur Marktreife nach Jahrzehnten der Forschung und Entwicklung</b>	<b>8</b>
1.1.1	Fünf Jahrzehnte von der Entdeckung des Gentransfers bis zur ersten zugelassenen Gentherapie	8
1.1.2	Zulassungsrechtliche Kategorisierung von Gentherapien	8
1.1.3	Zugelassene Gentherapeutika und aktueller Forschungsstand zu Entwicklungsaktivitäten	10
1.2	<b>Herausforderungen bei der Abbildung von Gentherapien im Erstattungs- und Finanzierungssystem der GKV</b>	<b>11</b>
1.2.1	Umgang mit langwirksamen Gentherapeutika im Rahmen der frühen Nutzenbewertung	11
1.2.2	Finanzierung von Gentherapeutika im stationären Sektor	13
1.2.3	Refinanzierung von Gentherapien durch den Morbi-RSA	14
1.3	<b>Ziele der Studie</b>	<b>20</b>
<b>2.</b>	<b>Methodik</b>	<b>21</b>
2.1	<b>Methodisches Gesamtkonzept der Studie</b>	<b>21</b>
2.2	<b>Identifikation langwirksamer Gentherapien durch systematische Registerrecherche</b>	<b>22</b>
2.2.1	Eingeschlossene Studienregister und ergänzende Datenbankrecherchen	22
2.2.2	Suchstrategie in klinischen Studienregistern und ergänzenden Datenbanken	23
2.2.3	Extraktion von Interventionen und Darreichungsschema	23
2.2.4	Trefferselektion, Ein- und Ausschlusskriterien	24
2.3	<b>Dimensionierung möglicher GKV-Versichertenzahlen durch epidemiologische Literaturrecherchen</b>	<b>26</b>
2.4	<b>Auswirkungen auf GKV-Zuweisungen: Kategorisierung der Herausforderungen im Morbi-RSA</b>	<b>27</b>
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>29</b>
3.1	<b>Langwirksame Gentherapien in späten Phasen klinischer Entwicklung (ab Phase III)</b>	<b>29</b>
3.2	<b>Erkrankungen und epidemiologische Dimensionierung</b>	<b>30</b>
3.3	<b>Abbildung der Erkrankungen im Morbi-RSA und resultierende Herausforderungen</b>	<b>31</b>
<b>4.</b>	<b>Fazit und Diskussion</b>	<b>34</b>
4.1	<b>Bedeutung der Ergebnisse für die Beurteilung zukünftiger Entwicklungen</b>	<b>34</b>
4.2	<b>Limitationen der Studie und weiterer Forschungsbedarf</b>	<b>35</b>
<b>5.</b>	<b>Tabellarischer Anhang</b>	<b>38</b>
5.1	<b>Eingeschlossene langwirksame Gentherapien</b>	<b>38</b>

---

---

<b>5.2</b>	<b>Erkrankungen mit Entwicklungsaktivität langwirksamer Gentherapien</b>	<b>40</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>45</b>
	<b>Abbildungen</b>	<b>5</b>
	<b>Tabellen</b>	<b>5</b>
	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>6</b>

---

**Abbildungen**

Abbildung 1:	Zulassungsrechtliche Klassifikation von ATMP	9
Abbildung 2:	Herausforderungen durch Gentherapien im Morbi-RSA	19
Abbildung 3:	Drei Hauptelemente des methodischen Gesamtkonzepts	21
Abbildung 4:	PRISMA-Diagramm - Ergebnisse der Registerrecherche	29
Abbildung 5:	Anzahl langwirksamer Gentherapien nach Therapiegebiet	30
Abbildung 6:	Anzahl Erkrankungen nach betroffenen Versicherten	31
Abbildung 7:	Abbildung der Erkrankungen im Morbi-RSA und resultierende Herausforderungen	32

**Tabellen**

Tabelle 1:	Zugelassene GTMP	10
Tabelle 2:	Wettbewerbliche Effekte durch zeitversetzte Umstellung von Versicherten auf eine langwirksame Gentherapie	18
Tabelle 3:	Berücksichtigte und nicht herangezogene Studienregister und Datenbanken	22
Tabelle 4:	Ein- und Ausschlusskriterien für die Trefferselektion	24
Tabelle 5:	GKV-Population nach Morbi-RSA-Kategorien	33
Tabelle 6:	Eingeschlossene langwirksame Gentherapien	38
Tabelle 7:	Erkrankungen mit Entwicklungsaktivität langwirksamer Gentherapien	40

---

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
ADA-SCID	Schwerer Immundefekt infolge eines Adenosin-Desaminase-Mangels
ALL	B-Zell akute lymphatische Leukämie
ATMP	Arzneimittel für neuartige Therapien (advanced therapy medicinal products)
BVA	Bundesversicherungsamt
CAT	Ausschuss für neuartige Therapien (committee for advanced therapies)
CMA	Conditional marketing authorization
DDD	Definierte Tagesdosis (defined daily dose)
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
DRG	Krankenhausfallpauschalen (diagnosis related groups)
EBM	Evidenzbasierte Medizin
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EU	Europäische Union
EUCTR	Klinisches Studienregister der EU (EU Clinical Trials Register)
FDA	US-amerikanische Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	GKV-Spitzenverband
GTMP	Gentherapeutika (gene therapy medicinal products)
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppen
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification

---

<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LPLD	Lipoproteinlipasedefizienz
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenkassen
PKV	Private Krankenversicherung
PMBCL	Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled trials
sCTMP	Somatische Zelltherapeutika (somatic cell therapy medicinal products)
TEP	Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (tissue engineered products)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WHO ICTRP	Plattform für internationale klinische Studienregister der WHO (International Clinical Trials Registry Platform)
WIdO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

---

## 1. Hintergrund

### 1.1 Gentherapien auf dem Sprung zur Marktreife nach Jahrzehnten der Forschung und Entwicklung

#### 1.1.1 Fünf Jahrzehnte von der Entdeckung des Gentransfers bis zur ersten zugelassenen Gentherapie

Die Behandlung schwerwiegender Erkrankungen durch Gentherapien stellt seit Jahrzehnten eines der großen Ziele der medizinischen Forschung dar. Der zugrundeliegende Ansatz ist ein Transfer von Genmaterial in Zellen durch die Verwendung eines Vektors („Genfähre“) mit dem Ziel, die Genexpression der Zelle zu verändern (Kay 2011). Je nach Indikation und Therapieansatz kann dabei entweder (1) ein funktionales Gen einer Zelle hinzugefügt werden, (2) ein dysfunktionales Gen einer Zelle korrigiert werden oder (3) ein natürliches Gen modifiziert werden, um eine bestimmte Funktion zu erfüllen.

Die Geschichte der Entwicklung von Gentherapien ist eng verknüpft mit den großen Meilensteinen der Erforschung des menschlichen Genoms. Neue Erkenntnisse im Bereich der Genomforschung ermöglichten dabei jeweils neue Forschungsansätze zu deren therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten. Das Prinzip des Gentransfers ist grundsätzlich durch die Arbeiten von Zinder und Lederberg (1952), Szybalska und Szybalski (1962) sowie Rogers und Pfuderer (1968) seit den 1960er-Jahren bekannt. Mehr als 20 Jahre nach dessen Entdeckung begann 1990 die erste genehmigte klinische Studie einer Gentherapie am Menschen (Blaese *et al.* 1995). Die erste Zeit der klinischen Erprobung von Gentherapien in den 1990er-Jahren war dabei durch beachtenswerte Durchbrüche, jedoch auch durch tragische Rückschläge gekennzeichnet, insbesondere im Zusammenhang mit vektorinduzierten Immunreaktionen und Neoplasien (Dunbar *et al.* 2018). Durch weitere Grundlagenforschung gelang es schließlich seit den 2000er-Jahren, insbesondere die zum „Einschleusen“ von Genmaterial verwendeten Vektoren so weiterzuentwickeln, dass eine Translation verschiedener Therapieansätze in die klinische Phase erfolgen konnte (Dunbar *et al.* 2018). Im Jahr 2012 wurde schließlich die erste Gentherapie in Europa durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen (Ylä-Herttuala 2012) – mehr als 50 Jahre nach Entdeckung des zugrundeliegenden Prinzips des Gentransfers.

#### 1.1.2 Zulassungsrechtliche Kategorisierung von Gentherapien

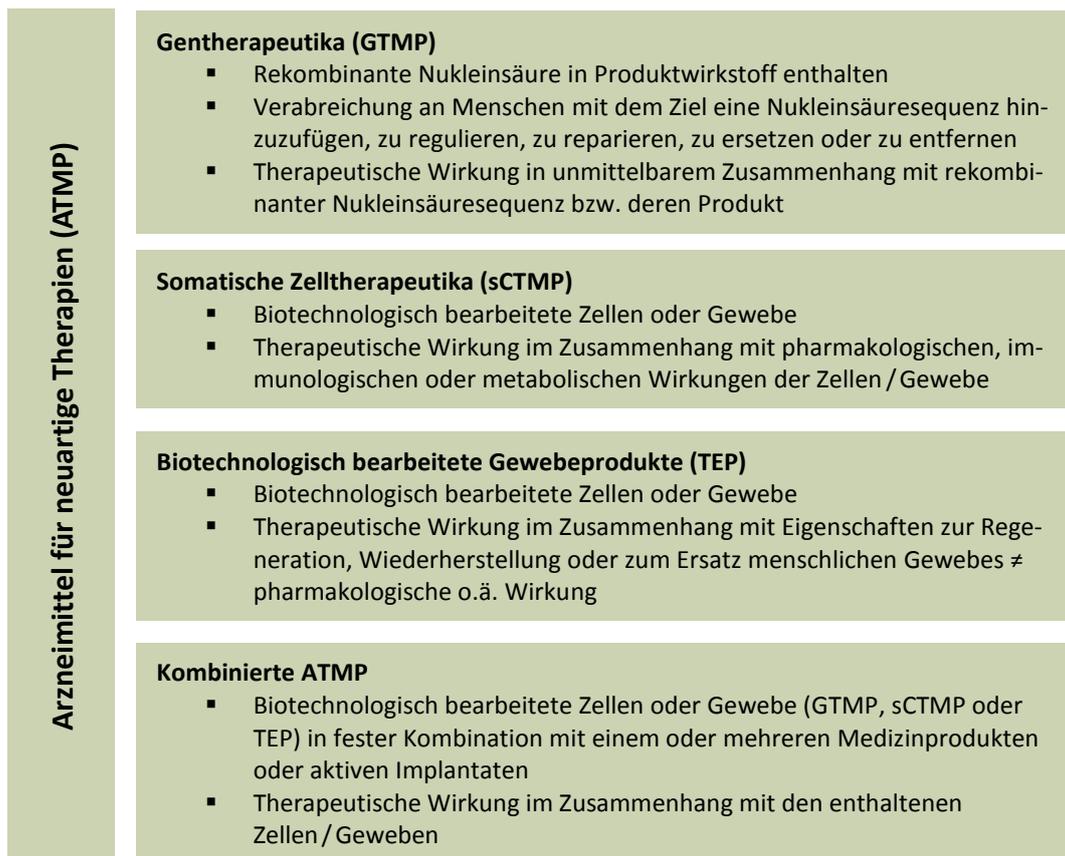
Auf europäischer Ebene existiert seit 2012 ein spezifisches Zulassungsverfahren<sup>1</sup> für neuartige Therapien (advanced therapy medicinal products – ATMP). ATMP umfassen aus zulassungsrechtlicher Sicht neben Gentherapeutika (gene therapy medicinal products – GTMP) auch somatische Zelltherapeutika (somatic cell

---

<sup>1</sup> Verordnung (EG) Nr. 1394/2007

therapy medicinal products – sCTMP) und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (tissue engineered products – TEP). Ergänzend werden kombinierte ATMP (combined ATMP) aus Medizinprodukten und ATMP dazugezählt. Abbildung 1 zeigt schematisch diese zulassungsrechtliche Einteilung sowie die zentralen definitorischen Eigenschaften der einzelnen Kategorien.

Abbildung 1: Zulassungsrechtliche Klassifikation von ATMP



Quelle: IGES Institut nach Committee for Advanced Therapies (2015)

Die Kategorisierung von ATMP stellt im Einzelfall teilweise eine Herausforderung dar und erfolgt durch den Ausschuss für neuartige Therapien der EMA (committee for advanced therapies – CAT). Die Komplexität der Kategorisierung sowie eine leicht abweichende Definition und Klassifikation von Gentherapeutika durch die US-amerikanische Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration – FDA) führen dazu, dass die Verwendung des Begriffs „Gentherapien“ (bzw. „gene therapies“) sowohl in der Fachliteratur als auch in der öffentlichen Diskussion nicht immer eine Klassifikation als GTMP nach EMA-Definition impliziert, sondern oftmals GTMP und sCTMP, teilweise zusätzlich bestimmte TEP, einschließt.

### 1.1.3 Zugelassene Gentherapeutika und aktueller Forschungsstand zu Entwicklungsaktivitäten

Bis September 2018 wurden in der Europäischen Union (EU) fünf GTMP zentral zugelassen. Die Zulassung des ersten in Europa zugelassenen Gentherapeutikums – Glybera® – lief im Oktober 2017 aus; der Antrag auf Verlängerung wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer zurückgezogen (Chiesi Farmaceutici Spa 2017). Tabelle 1 gibt einen Überblick über die in der EU zugelassenen GTMP.<sup>2</sup>

Tabelle 1: Zugelassene GTMP

Wirkstoff / Produkt	Indikationsgebiet	Zulassungsstatus
Alipogen tiparvovec Glybera®	Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD)	Zugelassen seit 10/2012 Zulassungsablauf 10/2017
Talimogen laherparepvec Imlygic®	Melanom (inoperabel, metastasiert)	Zugelassen seit 12/2015
Strimvelis®	Schwerer Immundefekt infolge eines Adenosin-Desaminase-Mangels (ADA-SCID)	Zugelassen seit 05/2016
Tisagenlecleucel Kymriah®	B-Zell akute lymphatische Leukämie (ALL); diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)	Zugelassen seit 08/2018
Axicabtagen ciloleucel Yescarta®	DLBCL; primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL)	Zugelassen seit 08/2018

Quelle: IGES Institut nach Paul-Ehrlich-Institut (2018) und Europäische Arzneimittel-Agentur (2018)

Der Einführung des ersten Gentherapeutikums im Jahr 2012 ging eine lange Phase der Forschung und klinischen Entwicklung von potentiellen Therapieansätzen voraus (vgl. Abschnitt 1.1.1). Vor diesem Hintergrund untersuchten Edelstein *et al.* (2004) bereits im Jahr 2004 die Anzahl registrierter klinischer Studien zu Gentherapeutika chronologisch zwischen 1989 und 2003. Die zugrundeliegende Datenbank wird seither fortlaufend aktualisiert. Bis November 2017 geben Ginn *et al.* (2018) auf Basis dieser Datenbank die Anzahl klinischer Studien zu Gentherapeutika mit 2.597 an, davon (jeweils gerundet) 57% in Phase I, 21% in Phase I/II, 17% in Phase II und 5% in Phasen II/III oder III. Unter Verwendung der ATMP-Definition der EMA geben Hanna *et al.* (2016) die Anzahl von klinischen Studien für den Zeitraum 1999 bis Juni 2015 mit 939 an, davon (jeweils gerundet) 64% in Phase I oder I/II, 28% in Phase II oder II/III und 7% in Phase III.

<sup>2</sup> Nach Abschluss der Arbeiten an diesem Bericht im Juli 2018 wurden die beiden GTMP Kymriah® und Yescarta® am 27.08.2018 durch die EU-Kommission zugelassen. Der Abschnitt 1.1.3 und die Tabelle 1 wurden dementsprechend vor der Veröffentlichung angepasst.

Die existierenden Forschungsarbeiten beschreiben dabei jeweils die Anzahl klinischer Studien zu Gentherapien, nicht jedoch die Anzahl zugrundeliegender Therapien bzw. Produkte. Daher lässt sich auf Basis der Literatur bisher keine Aussage darüber treffen, welche Anzahl von Gentherapeutika sich aktuell in fortgeschrittenen Phasen klinischer Entwicklungsprogramme befindet und damit potentiell in der näheren Zukunft eine Marktzulassung erhalten könnte. Da klinische Entwicklungsprogramme i. d. R. mehrere klinische Studien verschiedener Phasen in potentiell verschiedenen Indikationsgebieten umfassen, ist jedoch davon auszugehen, dass die Anzahl von Gentherapeutika erheblich niedriger liegt als die Anzahl klinischer Studien zu Gentherapeutika.

## **1.2 Herausforderungen bei der Abbildung von Gentherapien im Erstattungs- und Finanzierungssystem der GKV**

### **1.2.1 Umgang mit langwirksamen Gentherapeutika im Rahmen der frühen Nutzenbewertung**

Seit 2011 erfolgt die Preisfindung für innovative Arzneimittel einheitlich für Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie der Privaten Krankenversicherung (PKV) auf Basis der frühen Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 35a SGB V. Im Rahmen eines zweistufigen Prozesses bestehend aus früher Nutzenbewertung und Preisverhandlungen zwischen GKV-Spitzenverband (GKV-SV) und pharmazeutischem Unternehmer (pU) wird ein Erstattungsbetrag verhandelt bzw. durch eine Schiedsstelle festgelegt, welcher ab dem 13. Monat nach Markteinführung gilt (§ 130b SGB V). Innerhalb der ersten zwölf Monate erfolgt eine Erstattung auf Basis freier Preissetzung.

#### **Inkongruente Evidenzanforderungen zwischen Zulassung und früher Nutzenbewertung**

Eine maßgebliche Grundlage der Preisfindung stellt dabei die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) dar. Diese erfolgt durch den G-BA anhand strikter Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EBM) auf Basis einer Dossierbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lediglich für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drugs) erfolgt bis zur Überschreitung einer jährlichen Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro die Dossierbewertung durch den G-BA, wobei dieser lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens bestimmt, da gemäß § 35a Abs. 1 S. 11 ein Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt gilt.

Für alle anderen Arzneimittel bedarf es zum Nachweis eines Zusatznutzens i. d. R. geeigneter Evidenz aus randomisierten und kontrollierten Zulassungsstudien (randomized controlled trials – RCT) gegen die vom G-BA definierte zVT. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass für einen signifikanten Anteil von Gentherapeutika zum Zeitpunkt der Zulassung und Markteinführung keine Evidenz aus direkt vergleichenden RCT vorliegen wird. Hintergrund ist die Möglichkeit einer Marktzulassung durch die EMA unter Anwendung beschleunigter Zulassungsverfahren in Therapiegebieten

mit besonders hohem therapeutischem Bedarf („high unmet medical need“), wie z. B. einer bedingten Marktzulassung (conditional marketing authorization – CMA) oder einer Zulassung unter besonderen Umständen („exceptional circumstances“). In diesen Fällen liegt zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung oftmals lediglich Evidenz aus einarmigen und/oder unverblindeten klinischen Studien vor, auf deren Basis der Nachweis eines Zusatznutzens nur in Ausnahmefällen möglich ist. Für Arzneimittel mit nicht demonstriertem Zusatznutzen soll der verhandelte Erstattungsbetrag gemäß § 130b SGB V nicht zu höheren Jahrestherapiekosten als jenen der zVT führen, woraus sich negative Auswirkungen auf die Verfügbarkeit von Gentherapeutika für Patienten in Deutschland ergeben könnten.

### **Betrachtung von Jahrestherapiekosten erschwert Preisvergleiche zwischen langwirksamen und kontinuierlichen Therapien**

Unabhängig vom Ausmaß des Zusatznutzens erfolgt die Preisfindung auf Basis eines Vergleichs von Therapiekosten zwischen zVT und bewertetem Arzneimittel. Im Falle eines Zusatznutzens kann ein Aufschlag auf die Therapiekosten der zVT verhandelt werden, in allen anderen Fällen soll dies nicht geschehen. In der Regel werden Therapiekosten bisher als Jahrestherapiekosten operationalisiert. Das Konzept von Jahrestherapiekosten bildet daher regelhaft die Grundlage der Preisverhandlungen, ist jedoch stark auf kontinuierliche Therapien ausgelegt. Auf Basis der Dosierungsangaben der Fachinformation erfolgt die Berechnung eines Jahresverbrauchs unter der Hypothese einer durchgehenden Behandlung im gesamten Jahr. Maßgeblich sind dabei im Rahmen der bisherigen Spruchpraxis des G-BA ausschließlich Jahre mit Arzneimitteltherapie, d.h. es erfolgt keine Berücksichtigung therapiefreier Zeit in späteren Jahren, selbst wenn diese durch die Fachinformation vorgesehen sind.

Im Falle von langwirksamen Gentherapien ist zu erwarten, dass das Konzept von Jahrestherapiekosten regelhaft nicht geeignet sein wird, die tatsächlichen Behandlungskosten über die Dauer der Therapie richtig darzustellen. Stattdessen bilden die Jahrestherapiekosten für Einmalgaben die gesamten Behandlungskosten über mehrere Jahre – bis hin zu einer lebenslangen Heilung – ab, während sie bei kontinuierlichen Therapien lediglich die Behandlungskosten eines Jahres abbilden. Insbesondere in Fällen, in denen kein Zusatznutzen demonstriert werden kann, könnte die Nichtberücksichtigung unterschiedlicher Wirksamkeitsdauern durch das aktuelle Konzept der Jahrestherapiekosten die Preisfindung erheblich erschweren.

Die genannten Herausforderungen beim Umgang mit Gentherapeutika im Rahmen der frühen Nutzenbewertung betreffen dabei sowohl Präparate, die vorwiegend im ambulanten Sektor eingesetzt werden, als auch solche, deren Anwendung aus medizinischen Gründen ausschließlich oder weit überwiegend im stationären Sektor erfolgen wird. Bis zum März 2018 war es für letztere möglich, eine Freistellung von der Nutzenbewertung gem. § 35a Abs. 1a SGB V zu beantragen, wenn die erwarteten Jahresumsätze im ambulanten Sektor eine Schwelle von einer Million Euro nicht überstiegen. Die Preisfindung erfolgte in diesen Fällen in dezentralen

Verhandlungen zwischen Krankenhäusern bzw. deren Einkaufsgemeinschaften und dem pU. Diese Möglichkeit kam letztlich z. B. beim Wirkstoff Alipogen tiparvovec (Glybera®) zur Anwendung.

Mit Beschluss vom 16. März 2018 wurde diese Möglichkeit durch den G-BA auf Wirkstoffe eingeschränkt, deren erwartete Jahresumsätze sektorenübergreifend unter der Umsatzschwelle von einer Million Euro liegen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2018). Daher ist zu erwarten, dass sämtliche Gentherapeutika zukünftig von den skizzierten Herausforderungen bei der Preisfindung betroffen sein werden.

### **1.2.2 Finanzierung von Gentherapeutika im stationären Sektor**

Die Erstattung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) inkl. innovativer Arzneimittel erfolgt im stationären Sektor grundsätzlich nach dem Prinzip der Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt (§ 137c Abs. 3 SGB V). Im ambulanten Sektor gilt dagegen das umgekehrte Prinzip des Verbots mit Erlaubnisvorbehalt (§ 135 Abs. 1 SGB V). Gleichzeitig führt im ambulanten Sektor eine vertragsärztliche Verordnung unmittelbar zu einer Erstattung durch die GKV, sofern kein Verordnungsausschluss gemäß §§ 34 oder 92 SGB V existiert. Im stationären Sektor dagegen werden Arzneimittel nicht separat erstattet, sondern in das Finanzierungssystem bestehend aus Fallpauschalen (diagnosis related groups – DRG) und Zusatzentgelten integriert.

Aufgrund der notwendigen Zeitverzögerungen bei der DRG-Berechnung besteht zwischen der Einführung einer NUB und deren Darstellung im DRG-System eine Finanzierungslücke von etwa drei Jahren (GKV-Spitzenverband 2018). Um diesen Zeitraum zu überbrücken, besteht gemäß § 6 Abs. 2 KHEntgG die Möglichkeit der Verhandlung von zeitlich befristeten NUB-Entgelten. Diese können zwischen Krankenhäusern und einzelnen gesetzlichen Krankenkassen auf der Grundlage einer Bewertung durch das InEK-Institut ausgehandelt werden. Die erfolgreiche Verhandlung von NUB-Entgelten erfordert dabei in der Regel eine positive Bewertung durch das InEK in Form eines NUB-Status 1.

Das Verfahren zur Bewertung von NUB-Anträgen durch das InEK und die Verhandlung von NUB-Entgelten auf regionaler Ebene findet jährlich statt. Jeweils zum 31. Oktober eines Jahres müssen NUB-Anträge beim InEK eingereicht werden; die Verhandlungen auf Basis der Bewertungsergebnisse sind i. d. R. im Frühsommer des Folgejahres abgeschlossen. Aufgrund der Datenanforderungen des Bewertungsverfahrens gelingt es i. d. R. nur für Arzneimittel, die bis zum 31. Oktober eines Jahres in den Verkehr gebracht wurden, einen NUB-Status 1 für das Folgejahr zu erwirken. Bis dahin erhalten innovative Therapien oft ein ungünstigeres Bewertungsergebnis (NUB-Status 4). Der NUB-Status 4 erlaubt zwar grundsätzlich ebenfalls Verhandlungen über NUB-Entgelte, jedoch bleiben die meisten Verhandlungen in der Praxis erfolglos bis ein Status 1 durch das InEK vergeben wird. Daraus ergibt sich ein verfahrensbedingter Zeitverzug von mindestens sechs Monaten (bei

Einführung kurz vor dem Stichtag) bis zu anderthalb Jahren (bei Markteinführung kurz nach dem Stichtag).

In diesem Zeitraum kann die Finanzierung und damit der Patientenzugang zu innovativen Gentherapeutika im stationären Sektor v. a. über einzelfallbasierte Erstattungswege gesichert werden. Eine Möglichkeit, die in der jüngeren Vergangenheit z. B. für den Wirkstoff Nusinersen (Spinraza®) eingesetzt wurde, stellen Anträge auf Kostenübernahme dar. Derartige dezentrale Ansätze bergen jedoch ein nicht unerhebliches Risiko, zu einem heterogenen Patientenzugang zu führen. Faktoren wie die Kassenzugehörigkeit eines Patienten oder der Umgang mit derartigen Anträgen durch den regionalen Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK) können dann entscheiden, ob eine Erstattung und damit eine Behandlung im stationären Sektor erfolgen kann.

### **1.2.3 Refinanzierung von Gentherapien durch den Morbi-RSA**

Seit 2009 erfolgt eine Allokation der Beiträge zur gesetzlichen Krankenversicherung aus dem Gesundheitsfonds an die einzelnen Krankenkassen der GKV durch den morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA). Dieses Ausgleichssystem ist erforderlich, um Risikoselektion zu vermeiden und einen fairen Wettbewerb zwischen den einzelnen gesetzlichen Krankenversicherungen zu ermöglichen.

Die Zuweisungen für einen Versicherten über den Morbi-RSA setzen sich im Wesentlichen aus zwei Komponenten zusammen:

- Eine Grundpauschale für jeden Versicherten in Höhe der durchschnittlichen Pro-Kopf-Ausgaben in der gesamten GKV sowie Zu- und Abschlägen für jeden Versicherten auf Basis des Alters und Geschlechts (Alters- und Geschlechtsgruppen – AGG)
- Zuschläge für Versicherte auf Basis ihrer Krankheitslast anhand einer Auswahl spezifischer, untereinander hierarchisierter Erkrankungen (hierarchisierte Morbiditätsgruppen – HMG)

Die aus Grundpauschale und AGG resultierenden Zuweisungen sollen dabei prinzipiell die durchschnittlichen Ausgaben eines gesunden Versicherten der spezifischen Alters- und Geschlechtsgruppe widerspiegeln. Die Zuschläge auf Basis der HMG spiegeln die durchschnittlichen Ausgaben, die sich in der betreffenden Morbiditätsgruppe innerhalb der GKV ergeben, wider.

Die Systematik des Morbi-RSA zielt bewusst nicht auf eine Vollkostenerstattung jeder einzelnen möglichen Erkrankung für jeden einzelnen Versicherten ab, um wettbewerbliche Anreize zwischen den einzelnen Krankenkassen hin zu einer möglichst wirtschaftlichen Behandlung zu setzen. Auf Basis gesetzlicher Vorgaben zur Krankheitsauswahl (Schweregrad, Häufigkeit und Kostenintensität innerhalb der GKV) bildet der Morbi-RSA über HMG zurzeit 80 Erkrankungen ab.

In der praktischen Umsetzung des Systems von Erkrankungen zu HMG decken spezifische HMG oftmals eine größere Gruppe von Erkrankungen und Krankheitsstadien eines Indikationsgebietes ab. Die korrespondierenden Zuschläge der HMG entsprechen dann den Durchschnittskosten der jeweiligen Krankheitsgruppe in der gesamten GKV.

Die Berechnung der Zu- und Abschläge für AGG und HMG erfolgt im Rahmen eines Regressionsverfahrens durch das Bundesversicherungsamt (BVA) auf Ebene von Versicherten. Dabei werden die Ausgaben eines Budgetjahres auf AGG und HMG „verteilt“. Für AGG erfolgt diese Zuordnung anhand des Alters- und Geschlechts des Versicherten im betreffenden Budgetjahr, d.h. die Kostenentstehung eines Jahres soll durch das Alter und Geschlecht des Versicherten in diesem Jahr „erklärt“ werden. Für HMG erfolgt die Zuordnung dagegen prospektiv anhand der HMG-begründenden Diagnosen des Versicherten des Vorjahres, d.h. die Kostenentstehung des aktuellen Jahres soll durch die Krankheitslast des Versicherten im Vorjahr „erklärt“ werden. Dieser Ansatz zielt damit stark auf die Abbildung der mit chronischen Erkrankungen assoziierten Ausgaben ab.

Es ist davon auszugehen, dass Gentherapeutika insbesondere dann mit hohen Ausgaben pro Patient verbunden sein werden, wenn es sich um Therapien handelt, die entweder eine Chance auf langfristige Heilung bieten oder zumindest eine Wirksamkeitsdauer von mehreren Jahren versprechen. Aufgrund des Designs des Morbi-RSA ergeben sich durch die Einführung solcher langwirksamen Gentherapeutika spezifische Herausforderungen, die zu wettbewerblichen Verzerrungen zwischen Krankenkassen führen könnten. Maßgeblich für die Art der Herausforderung(en) ist dabei, ob und wie die jeweilige Erkrankung, die durch eine langwirksame Gentherapie behandelt wird, im Morbi-RSA abgebildet ist.

### **Herausforderung 1: Keine HMG für Erkrankung**

Die erste Herausforderung für die Refinanzierung langwirksamer Gentherapien folgt aus der bewusst unvollständigen Abbildung von Morbidität im Morbi-RSA. Aufgrund der Methodik zur Auswahl der Erkrankungen sind bestimmte Erkrankungen im Morbi-RSA nicht über HMG abgebildet. Wenn im Morbi-RSA keine HMG für eine Erkrankung definiert ist, können die assoziierten Behandlungskosten einer langwirksamen Gentherapie im Morbi-RSA-Regressionsverfahren lediglich der AGG des Versicherten oder zufällig bestehenden, HMG-relevanten Komorbiditäten des Versicherten „fälschlich“ zugeordnet werden. Die Folge ist eine Unterdeckung von Versicherten, die mit einer langwirksamen Gentherapie für Erkrankungen behandelt werden, die nicht im Morbi-RSA abgebildet sind. Bei ungleich verteilter Prävalenz bzw. Inanspruchnahme zwischen Krankenkassen, wie sie bei Erbkrankheiten in einem System mit Familienmitversicherung durchaus auftreten kann, sind wettbewerbliche Verzerrungen die Folge.

**Herausforderung 2: „Breite“ HMG gruppiert verschiedene Erkrankungen und Krankheitsstadien**

Eine ähnliche, zweite Herausforderung ergibt sich für Erkrankungen, die zwar über HMG im Morbi-RSA abgebildet sind, jedoch in Form „breiterer“ Definitionen von HMG unter Zusammenfassung verschiedener Erkrankungen und Krankheitsstadien innerhalb eines Indikationsgebietes. In diesen Fällen erfolgt eine Berechnung des HMG-Zuschlags als Durchschnittsbildung der Ausgaben, die mit sämtlichen Erkrankungen, Krankheitsstadien und Therapieansätzen innerhalb der HMG assoziiert sind. Daraus folgt für Versicherte mit unterdurchschnittlichen Behandlungskosten eine Überdeckung. Für Versicherte mit überdurchschnittlichen Behandlungskosten, wie es im Falle langwirksamer Gentherapien häufig der Fall sein wird, ist eine Unterdeckung die Folge. Aus dieser Konstellation ergeben sich ähnliche wettbewerbliche Effekte wie bei einer Nichtabbildung von Erkrankungen im Morbi-RSA (Herausforderung 1). Krankenkassen mit gegenüber der Gesamt-GKV-Population höherer Inanspruchnahme einer spezifischen (kostenintensiven) Behandlung sind innerhalb der betreffenden HMG unterdeckt. Krankenkassen mit unterdurchschnittlicher Inanspruchnahme gegenüber der Gesamt-GKV-Gesamtpopulation sind dagegen überdeckt.

**Herausforderung 3: Heilende Erstlinienbehandlung (Diagnose und Therapie im gleichen Jahr)**

Eine dritte Herausforderung betrifft Fälle, in denen durch eine langwirksame oder heilende Gentherapie unmittelbar nach der Diagnose einer Erkrankung deren Behandlung erfolgen und abgeschlossen werden kann. In diesen Fällen einer potentiell heilenden Erstlinienbehandlung existieren für den Versicherten im Vorjahr keine geeigneten Diagnosekodierungen, durch die eine Zuordnung der Ausgaben zur geeigneten HMG im prospektiven Design des Morbi-RSA erfolgen könnte. Die Folgen sind analog zur Herausforderung 1, d. h. die Ausgaben werden der AGG des Versicherten bzw. potentiell existierenden Komorbiditäten „fälschlich“ zugeordnet. Auch hier ergeben sich Wettbewerbsnachteile durch Unterdeckung für Versicherungen mit überdurchschnittlicher Inanspruchnahme langwirksamer Gentherapien.

**Herausforderung 4: Zuordnung zu HMG abhängig von Arzneimittelverordnungen**

Eine vierte Herausforderung ergibt sich für Erkrankungen, in denen kontinuierliche Arzneimitteltherapien durch langwirksame Gentherapien ersetzt werden. In Bereichen, in denen die kontinuierliche Arzneimitteltherapie einen signifikanten Anteil der krankheitsassoziierten Behandlungskosten ausmacht, kann im Morbi-RSA eine Abbildung über eine entsprechende HMG mit Arzneimittelkriterium erfolgen. Dies ist z. B. für die Multiple Sklerose oder die Hämophilie (A und B) der Fall. Für beide Erkrankungen existieren jeweils HMG mit und ohne Arzneimittelkriterium (Bundesversicherungsamt 2017).

Durch die Einführung langwirksamer Gentherapien ergeben sich Auswirkungen auf die Zuordnung der betroffenen Versicherten zu einer entsprechenden HMG und

damit letztlich auf die Refinanzierung von Therapiekosten. Am einfachsten sind diese Auswirkungen am Beispiel einer heilenden Gentherapie nachzuvollziehen, welche eine kontinuierliche Therapie ersetzt. Vor dem Einsatz dieser Gentherapie erfolgt eine kontinuierliche Therapie mit assoziierten jährlichen Kosten, welche (zumindest weitgehend) über den Morbi-RSA aufgegriffen und über Zuschläge für die HMG mit Arzneimittelkriterium ausgeglichen werden können. Im Jahr des Einsatzes der Gentherapie kann grundsätzlich ebenfalls gewährleistet werden, dass eine Erfüllung der Arzneimittelkriterien erfolgt. Voraussetzung ist eine geeignete Definition der assoziierten definierten Tagesdosis (defined daily dose – DDD) durch die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization – WHO) bzw. das Wissenschaftliche Institut der Ortskrankenkassen (WIdO). Erfolgt die Preissetzung der Gentherapie unter Berücksichtigung des Langwirksamkeits- bzw. Heilungsaspektes und liegt daher über den Einjahreskosten der bisherigen, kontinuierlichen Therapie, ist im Jahr des Einsatzes der Gentherapie dennoch von einer Unterdeckung des Patienten auszugehen.

Den Mehrkosten im Jahr der Gabe stehen bei einer reinen Ausgabenbetrachtung Einsparungen in Folgejahren gegenüber, in denen keine Therapie mehr erforderlich ist. Für Krankheitsbilder, die über HMG mit Arzneimittelkriterien im Morbi-RSA abgebildet sind, ist eine Gegenfinanzierung in Folgejahren für Krankenkassen jedoch nicht möglich. Die erhöhten Ausgaben durch den Einsatz einer langwirksamen Gentherapie führen zwar zu einer Erhöhung der (durchschnittsbasierten) Zuschläge für die betreffende HMG mit Arzneimittelkriterium. Gleichzeitig jedoch erfüllt der behandelte Versicherte im Folgejahr nicht mehr eben jene Aufgreifkriterien, d. h. es erfolgt eine Zuordnung zu einer anderen HMG (ohne Erfüllung der Arzneimittelkriterien), welche von den Kosteneffekten der Gentherapie unberührt ist.

Auf wettbewerblicher Ebene ergibt sich daraus ein verzerrender Effekt. Versicherte, welche die langwirksame Gentherapie anstatt einer kontinuierlichen Therapie erhalten, erhöhen die Zuschläge der HMG mit Arzneimittelkriterium (ihrer „alten“ HMG) für das Folgejahr. Diese Zuschläge erhalten Krankenkassen jedoch nur für Versicherte, welche auch im Folgejahr die entsprechenden Arzneimittelkriterien erfüllen. Da dies für langwirksam genterapeutisch behandelte Versicherte nicht gegeben ist, ergeben sich wettbewerbliche Nachteile für Krankenkassen, deren Versicherte überdurchschnittlich schnell auf die innovative Gentherapie „umgestellt“ werden. Krankenkassen, deren Versicherte dagegen überdurchschnittlich lange konventionell behandelt werden, erhalten weiter den (durch den Einsatz der Gentherapie erhöhten) Zuschlag der HMG mit Arzneimittelkriterium. Die resultierende Überdeckung während der kontinuierlichen Therapie mindert bei mehrjähriger Betrachtung zumindest die Unterdeckung, die im Jahr des (späteren) Einsatzes der Gentherapie eintritt.

Tabelle 2 stellt diesen Zusammenhang anhand eines Beispiels dar, in dem eine illustrative Zuschlagsberechnung einer HMG mit Arzneimittelkriterium erfolgt. Auswirkungen auf AGG bleiben unberücksichtigt. Zur Illustration werden die Ausgaben

und Zuweisungen einer HMG mit Arzneimittelkriterium für zwei Kassen gegenübergestellt, deren Versicherte unterschiedlich schnell auf eine langwirksame Gentherapie umgestellt werden. Die Höhe der Zuweisungen erfolgt im Modell auf Basis der Ausgaben beider Kassen im Jahr der Kostenentstehung. Es wird davon ausgegangen, dass alle Modellversicherten im Vorjahr bereits die HMG-Kriterien (Diagnose + Arzneimittelverordnungen) erfüllt hatten und keine inzidenten Patienten hinzukommen. Im Ergebnis zeigt sich die beschriebene Herausforderung. Einerseits tritt bei beiden Kassen eine Unterdeckung durch den Einsatz der langwirksamen Gentherapie auf. Diejenige Kasse, deren Versicherte schneller auf die Gentherapie umgestellt werden, ist jedoch stärker unterdeckt.

Tabelle 2: Wettbewerbliche Effekte durch zeitversetzte Umstellung von Versicherten auf eine langwirksame Gentherapie

		Jahr 1		Jahr 2		Jahr 3		Jahr 4		Gesamt
		Kont.	Gen.	Kont.	Gen.	Kont.	Gen.	Kont.	Gen.	
<b>Therapiekosten pro Versichertem</b>		10 €	40 €	10 €	40 €	10 €	40 €	10 €	40 €	
<b>Versicherte</b>	Kasse 1	2	0	1	1	0	1	0	0	
	Kasse 2	2	0	2	0	1	1	0	1	
<b>Gesamtausgaben</b>	Kasse 1	20 €	0 €	10 €	40 €	0 €	40 €	0 €	0 €	
	Kasse 2	20 €	0 €	20 €	0 €	10 €	40 €	0 €	40 €	
<b>Zuweisungshöhe HMG mit AM-Kriterium<sup>1</sup></b>		10 €		17,5 €		22,5 €		13,3 €		
<b>Erhaltene Zuweisungen<sup>2</sup></b>	Kasse 1	20 €	0 €	17,5 €	17,5 €	0 €	22,5 €	0 €	0 €	77,5 €
	Kasse 2	20 €	0 €	35 €	0 €	22,5 €	22,5 €	0 €	13,3 €	113,3 €
<b>Deckung</b>	Kasse 1	0 €		-15 €		-17,5 €		0 €		-32,5 €
	Kasse 2	0 €		15 €		-5 €		-26,7 €		-16,7 €

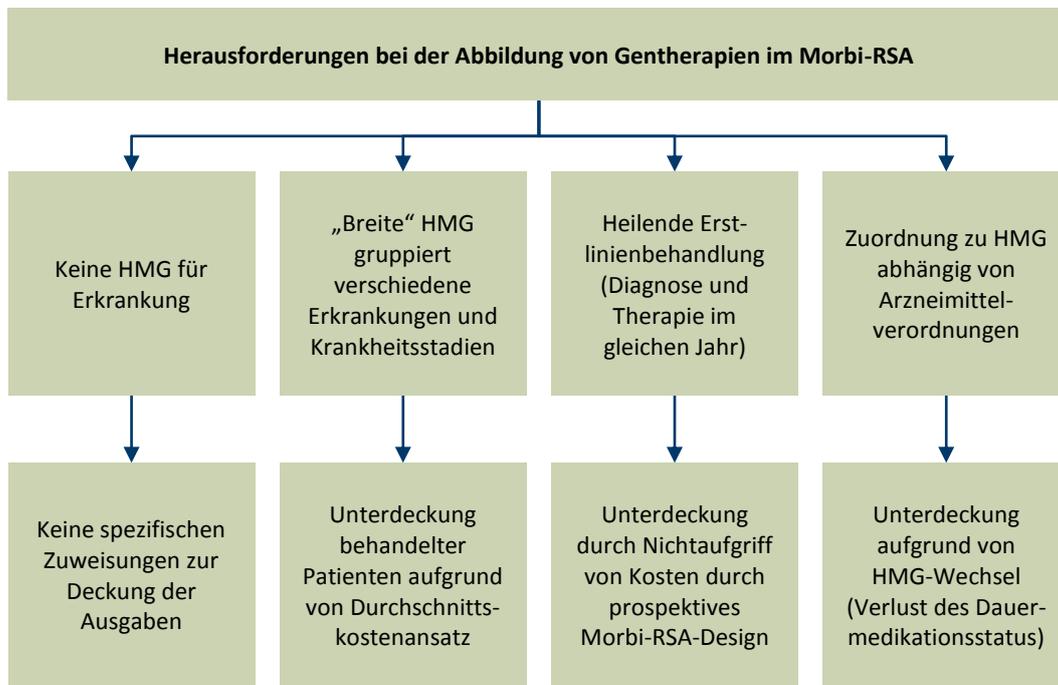
<sup>1</sup>Zuweisungsberechnung als Durchschnittsausgaben aller Versicherten mit Erfüllung der Kriterien im Vorjahr (Diagnose + AM-Verordnungen)

<sup>2</sup>Nur Versicherte mit Arzneimittelverordnung im Ausgleichsjahr erfüllen die Kriterien der HMG mit Arzneimittelkriterium und generieren Zuweisungen für ihre Krankenkasse

Quelle: IGES

Eine Übersicht der Art der Herausforderungen bei der Abbildung der Erkrankung im Morbi-RSA, welche durch eine langwirksame Gentherapie behandelt wird, wird in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Herausforderungen durch Gentherapien im Morbi-RSA



Quelle: IGES

### Zunehmende Bedeutung bereits existierender Herausforderungen durch langwirksame Gentherapien

Alle dargestellten Herausforderungen treten bereits heute in unterschiedlichem Maße auf, jedoch könnten langwirksame Gentherapien dazu führen, dass sämtliche beschriebenen Effekte zukünftig an Bedeutung gewinnen werden. Die Herausforderungen 1 (keine HMG für Erkrankung) und 2 („breite“ HMG) betreffen grundsätzlich alle Hochkostentherapien. Die Herausforderung 3 (heilende Erstlinienbehandlung) tritt aktuell bereits im Therapiegebiet der Hepatitis C auf, in der durch die Einführung von NS5B-Hemmern und deren Kombinationstherapeutika eine Heilung von Patienten ermöglicht wurde. Die Herausforderung 4 (Zuordnung zu HMG abhängig von Arzneimittelverordnungen) tritt aktuell bereits bei der Multiplen Sklerose auf. Mit Alemtuzumab und Cladribin existieren in diesem Therapiegebiet zwei Induktionstherapien, die nach jeweils zweijähriger Behandlungsphase eine Krankheitskontrolle in den Folgejahren ohne weitere Arzneimitteltherapie ermöglichen können.

Zur Lösung dieser Herausforderungen sind unterschiedliche Ansätze geeignet, welche durch die Fachöffentlichkeit seit Jahren diskutiert werden. Dazu gehören u. a. eine Vollabdeckung von Morbidität im Morbi-RSA, die Aufgabe des prospektiven

Designs oder die Einführung eines sog. Risikopools zum Vollkostenausgleich für besonders kostenintensive Therapien.

### 1.3 Ziele der Studie

Die aktuelle Literatur zur Forschungsaktivität im Bereich von Gentherapien deutet darauf hin, dass zukünftig mit der Zulassung und Markteinführung einer größeren Anzahl von Gentherapeutika gerechnet werden kann (siehe Abschnitt 1.1.3). Daraus folgt, dass die beschriebenen Herausforderungen bei deren Abbildung im Erstattungs- und Finanzierungssystem der GKV zukünftig erheblich an Bedeutung gewinnen könnten (siehe Abschnitt 1.2). Angesichts sehr langfristiger Prozesse zur Anpassung von Regulierungsinstrumenten in diesem Bereich des deutschen Gesundheitssystems ist es daher essenziell, frühzeitig ein möglichst genaues Bild über die zukünftige Einführung von Gentherapeutika zu skizzieren.

Die vorliegende Studie soll einen Beitrag dazu leisten, ein klareres Bild zu aktuellen Entwicklungsaktivitäten im Bereich von Gentherapeutika und den möglichen Auswirkungen bei deren Abbildung im deutschen Gesundheitssystem zu zeichnen. Dafür wurden anhand klinischer Studien sämtliche GTMP identifiziert, die sich aktuell in fortgeschrittener klinischer Entwicklung (ab Phase III) oder in Zulassung befinden. Während bisher in der Literatur lediglich Aussagen zur Anzahl und Verteilung klinischer Studien existieren, ermöglicht die im Rahmen dieser Studie durchgeführte Extrapolation von Studien auf Interventionen und Präparate eine genauere Abschätzung der möglichen Anzahl von Zulassungen in der näheren Zukunft.

Darüber hinaus soll durch die vorliegende Studie ein erster Schritt zur Abschätzung der Herausforderungen bei der Finanzierung von Gentherapien im deutschen Gesundheitssystem erfolgen. Dafür wurden sämtliche identifizierte GTMP hinsichtlich ihres voraussichtlichen Darreichungsschemas klassifiziert. Für langwirksame GTMP wurden anhand verfügbarer Studieninformationen sämtliche Indikationsgebiete identifiziert und über epidemiologische Recherchen für die deutsche GKV-Population dimensionsmäßig quantifiziert. Diese Analysen ermöglichen eine Einschätzung darüber, ob Gentherapien zukünftig lediglich sehr seltene Erkrankungen betreffen werden oder ob gentherapeutische Therapieansätze zukünftig auch für größere Populationen zu neuen therapeutischen Möglichkeiten, aber auch Herausforderungen bei der Abbildung im Finanzierungssystem der GKV führen könnten.

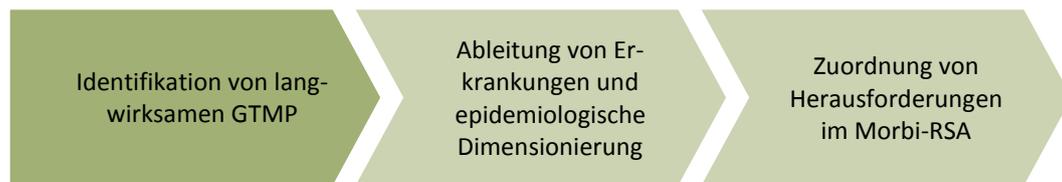
Schließlich wurde der Herausforderungskomplex der Abbildung von langwirksamen Gentherapien durch den Morbi-RSA näher untersucht. Dieser Komplex ist in besonderem Maße bedeutsam, da die möglichen Effekte potentiell Einfluss auf den Krankenkassenwettbewerb insgesamt haben könnten. Gleichzeitig folgt aus der Langfristigkeit der Prozesse zur Weiterentwicklung des Morbi-RSA in besonderem Maße die Notwendigkeit einer frühzeitigen Abschätzung möglicher zukünftiger Entwicklungen.

## 2. Methodik

### 2.1 Methodisches Gesamtkonzept der Studie

Das methodische Gesamtkonzept der Studie besteht aus drei aufeinander aufbauenden Elementen, die in Abbildung 3 dargestellt sind.

Abbildung 3: Drei Hauptelemente des methodischen Gesamtkonzepts



Quelle: IGES

Zunächst erfolgte eine Identifikation von klinischen Studien zu gentherapeutischen Präparaten anhand mehrerer internationaler Studienregister sowie weiterer Datenbanken zu klinischen Studien im Rahmen einer systematischen Registerrecherche. Nach Aufbereitung der Treffer wurden die untersuchten Interventionen extrahiert und in drei Schritten durch mindestens zwei Reviewer selektiert. Über dieses Vorgehen wurden langwirksame Gentherapien identifiziert, die sich aktuell in fortgeschrittener klinischer Entwicklung (ab Phase III) oder in Zulassung befinden.

Für sämtliche eingeschlossenen Gentherapien wurden in einem zweiten Schritt anhand von Studienregistereinträgen sämtliche Erkrankungen erfasst, für die aktuell klinische Entwicklungsprogramme ab einer laufenden Phase II-Studie existieren. Für diese Indikationsgebiete erfolgte jeweils eine Dimensionierung der potentiellen GKV-Population in Deutschland anhand epidemiologischer Literaturrecherchen.

In einem dritten Schritt wurde die Abbildung sämtlicher eingeschlossener Erkrankungen im Morbi-RSA untersucht. Dabei wurde insbesondere das mögliche Auftreten der im Abschnitt 1.2.3 beschriebenen Herausforderungen analysiert. Es erfolgte eine Zuordnung jeder dieser vier möglicherweise auftretenden Herausforderungen für jede eingeschlossene Erkrankung.

## 2.2 Identifikation langwirksamer Gentherapien durch systematische Registerrecherche

### 2.2.1 Eingeschlossene Studienregister und ergänzende Datenbankrecherchen

Zur Identifikation langwirksamer Gentherapien in späten Phasen der Entwicklung bzw. in der Zulassung sollten Studien unabhängig vom Studienort und Durchführungszeitpunkt möglichst umfassend erfasst werden. Zahlreiche rechtliche, finanzielle oder auch editoriale Regulierungsanstrengungen haben in den vergangenen Jahren grundsätzlich die Transparenz in der klinischen Forschung gefördert. Dennoch ist es noch nicht möglich, die Gesamtheit klinischer Studien zu einer definierten Thematik verlässlich zu identifizieren (Glanville *et al.* 2014). Bis heute werden nicht alle klinischen Studien prospektiv oder mit vollständigen Informationen in Registern registriert (Cooper *et al.* 2017, Glanville *et al.* 2014, Pansieri *et al.* 2015).

Vor diesem Hintergrund sowie entlang der Richtlinien von wissenschaftlichen Organisationen (siehe z. B. Higgins *et al.* (2011)) wurden daher drei Register bzw. Registerplattformen herangezogen und um Suchen in zwei weiteren, teilweise kommerziellen, Datenbanken ergänzt. Zwei potentiell zielführende Datenbanken wurden aus unterschiedlichen Gründen nicht genutzt. Sämtliche verwendeten sowie nicht verwendeten Register bzw. Datenbanken sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Berücksichtigte und nicht herangezogene Studienregister und Datenbanken

Studienregister oder Datenbank	Einschluss oder Ausschlussgrund	Datum der Suche
EU Clinical Trials Register (EUCTR)	Einschluss	22. Mai 2018
ClinicalTrials.gov (U.S. National Library of Medicine)	Einschluss	22. Mai 2018
WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)	Einschluss	22. Mai 2018
The Journal of Gene Medicine Gene Therapy Clinical Trials Worldwide	Einschluss	23. Mai 2018
GlobalData (kommerzielle Plattform)	Einschluss	22. Mai 2018
Deutsches Register für somatische Gentransferstudien (DeReG)	Kein Zugriff zum Online-Portal [letzter Zugriffsversuch: 26. Juni 2018]	
NIH Genetic Modification Clinical Research Information System (GeMCRIS®)	Keine Freitextsuche möglich [letzter Zugriff: 26. Juni 2018]	

Quelle: IGES

### 2.2.2 Suchstrategie in klinischen Studienregistern und ergänzenden Datenbanken

Für die Suchen in den klinischen Studienregistern wurden die Suchstrings wirkstoff-unspezifisch und für jedes durchsuchte Register separat entwickelt. Hierbei wurde der Fokus auf eine möglichst umfassende Erfassung gelegt und sensitive Begriffe und Operatoren wurden präzisen oder präzisierenden Varianten vorgezogen.

Die Suchbegriffe wurden ausgehend von bereits publizierten Suchbegriffen zur Recherche von Gentherapien von Hanna *et al.* (2016) gewählt und ergänzt (siehe unten). Redundante Suchbegriffe, für die in einzelnen Registern nach Filterung keine Treffer identifiziert wurden, wurden dabei bewusst nicht entfernt. Die folgenden Suchbegriffe wurden verwendet:

*gene therapy, recombinant nucleic acid, DNA therapy, cDNA, recombinant DNA, nucleic acid therapy, gene transfer, virus delivery, cancer immunotherapy, RNA therapy, tumour vaccine, genetic therapy, plasmid DNA, oligonucleotide, genetically modified microorganism, genetically modified organism, genetically modified cell, tumor vaccine, recombinant RNA, engineered virus, oncolytic virus, viral therapy, viral vector, vector, virotherapy, viral immunotherapy, cancer vaccine, complementary deoxyribonucleic acid.*

Die Suchstrings wurden entsprechend der im Register verfügbaren Suchoperatoren um Operatoren (z. B. Phrasen, Trunkierungen) ergänzt (York Health Economics Consortium 2009). Im Register ClinicalTrials.gov wurde der Suchmodus „expert search“ und im Suchportal WHO ICTRP der Suchmodus „basic search“ verwendet.

In Ergänzung der Registersuchen wurde die kommerzielle Plattform GlobalData nach Gentherapien durchsucht. Als Suchstrategie wurde kein komplexer Suchstring gewählt, sondern über Filterung nach Molekültyp, Studienphase und Studienstatus gesucht.

Zusätzlich wurde die Datenbank „The Journal of Gene Medicine Gene Therapy Clinical Trials Worldwide“ durchsucht. Als Suchstrategie wurde kein komplexer Suchstring gewählt. Stattdessen wurde über eine Filterung nach Studienphase und Studienstatus gesucht.

Begrenzt wurden die Suchstrings und Suchen durch Filterung nach Studien der Phasen III und IV (einschließlich phasenübergreifenden Einträgen, z. B. II/III) sowie durch Ausschluss suspendierter, zurückgezogener oder vorzeitig terminierter Studien. Es wurden keine Einschränkungen vorgenommen bezüglich Studienort, Zeitraum der Studiendurchführung oder Studientyp.

### 2.2.3 Extraktion von Interventionen und Darreichungsschema

Nach der Identifikation und Entfernung von Duplikaten auf Studienebene wurden die Interventionen bzw. Präparate aus den Rechercheergebnissen extrahiert. Zu-

sätzlich wurde das Darreichungsschema aus Phase-III-Studien oder, bei unzureichenden Informationen im Registereintrag, aus Phase-II-Studien extrahiert. Als unzureichend wurden Datenbankeinträge definiert, die keinen Rückschluss auf die Dauer der Darreichung (z. B. kontinuierliche Gabe oder zeitlich limitierte Anwendung) zur Bestimmung der Langwirksamkeit zuließen.

Jedem Treffer, d. h. jeder klinischen Studie, wurde mindestens eine Intervention zugeordnet. Umfasste die Studie mehrere Interventionsarme wurde diese mit allen darin angewendeten Interventionen, die potentiell ein ATMP darstellen könnten, verknüpft. Konnte einer Studie aufgrund unzureichender Informationen zu Studie, Intervention oder Sponsor keine Intervention zugeordnet werden, wurde diese ausgeschlossen.

#### 2.2.4 Trefferselektion, Ein- und Ausschlusskriterien

Nach Aufbereitung der Treffer und Duplikat-Eliminierung auf Interventionsebene erfolgte in drei Schritten die Selektion langwirksamer Gentherapien, für die aktuell klinische Entwicklungsprogramme ab einer laufenden Phase-II-Studie existieren. In einem ersten Schritt erfolgte eine Selektion von Gentherapien (Filter 1) auf Basis der GTMP-Definition der EMA (siehe Abschnitt 1.1.2). In einem zweiten Schritt wurden langwirksame GTMP selektiert (Filter 2). Langwirksamkeit wurde dabei definiert als „Therapie mit interventionsfreien Jahren“, da dieses Kriterium für das Auftreten bestimmter Herausforderungen im Morbi-RSA (siehe Abschnitt 1.2.3) von besonderer Bedeutung ist. In einem dritten Schritt wurden langwirksame GTMP selektiert, die Entwicklungsaktivität in distinkten Indikationen in den vergangenen drei Jahren (2016-2018) aufweisen. Interventionen mit Marktzulassung in Europa wurden dabei ebenfalls inkludiert. Tabelle 4 stellt die Ein- und Ausschlusskriterien der drei Selektionsfilter dar.

Die Entscheidung über den Interventionseinschluss wurde entlang der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien durch zwei Reviewer durchgeführt. Bei abweichenden Einschätzungen wurde über Diskussion und Hinzuziehung eines dritten Reviewers über den Einschluss entschieden.

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Trefferselektion

<b>Filter 1 – Gentherapie</b>	
Einschluss	- GTMP gemäß ATMP-Kategorisierung in Europa (siehe Abschnitt 1.1.2)
Ausschluss	- kein ATMP - sCTMP - TEP - kombiniertes ATMP gemäß ATMP-Kategorisierung in Europa (siehe Abschnitt 1.1.2)

Nicht-eindeutige Interventionen wurden mithilfe des Reflektionspapiers, das der EMA Ausschuss für neuartige Therapien (CAT) veröffentlicht hat (Committee for Advanced Therapies 2015), und strukturierter Webrecherche einer Kategorie zugeordnet.

### Filter 2 – Langwirksamkeit

Einschluss	-	Langwirksames Präparat  Darreichungsschema weist auf eine einmalige Gabe oder eine definierte Höchstzahl an Interventionen, ggfs. verbunden mit einer langen Nachbeobachtungszeit relativ zum Interventionszeitraum, hin
Ausschluss	-	Kurzwirksames Präparat  Darreichungsschema benennt eine kontinuierliche Gabe oder deutet diese an

Langwirksamkeit wurde in dieser Studie definiert als „Therapie mit interventionsfreien Jahren“. Da die Laufzeit von Interventions-Studien in der Regel nicht dem gesamten erwarteten Wirksamkeitszeitraum entspricht, wurde die Selektion für jeden Wirkstoff individuell entlang obenstehender Hilfsdefinitionen durchgeführt.

### Filter 3 – Entwicklungsaktivität

Einschluss	-	Bestehende Marktzulassung in Europa  gemäß der Arzneimittelinformation der EMA  - Fortgeschrittene und aktive klinische Entwicklung: für jede eingeschlossene Gentherapie wurden diejenigen Indikationen eingeschlossen, die  a) sich in klinischer Phase III oder höher befanden und deren entsprechende Studien als kürzlich abgeschlossen oder als aktuell laufend oder als seit frühestens 2016 und für spätestens 2019 geplant eingetragen waren oder  b) in klinischer Entwicklungsphase II kürzlich und mit positiven Ergebnissen untersucht wurden und deren entsprechende Studien als abgeschlossen eingetragen waren, wenn für diese Gentherapie bereits mindestens eine Indikation gemäß a) eingeschlossen worden ist
Ausschluss	-	Marktzulassung für Europa nicht erhalten oder zurückgezogen  gemäß der Arzneimittelinformation der EMA  - Frühe oder frühzeitig beendete klinische Entwicklung: es wurden diejenigen Indikationen ausgeschlossen, die  a) sich in klinischer Phase II oder niedriger befanden und/oder b) deren entsprechende Studien bis Juni 2018 als seit 2015 oder früher geplant eingetragen sind oder frühzeitig terminiert oder zurückgezogen wurden oder c) nach Abschluss einer Studie mit negativen Studienergebnissen bislang in keiner weiteren Studie untersucht worden sind

Quelle: IGES

### 2.3 Dimensionierung möglicher GKV-Versichertenzahlen durch epidemiologische Literaturrecherchen

Für die Dimensionierung der möglichen Patientenpopulationen innerhalb der GKV-Versicherten wurden Prävalenz und Inzidenz relevanter Anwendungsgebiete der eingeschlossenen langwirksamen Gentherapien dimensionsmäßig identifiziert.

Zu diesem Zweck wurden in einem ersten Schritt die Indikationen der Gentherapien mithilfe von deren Studienprotokollen eingegrenzt. Da im Register Gene Therapy Clinical Trials Worldwide kein Zugriff auf die Studienprotokolle möglich ist, wurde bei darin identifizierten Interventionen für diesen Schritt auf die kommerzielle Plattform GlobalData zurückgegriffen und mittels manueller Suche die entsprechende Studie identifiziert. Anhand der Ein- und Ausschlusskriterien für die Interventions- und ggfs. auch die Kontrollgruppe wurden die Erkrankungen und mögliche Vorbehandlungen der Patienten spezifiziert. Daraus wurde ergänzend die potentiell für die Gentherapie infrage kommende Therapielinie abgeleitet.

Auf Basis dieser Informationen wurde eine strukturierte Literatursuche zu epidemiologischen Daten durchgeführt. Die folgenden publizierenden Organisationen und Datenbanken wurden dabei herangezogen:

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. ([www.awmf.org](http://www.awmf.org))
- Destatis – Statistisches Bundesamt ([www.destatis.de](http://www.destatis.de))
- Europäische Arzneimittel-Agentur ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))
- Gemeinsamer Bundesausschuss ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de))
- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. ([www.gekid.de](http://www.gekid.de))
- GlobalData Epidemiology ([www.globaldata.com](http://www.globaldata.com))
- Kinderblutkrankheiten.de – Informationsportal zu Blut- und Gerinnungserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen ([www.kinderblutkrankheiten.de](http://www.kinderblutkrankheiten.de))
- MEDLINE – Wissenschaftliche Datenbank des US National Center for Biotechnology Information ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/))
- Onkopedia – Das Leitlinienportal der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. ([www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com))
- Orphanet – Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs ([www.orpha.net](http://www.orpha.net))
- Paul-Ehrlich-Institut - Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel ([www.pei.de](http://www.pei.de))
- Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut ([www.krebsdaten.de](http://www.krebsdaten.de))

Folgende Publikationstypen wurden von den obengenannten Ressourcen zur Datenextraktion herangezogen:

- Artikel in wissenschaftlichen Fachzeitschriften
  - Medizinische Leitlinien
-

- Nutzendossiers zu Verfahren der Arzneimittel-Nutzenbewertung (§ 35a SGB V)
- Patienteninformationsblätter
- Studienberichte
- Web-Artikel

Verlässliche Daten sowohl zu Prävalenz als auch Inzidenz liegen nicht in allen Fällen vor, insbesondere für seltene Erkrankungen. Das Ziel der epidemiologischen Recherche war daher eine Dimensionierung der Patientenpopulationen für eine qualitative Einschätzung der Relevanz veränderter Arzneimitteltherapie und Kostenstrukturen. Unter Berücksichtigung der Relevanz des entsprechenden epidemiologischen Wertes für die mögliche Therapielinie wurden für vermutete Erstlinientherapien und allgemein onkologische Erkrankungen vorrangig die Inzidenz und für vermutete Zweit- und Drittlinientherapien vorrangig die Prävalenz recherchiert. Des Weiteren unterschieden sich regelmäßig die Bezugspopulationen und -zeiträume in den identifizierten Quellen. Daher wurden alle Zahlen auf die deutsche GKV-Population des Bezugsjahres der epidemiologischen Literaturquelle umgerechnet.

Wurden Arzneimittel-Nutzendossiers oder Dossierbewertungen des IQWiG herangezogen, wurden die dort verwendeten GKV-Anteile übernommen. Für nicht bereits in der Quelle auf die deutsche GKV-Population bezogene Zahlen wurden mithilfe von Gesamtbevölkerungszahlen sowie GKV-Versichertenzahlen aus den gleichen Bezugszeiträumen eigene Berechnungen durchgeführt. Hierzu wurden Daten von Eurostat (2018), Statistisches Bundesamt (Destatis) (2018) und Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2018) herangezogen.

## **2.4 Auswirkungen auf GKV-Zuweisungen: Kategorisierung der Herausforderungen im Morbi-RSA**

Die identifizierten langwirksamen Gentherapien und ihre zugehörigen Erkrankungen wurden den in Abschnitt 1.2.3 beschriebenen Herausforderungen bei der Abbildung von Gentherapien im Morbi-RSA zugeordnet. Den in der Selektion (siehe Abschnitt 2.2.4) eingeschlossenen Indikationen wurden dafür Diagnosekodes aus dem ICD-10-GM Version 2018 (DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2018) zugeordnet. Mit Hilfe der Festlegungen zum Morbi-RSA für das Ausgleichsjahr 2016 gemäß § 31 Absatz 4 Satz 1 RSAV (Bundesversicherungsamt 2017) wurden die ICD-10-GM Diagnosekodes mit HMG im Morbi-RSA abgeglichen. Folgende Aspekte wurden dabei berücksichtigt:

- Vorliegen einer HMG zum Diagnosekode, d.h. zur Indikation einer langwirksamen Gentherapie anhand der Diagnosegruppen und Gültigkeitskriterien
  - Vorliegen von Aufgreifkriterien für die HMG: Arzneimitteltherapie, Behandlungstage, Sonderregel (z. B. Dauer- oder Bedarfsmedikation)
  - Anzahl und Art in der HMG gruppierter Erkrankungen und Krankheitsstadien
  - Therapielinie der Gentherapie in der jeweiligen Indikation
-

Auf Basis der Zuordnung von Herausforderungen zu jeder Indikation eingeschlossener Gentherapien wurde für jede Herausforderung die Anzahl von Erkrankungen sowie die Summe der Versicherten bestimmt. Dafür erfolgte eine Summation der recherchierten epidemiologischen Daten aller nicht-identischer Patientenpopulationen. Bei partiellen Überschneidungen von Indikationsgebieten sind Mehrfachzählungen möglich.

---

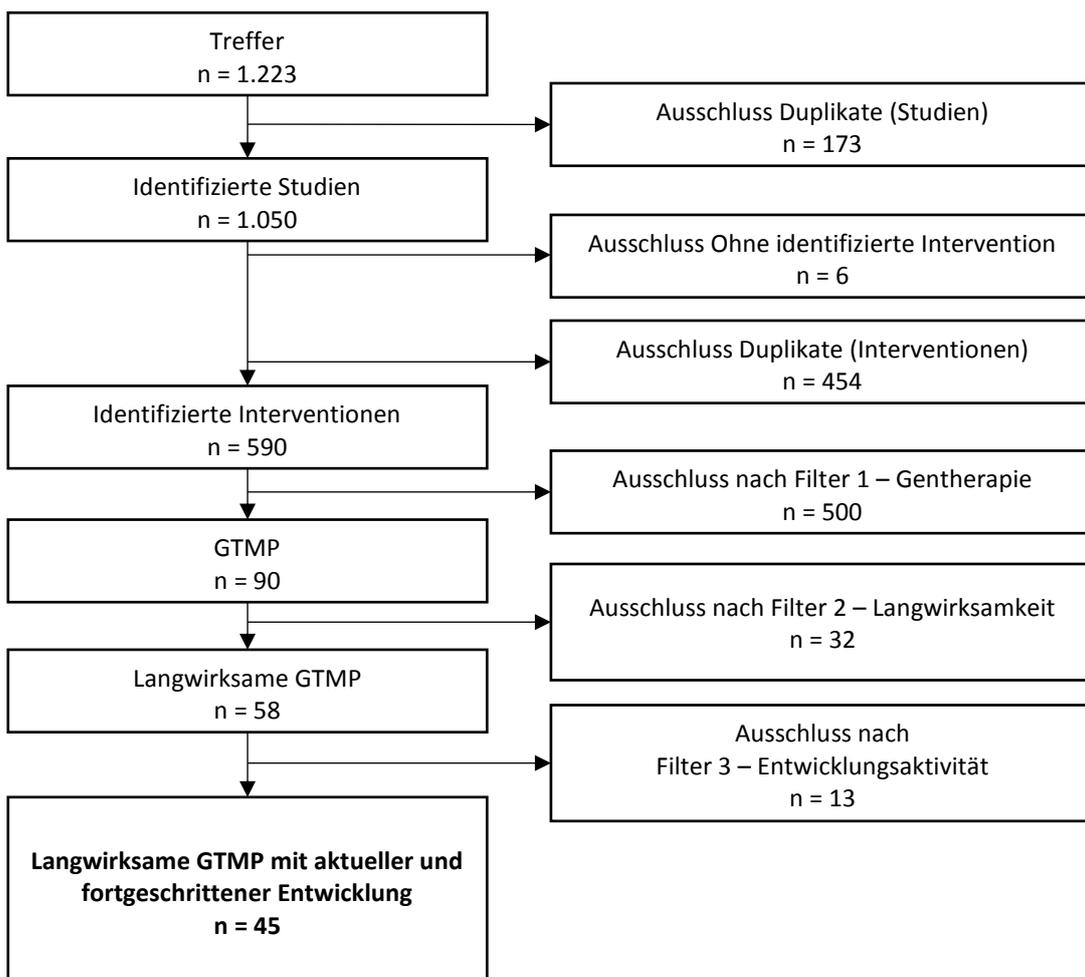
### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Langwirksame Gentherapien in späten Phasen klinischer Entwicklung (ab Phase III)

Die systematische Recherche nach langwirksamen Gentherapien in späten Phasen der Entwicklung bzw. in der Zulassung ergab insgesamt 1.223 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten verblieben 1.050 klinische Studien.

Die Extraktion von Interventionen und Eliminierung von Duplikaten resultierte in 590 Interventionen, wovon 90 die GTMP-Definition der EMA erfüllen. 58 dieser Interventionen erfüllen das Kriterium der Langwirksamkeit. Nach Ausschluss von Interventionen ohne aktuelle Entwicklungsaktivität verbleiben 45 langwirksame GTMP als Basis der weiteren Untersuchungen der Studie. Die Ergebnisse der Registerrecherche und Interventionsextraktion sind in Abbildung 4 dargestellt.

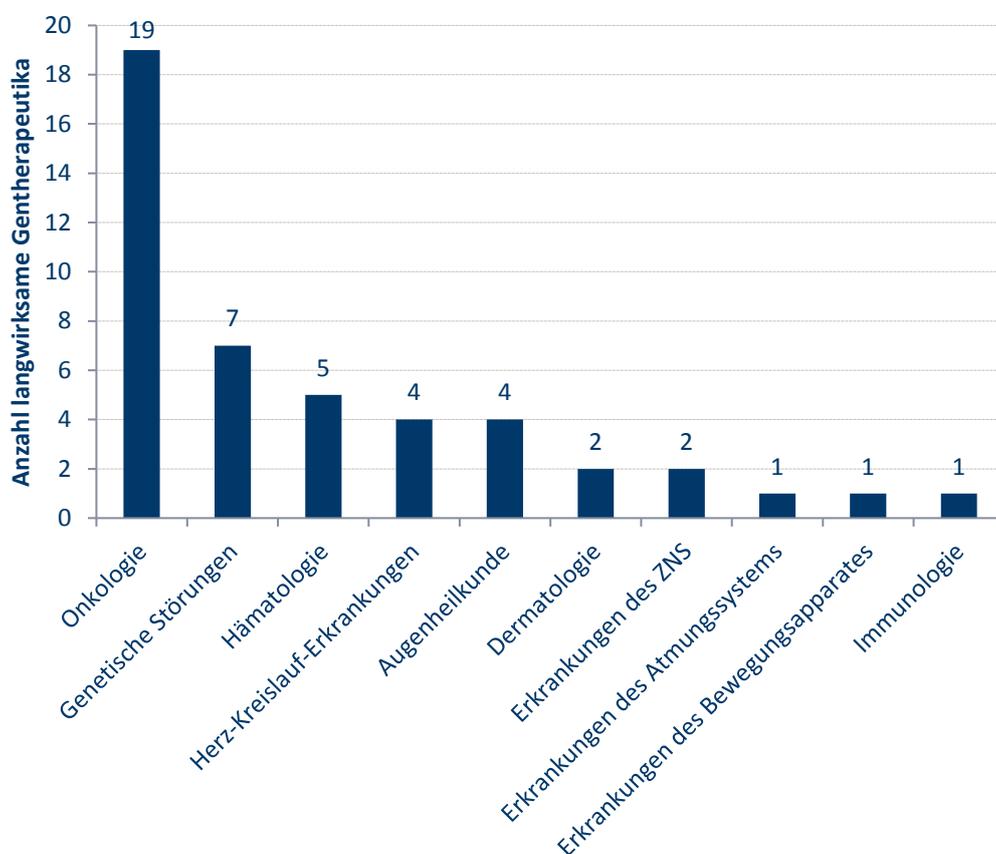
Abbildung 4: PRISMA-Diagramm - Ergebnisse der Registerrecherche



Quelle: IGES auf Basis der Registerrecherche

Die 45 identifizierten Gentherapien sowie deren Therapiegebiet(e) sind im Anhang in Tabelle 6 dargestellt. Es zeigt sich ein breites Spektrum von Therapiegebieten, welches in Abbildung 5 dargestellt ist. Die größte Anzahl von Gentherapien adressieren onkologische Erkrankungen (19 von 45), gefolgt von Therapien zur Behandlung genetischer Störungen (7 von 45) sowie von Erkrankungen im Gebiet der Hämatologie (5 von 45). Eine Gentherapie (rAd5 H101, Nr. 13) befindet sich in der Entwicklung für Erkrankungen in zwei verschiedenen Therapiegebieten, hier erfolgte eine Mehrfachzuordnung.

Abbildung 5: Anzahl langwirksamer Gentherapien nach Therapiegebiet



Quelle: IGES auf Basis der systematischen Registerrecherche

### 3.2 Erkrankungen und epidemiologische Dimensionierung

Die identifizierten Gentherapien weisen klinische Studien ab Phase II (laufend) für 42 verschiedene Erkrankungen auf. Für viele Erkrankungen befinden sich mehrere Gentherapien in der Entwicklung (z. B. DLBCL, Hämophilie B). Gleichzeitig weisen viele der Gentherapeutika Entwicklungsaktivitäten für unterschiedliche Erkrankungen auf. Sämtliche Erkrankungen sowie die jeweils korrespondierenden Gentherapien sind im Anhang in Tabelle 7 dargestellt.

Hinsichtlich der epidemiologischen Dimensionierung sind die 42 Erkrankungen durch eine große Heterogenität gekennzeichnet. Während einige Gentherapeutika extrem seltene Erkrankungen mit weniger als 100 GKV-Patienten in Deutschland betreffen, befinden sich auch Therapien in der Entwicklung, welche Erkrankungen mit über 100.000 bis hin zu rund 6,5 Millionen Versicherten betreffen. Insbesondere für diese „großen“ Erkrankungen besteht jedoch eine starke Unsicherheit hinsichtlich des exakten Anwendungsgebietes im Falle einer Zulassung sowie der tatsächlichen Patientenzahlen. Ein großer Teil der identifizierten Erkrankungen betrifft zwischen 1.000 und 10.000 Versicherte, der Median der GKV-Populationsgröße liegt bei 2.675 Versicherten. Abbildung 6 zeigt die Anzahl von Erkrankungen nach Größenkategorien. Die Einteilung erfolgte anhand des arithmetischen Mittels der jeweiligen Populationsspannen.

Abbildung 6: Anzahl Erkrankungen nach betroffenen Versicherten



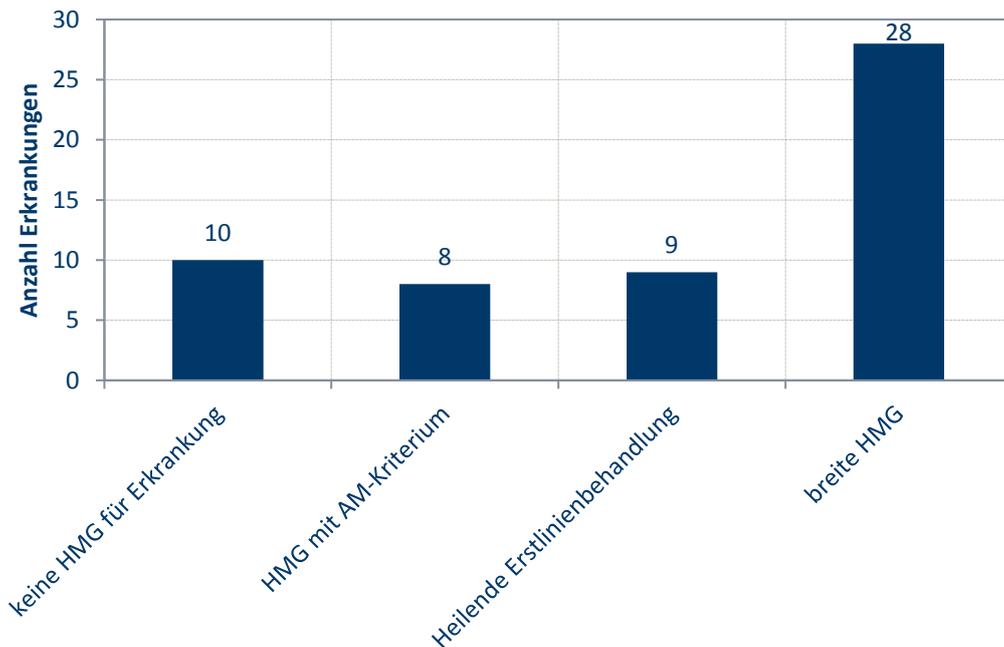
Quelle: IGES auf Basis der Register- und Literaturrecherchen

### 3.3 Abbildung der Erkrankungen im Morbi-RSA und resultierende Herausforderungen

Die einzelnen Erkrankungen unterscheiden sich im Hinblick auf deren Abbildung über HMG im Morbi-RSA, wobei sich je Erkrankung die in Abschnitt 1.2.3 beschriebenen Herausforderungen ergeben können. Von den 42 verschiedenen Erkrankungen sind 38 nicht (10) oder über eine „breite“ HMG (28) im Morbi-RSA abgebildet. Für neun Erkrankungen zeigt sich die Herausforderung der potentiell heilenden Erstlinienbehandlung. Weitere acht Erkrankungen werden im Morbi-RSA durch eine HMG mit Arzneimittelkriterium abgebildet. Abbildung 7 zeigt die Anzahl von

untersuchten Erkrankungen pro Herausforderung im Morbi-RSA. Mehrfachzählungen sind möglich, da mehrere Herausforderungen für im Morbi-RSA abgebildete Erkrankungen auftreten können.

Abbildung 7: Abbildung der Erkrankungen im Morbi-RSA und resultierende Herausforderungen



Quelle: IGES auf Basis der Register- und Literaturrecherchen  
Anmerkung: Mehrfachzählungen sind möglich

Die genannten Herausforderungen betreffen eine unterschiedliche Anzahl an GKV-Versicherten, welche in Tabelle 5 dargestellt sind. Die Herausforderung einer Nichtabbildung im Morbi-RSA betrifft 10 Erkrankungen und potenziell die geringste Anzahl an betroffenen Versicherten mit einer Spanne zwischen 50.000 und 58.000 Versicherten. Die Herausforderung einer Abbildung durch eine „breite“ HMG betreffen mit einer Spanne von 7.718.000 bis 8.546.000 Versicherten die meisten Versicherten. Mit einer Spanne von 63.000 bis 84.000 Versicherten betrifft die Herausforderung einer potentiell heilenden Erstlinienbehandlung die zweitwenigsten Versicherten. Die acht Erkrankungen, welche durch eine HMG mit Arzneimittelkriterium im Morbi-RSA abgebildet sind, betrifft verhältnismäßig die zweithöchste Anzahl an Versicherten (7.233.000-8.062.000 Versicherte). Die hohen Zahlen für die Herausforderungen „breite HMG“ sowie „HMG mit Arzneimittelkriterium“ sind dabei jedoch maßgeblich durch das Indikationsgebiet mit der höchsten epidemiologischen Quantifizierung (Arthrose) beeinflusst.

Tabelle 5: GKV-Population nach Morbi-RSA-Kategorien

<b>GKV-Population</b>	<b>Keine HMG</b>	<b>Breite HMG</b>	<b>Heilende Erstlinien- behandlung</b>	<b>HMG mit AM-Kriterium</b>
Untere Grenze	50.000	7.718.000	63.000	7.233.000
Obere Grenze	58.000	8.546.000	84.000	8.062.000

Quelle: IGES auf Basis der Register- und Literaturrecherchen

Anmerkungen: Mehrfachzählungen sind möglich

Vor dem Hintergrund der Unsicherheit bei der epidemiologischen Quantifizierung (Abschnitt 4.2) erfolgt eine Darstellung der GKV-Versichertenzahlen auf 1.000 Versicherte gerundet

## 4. Fazit und Diskussion

Nach Jahrzehnten der Forschung und Entwicklung befinden sich Gentherapien aktuell vermehrt auf dem Sprung zur Marktreife, was sich an der Zulassung erster Gentherapeutika in den letzten Jahren sowie aktuell im Zulassungsprozess befindlichen Präparaten zeigt. Damit einher gehen einerseits neue Therapieoptionen für Patienten, für die bisher oftmals keine heilenden oder langfristig krankheitskontrollierenden Therapieoptionen existieren. Andererseits stellen Gentherapien das Erstattungs- und Finanzierungssystem der GKV potentiell vor bedeutsame Herausforderungen. Hierzu gehören u. a. die frühe Nutzenbewertung (Abschnitt 1.2.1), die Finanzierung und Sicherstellung des Patientenzugangs im stationären Sektor (Abschnitt 1.2.2) sowie die Mittelallokation über den Morbi-RSA und damit den Krankenkassenwettbewerb (Abschnitt 1.2.3).

### 4.1 Bedeutung der Ergebnisse für die Beurteilung zukünftiger Entwicklungen

Bisherige Forschungen zur Entwicklungsaktivität im Bereich von Gentherapien hatten stets zum Gegenstand, die Anzahl klinischer Studien und deren Verteilung nach Studienphasen und Therapiegebieten zu untersuchen (Abschnitt 1.1.3). Die vorliegende Studie ist nach Kenntnis der Autoren daher die erste Untersuchung, welche eine systematische Identifikation gentherapeutischer Interventionen in fortgeschrittenen Phasen der klinischen Entwicklung oder in Zulassung abdeckt. Durch die Zuordnung von Erkrankungen zu langwirksamen Gentherapien sowie deren epidemiologische Quantifizierung ist es darüber hinaus erstmals möglich, ein Bild zu möglichen zukünftigen Markteinführungsentwicklungen zu erhalten. Schließlich soll die Untersuchung von Herausforderungen im Morbi-RSA einen Beitrag dazu leisten, die Fachdiskussion zu möglichen Anpassungsprozessen durch geeignete Evidenz zu unterstützen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen deutlich darauf hin, dass in näherer Zukunft eine Vielzahl langwirksamer Gentherapien in verschiedenen Erkrankungen das Therapiespektrum erweitern könnte. Es wurden 45 langwirksame Gentherapien identifiziert, welche die Therapiemöglichkeiten in 42 Erkrankungen erweitern könnten (Abschnitte 3.1, 3.2). Neben zahlreichen und sehr diversen onkologischen Erkrankungen könnten zukünftig sowohl für seltene Erkrankungen als auch im Bereich der sogenannten Volkskrankheiten gentherapeutische Therapieansätze neue Behandlungsmöglichkeiten darstellen. Die durchschnittliche Populationsgröße (Median) der identifizierten Erkrankungen beträgt dabei 2.675 GKV-Versicherte, jedoch zeigt sich eine starke Heterogenität der möglichen Populationsgrößen.

Hinsichtlich möglicher ökonomischer Auswirkungen liefert die vorliegende Studie deutliche Hinweise darauf, dass zukünftig mit der Einführung von langwirksamen Gentherapien bedeutsame Herausforderungen verbunden sein werden, für die eine frühzeitige Adressierung empfehlenswert wäre. Zwar ist es zum aktuellen Zeitpunkt aufgrund fehlender Erfahrungen zur Preisfindung bei langwirksamen Gentherapien nicht möglich, eine evidenzbasierte Quantifizierung zukünftiger

Ausgaben zu treffen. Trotzdem liefern die identifizierten Erkrankungen sowie die Dimensionierung der korrespondierenden Patientenpopulationen deutliche Hinweise darauf, dass zukünftig signifikante Ausgaben durch innovative Gentherapien entstehen könnten.

Die Ergebnisse der Studie zeigen außerdem, dass fast alle identifizierten Gentherapien zu Herausforderungen im Morbi-RSA führen werden. 38 der 42 identifizierten Erkrankungen sind im Morbi-RSA nicht oder über „breite“ HMG abgebildet, wodurch Unterschiede in der Inanspruchnahme zu wettbewerbsrelevanten Effekten führen werden, deren Höhe von den Therapiekosten und Patientenzahlen abhängen. Für neun Erkrankungen ist es wahrscheinlich, dass zumindest ein Teil der Patienten kurz nach Diagnosestellung mit einer gentherapeutischen und potentiell heilenden Erstlinientherapie behandelt wird, wodurch die korrespondierenden Ausgaben im prospektiven Design des Morbi-RSA nicht der entsprechenden HMG zugeordnet werden können.

Schließlich sind derzeit acht Erkrankungen im Morbi-RSA durch HMG mit Arzneimittelkriterien abgebildet. Für diese Erkrankungen führt die Umstellung von Patienten auf eine langwirksame Gentherapie ebenfalls zu wettbewerblichen Verzerrungen. Die Unterdeckung fällt dabei umso stärker aus, je schneller die Versicherten einer Krankenkasse gegenüber dem GKV-Durchschnitt auf eine innovative Gentherapie umgestellt werden (Abschnitt 1.2.3). Die Ergebnisse der Studie zeigen ferner, dass die Adressierung dieser spezifischen Herausforderung von besonderer Bedeutung sein könnte, da das Ausgabenniveau dieser Erkrankungen aufgrund ihrer Therapiekosten (z. B. Hämophilie A) bzw. der Anzahl von Betroffenen verhältnismäßig hoch ist (z. B. koronare Herzkrankheit mit Angina Pectoris, Herzinsuffizienz, Arthrose). Insgesamt betrifft die Herausforderung eines Ersatzes kontinuierlicher Therapien durch langwirksame Gentherapeutika von den untersuchten vier Herausforderungen die zweitgrößte Anzahl von Versicherten.

## **4.2 Limitationen der Studie und weiterer Forschungsbedarf**

Obwohl die Ergebnisse der vorliegenden Studie Erkenntnisse darüber liefern, welche Entwicklungen hinsichtlich der Markteinführung langwirksamer Gentherapien zukünftig eintreten könnten, bedarf es weiterer Forschungsarbeit auf diesem Gebiet. Die gewählte Suchstrategie zur Identifikation von Interventionen mit klinischen Studien ab Phase III gewährleistet zwar, dass diejenigen Produkte identifiziert wurden, die hinsichtlich ihrer Entwicklung am weitesten vorangeschritten sind und damit eine besonders hohe Marktzugangswahrscheinlichkeit aufweisen. Gleichzeitig ist jedoch davon auszugehen, dass Gentherapien in Indikationen mit besonders hohem therapeutischem Bedarf oder für seltene Leiden auf Basis von Phase-II-Studien zugelassen werden könnten. Um ein vollständigeres Bild möglicher zukünftiger Markteinführungen von Gentherapien zu erhalten, sind weitere Untersuchungen unter Berücksichtigung von klinischen Studien der Phase II erforderlich.

---

Darüber hinaus ist es zum aktuellen Zeitpunkt nicht abschätzbar, wie viele Versicherte zukünftig tatsächlich genterapeutisch behandelt werden. Zum einen fehlt es bisher an Literatur und Erfahrungswerten zur Zulassungswahrscheinlichkeit bei Genterapien in fortgeschrittenen Entwicklungsprogrammen, sodass sich evidenzbasiert aktuell nicht beurteilen lässt, wie viele der identifizierten 45 langwirksamen Genterapien in den nächsten Jahren tatsächlich zugelassen werden. Darüber hinaus besteht bis zum Zeitpunkt einer Zulassung Unsicherheit hinsichtlich des genauen zugelassenen Anwendungsgebietes, insbesondere hinsichtlich der zugelassenen Therapielinien und Subtypen von Erkrankungen. Die durchgeführte epidemiologische Dimensionierung von Populationen basiert daher auf den aktuell verfügbaren Informationen. Sie stellt explizit eine Dimensionierung dar, welche auch aufgrund der teilweise sehr begrenzt verfügbaren Literatur zur epidemiologischen Quantifizierung spezifischer Erkrankungen, Krankheitsstadien und Therapielinien teilweise mit erheblicher Unsicherheit behaftet ist. Schließlich besteht auch nach der Zulassung Unsicherheit darüber, wie viele der potentiell für eine Genterapie infrage kommenden Patienten tatsächlich genterapeutisch behandelt werden.

Vor diesem Hintergrund stellt auch die Zuordnung von Herausforderungen bei der Abbildung der Erkrankungen im Morbi-RSA lediglich eine Einschätzung anhand der aktuell bestverfügbaren Informationen dar. Einerseits können unvollständige Informationen in den zugrundeliegenden Studienprotokollen die Ergebnissicherheit der durchgeführten Zuordnung reduzieren. Andererseits ist es möglich, dass sich durch die tatsächliche Definition des zugelassenen Anwendungsgebietes im Rahmen der Zulassung Veränderungen ergeben, die für die Abbildung im Morbi-RSA relevant sind. Ferner ist es möglich, dass sich bis zum Zeitpunkt einer Markteinführung die Abgrenzungen sowie die Aufgreifkriterien von HMG ändern, wodurch die vollzogene Kategorisierung lediglich eine Momentaufnahme auf Basis der Bestimmungen zum Ausgleichsjahr 2016 darstellt.

Eine weitere Limitation der Studie liegt in der Beurteilung von Langwirksamkeit. Es wurden für die identifizierten Interventionen nur Interventionsstudien und keine Extensionsstudien berücksichtigt. Da die tatsächliche Wirksamkeitsdauer teilweise jedoch erst retrospektiv beschrieben werden kann, findet möglicherweise eine Unter- oder Überschätzung der Anzahl langwirksamer Genterapien statt. So könnten z. B. ursprünglich als kurzwirksam eingeschätzte Interventionen mit Hilfe kontinuierlicher Darreichungsschemata in klinischen Studien untersucht werden, jedoch nachträglich mit einem langwirksamen Darreichungsschema zugelassen werden. Im Rahmen dieser Studie wären derartige Therapien anhand des Selektionskriteriums „Langwirksamkeit“ ausgeschlossen worden.

Schließlich besteht weiterer Forschungsbedarf im Bereich der Herausforderungen für langwirksame Genterapien bei der frühen Nutzenbewertung (Abschnitt 1.2.1) sowie bei der Sicherstellung von Patientenzugang und Finanzierung im stationären Sektor (Abschnitt 1.2.2). Mit auf der vorliegenden Arbeit aufbauenden Analysen

zu Studiendesigns und Behandlungspfaden von in Entwicklung befindlichen Gentherapien könnte Folgeforschung auch zu diesen Fragestellungen dazu beitragen, ein klareres Bild der Herausforderungen zu erhalten.

---

## 5. Tabellarischer Anhang

### 5.1 Eingeschlossene langwirksame Gentherapien

Tabelle 6: Eingeschlossene langwirksame Gentherapien

Nr.	Eingeschlossene Gentherapie	Therapiegebiet(e)
1	Strimvelis®	Genetische Störungen
2	Neovasculgen® (pCMV-vegf 165)	Herz-Kreislauf-Erkrankungen Onkologie
3	Oncorine® (rAd5 H101)	Erkrankungen des Atmungssystems
4	Tonogenchoncel-L – Invossa™	Erkrankungen des Bewegungsapparates
5	Alferminogen tadenovec – Generx®	Herz-Kreislauf-Erkrankungen
6	Voretigen neparvovec – Luxturna®	Genetische Störungen
7	Aglatimagen besadenovec – Gene Mediated Cytotoxic Immunotherapy™	Onkologie
8	Pexastimogen devacirepvec	Onkologie
9	Axicabtagen ciloleucel – Yescarta®	Onkologie
10	LentiGlobin™	Hämatologie
11	GS010	Augenheilkunde
12	RT-100	Herz-Kreislauf-Erkrankungen
13	Lisocabtagen maraleucel	Onkologie
14	NY-ESO-1	Onkologie
15	SPK-7001	Genetische Störungen
16	Elivaldogen tavalentivec – Lenti-D®	Genetische Störungen
17	Onasemnogen abeparvovec – AVXS-101	Erkrankungen des zentralen Nervensystems
18	NSR-REP1	Genetische Störungen
19	AMT-060	Hämatologie
20	GSK2696274	Erkrankungen des zentralen Nervensystems
21	Valoctocogen roxaparvovec	Hämatologie
22	Renexus®	Augenheilkunde

Nr.	Eingeschlossene Gentherapie	Therapiegebiet(e)
23	SB-FIX	Hämatologie
24	EB-101	Dermatologie
25	GSK2696275	Immunologie
26	AMT-061	Hämatologie
27	Tisagenlecleucel – Kymriah®	Onkologie
28	FCX-007	Dermatologie
29	LYS-SAF302	Genetische Störungen
30	AU-105	Onkologie
31	AU-101	Onkologie
32	CBM-EGFR.1	Onkologie
33	<i>Cytochrom P450 exprimierende, ummantelte Zellen plus Ifosfamid (Cell-in-a-Box Technologie)</i>	Onkologie
34	CBM-CD19.1	Onkologie
35	CBM-CD30.1	Onkologie
36	CBM-CD20.1	Onkologie
37	<i>Autologe endotheliale Vorläuferzellen, transfiziert mit dem humanen Gen für eNOS (Studien-ID: NCT03001414)</i>	Herz-Kreislauf-Erkrankungen
38	bb-2121	Onkologie
39	<i>CAR-T-Zellen (Studien-ID: NCT03027739, NCT03391726, NCT03391739)</i>	Onkologie
40	Stargen®	Augenheilkunde
41	Ad-RTS-hIL-12 plus Veledimex	Onkologie
42	EYS606	Augenheilkunde
43	OTL-101	Genetische Störungen
44	<i>CAR-T-Zellen, vorbehandelt mit Interleukin (Studien-ID: NCT02992834)</i>	Onkologie
45	Theragene® (Ad5-yCD/mutTKSR39rep-ADP)	Onkologie

Quelle: IGES auf Basis der Registerrecherche

## 5.2 Erkrankungen mit Entwicklungsaktivität langwirksamer Gentherapien

Tabelle 7: Erkrankungen mit Entwicklungsaktivität langwirksamer Gentherapien

Erkrankung	GKV-Population unterer Wert	GKV-Population oberer Wert	Gentherapie(n)	Morbi-RSA Herausforderung(en)
Schwere kombinierte Immundefizienz (SCID) durch Adenosin-Desaminase (ADA)-Mangel	2	3	1) Strimvelis® 43) OTL-101	keine HMG
Metachromatische Leukodystrophie (MLD)	k.A.	6	20) GSK2696274	AM-Kriterium
Mukopolysaccharidose Typ III (Sanfilippo Syndrom)	23	k.A.	29) LYS-SAF302	AM-Kriterium
Epidermolysis bullosa (EB)	34	65	24) EB-101 28) FCX-007	keine HMG
Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom	k.A.	100	9) Axicabtagen ciloleucel – Yescarta®	breite HMG
Spinale Muskelatrophie (SMA)	71	120	17) Onasemnogen abeparvovec – AVXS-101	Erstlinientherapie bei Diagnosestellung; breite HMG
Lebersche Kongenitale Amaurose	170	180	6) Voretigen neparvovec – Luxturna®	keine HMG
Adrenoleukodystrophie (X-ALD) (Addison-Schilder-Syndrom)	k.A.	360	16) Elivaldogen tavalentivec – Lenti-D®	breite HMG
Akute Lymphatische Leukämie	240	390	27) Tisagenlecleucel – Kymriah® 34) CBM-CD19.1 39) CAR-T-Zellen	breite HMG
Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS)	260	430	25) GSK2696275	keine HMG
β-Thalassämie	390	430	10) LentiGlobin™	keine HMG

Erkrankung	GKV-Population unterer Wert	GKV-Population oberer Wert	Gentherapie(n)	Morbi-RSA Herausforderung(en)
Hämophilie B	480	540	19) AMT-060 23) SB-FIX 26) AMT-061	AM-Kriterium; breite HMG
Chorioideremie	k.A.	880	15) SPK-7001 18) NSR-REP1	keine HMG
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)	810	1.300	9) Axicabtagen ciloleucel – Yescarta® 13) Lisocabtagen maraleucel 27) Tisagenlec-leucel – Kymriah® 36) CBM-CD20.1 39) <i>CAR-T-Zellen</i> 44) <i>CAR-T-Zellen, vorbehandelt mit Interleukin</i>	breite HMG
Hämophilie A	1.400	1.600	21) Valoctocogen roxaparvovec	AM-Kriterium; breite HMG
Anaplastisches Astrozytom	1.200	1.900	7) Aglatimagen besadenovec – Gene Mediated Cytotoxic Immunotherapy™	Erstlinientherapie bei Diagnosestellung; breite HMG
Prostatakrebs	1.500	2.200	7) Aglatimagen besadenovec – Gene Mediated Cytotoxic Immunotherapy™ 45) Theragene® (Ad5-yCD/mutTK SR39rep-ADP)	Erstlinientherapie bei Diagnosestellung; breite HMG
Mantelzell-Lymphom	1.100	2.300	36) CBM-CD20.1 39) <i>CAR-T-Zellen</i> 44) <i>CAR-T-Zellen, vorbehandelt mit Interleukin</i>	breite HMG
Glioblastom	k.A.	2.300	7) Aglatimagen besadenovec – Gene Mediated Cytotoxic Immunotherapy™ 30) AU-105 41) Ad-RTS-hIL-12 plus Veledimex	Erstlinientherapie bei Diagnosestellung; breite HMG

Erkrankung	GKV-Population unterer Wert	GKV-Population oberer Wert	Gentherapie(n)	Morbi-RSA Herausforderung(en)
Lebersche Hereditäre Optikusneuropathie (LHON)	1.400	3.000	11) GS010	keine HMG
Follikuläres Lymphom	830	3.300	9) Axicabtagen ciloleucel – Yescarta® 36) CBM-CD20.1 39) CAR-T-Zellen 44) CAR-T-Zellen, vorbehandelt mit Interleukin	breite HMG
Weichteilsarkom	k.A.	3.500	14) NY-ESO-1	breite HMG
Multiples Myelom (Morbus Kahler)	2.500	3.600	38) bb-2121	breite HMG
Gebärmutterhalskrebs	k.A.	3.900	3) Oncorine® (rAd5 H101)	Erstlinientherapie bei Diagnosestellung; breite HMG
Leberzellkarzinom	k.A.	6.200	8) Pexastimogen devacirepvec	Erstlinientherapie bei Diagnosestellung; breite HMG
Koronare Herzkrankheit mit Angina Pectoris	4.200	7.000	5) Alferminogen tadenovec – Generx®	AM-Kriterium; breite HMG
Juvenile Makuladegeneration (Morbus Stargardt)	k.A.	7.400	40) Stargen®	keine HMG
Leberkrebs	k.A.	7.900	8) Pexastimogen devacirepvec	Erstlinientherapie bei Diagnosestellung; breite HMG
Hodgkin-Lymphom (B-Zell Hodgkin Lymphom)	k.A.	8.100	35) CBM-CD30.1	breite HMG
Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)	730	9.600	37) Autologe endotheliale Vorläuferzellen, transfiziert mit dem humanen Gen für eNOS	AM-Kriterium

Erkrankung	GKV-Population unterer Wert	GKV-Population oberer Wert	Gentherapie(n)	Morbi-RSA Herausforderung(en)
Metastasierter Brustkrebs	k.A.	12.000	41) Ad-RTS-hIL-12 plus Veledimex	breite HMG
Nierenzellkarzinom	k.A.	13.000	8) Pexastimogen devacirepvec	breite HMG
Pankreaskrebs	k.A.	15.000	7) Aglatimagen besadenovec – Gene Mediated Cytotoxic Immunotherapy™ 33) <i>Cytochrom P450 exprimierende, ummantelte Zellen plus Ifosfamid</i>	breite HMG
Posteriore Uveitis	9.700	16.000	42) EYS606	keine HMG
Osteosarkom	k.A.	20.000	31) AU-101	breite HMG
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)	21.000	22.000	3) Oncorine® (rAd5 H101) 32) CBM-EGFR.1	Erstlinientherapie bei Diagnosestellung; breite HMG
Makuläre Teleangiektasie Typ 2	k.A.	30.000	22) Renexus®	keine HMG
Maligner Pleuraerguss	19.000	37.000	3) Oncorine® (rAd5 H101)	Erstlinientherapie bei Diagnosestellung
Kritische Extremitätenischämie	k.A.	88.000	2) Neovasculgen® (pCMV-vegf 165)	breite HMG
Periphere Arterielle Verschlusskrankheit	k.A.	276.000	2) Neovasculgen® (pCMV-vegf 165)	breite HMG
Herzinsuffizienz	553.000	1.370.000	12) RT-100	AM-Kriterium; breite HMG
Arthrose	6.673.000	k.A.	4) Tonogenchoncel-L – Invossa™	AM-Kriterium; breite HMG

Quelle: IGES auf Basis der Register- und Literaturrecherchen

Anmerkung: Vor dem Hintergrund der Unsicherheit bei der epidemiologischen Quantifizierung (Abschnitt 4.2) erfolgt eine Darstellung der GKV-Versichertenzahlen anhand der folgenden Rundungen:

- Werte unter 100 wurden nicht gerundet
- Werte zwischen 100 und 1.000 wurden auf 10 Versicherte gerundet

- Werte zwischen 1.000 und 10.000 wurden auf 100 Versicherte gerundet
  - Werte ab 10.000 wurden auf 1.000 Versicherte gerundet
-

## Literaturverzeichnis

- Blaese RM, Culver KW, Miller AD, Carter CS, Fleisher T, Clerici M, Shearer G, Chang L, Chiang Y & Tolstoshev P (1995): T lymphocyte-directed gene therapy for ADA- SCID: initial trial results after 4 years. *Science* 270(5235), 475-480. ISSN: 0036-8075.
- Bundesversicherungsamt (2017): Festlegungen für das Ausgleichsjahr 2016. Bonn: Bundesversicherungsamt.  
<https://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html> [Abruf am: 12.7.2018].
- Chiesi Farmaceutici Spa (2017): Glybera (alipogene tiparvovec) in Europe.  
<http://www.chiesi.com/en/glybera-alipogene-tiparvovec-in-europe/> [Abruf am: 11.7.2018].
- Committee for Advanced Therapies (2015): Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. Europäische Arzneimittel-Agentur.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/06/WC500187744.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187744.pdf) [Abruf am: 18.6.2018].
- Cooper C, Booth A, Britten N & Garside R (2017): A comparison of results of empirical studies of supplementary search techniques and recommendations in review methodology handbooks: a methodological review. *Systematic Reviews* 6(1), 234. DOI: 10.1186/s13643-017-0625-1.
- DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2018): ICD-10-GM Version 2018.  
<https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2018/> [Abruf am: 28.7.2018].
- Dunbar CE, High KA, Joung JK, Kohn DB, Ozawa K & Sadelain M (2018): Gene therapy comes of age. *Science* 359(6372), eaan4672. ISSN: 0036-8075.
- Edelstein ML, Abedi MR, Wixon J & Edelstein RM (2004): Gene therapy clinical trials worldwide 1989–2004—an overview. *The Journal of Gene Medicine: A cross-disciplinary journal for research on the science of gene transfer and its clinical applications* 6(6), 597-602. ISSN: 1099-498X.
- Eurostat (2018): Demographische Veränderung - absoluter und relativer Bevölkerungsstand auf nationaler Ebene [demo\_gind]. 10.07.2018.  
[http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=demo\\_gind&lang=de](http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=demo_gind&lang=de) [Abruf am: 11.7.2018].
-

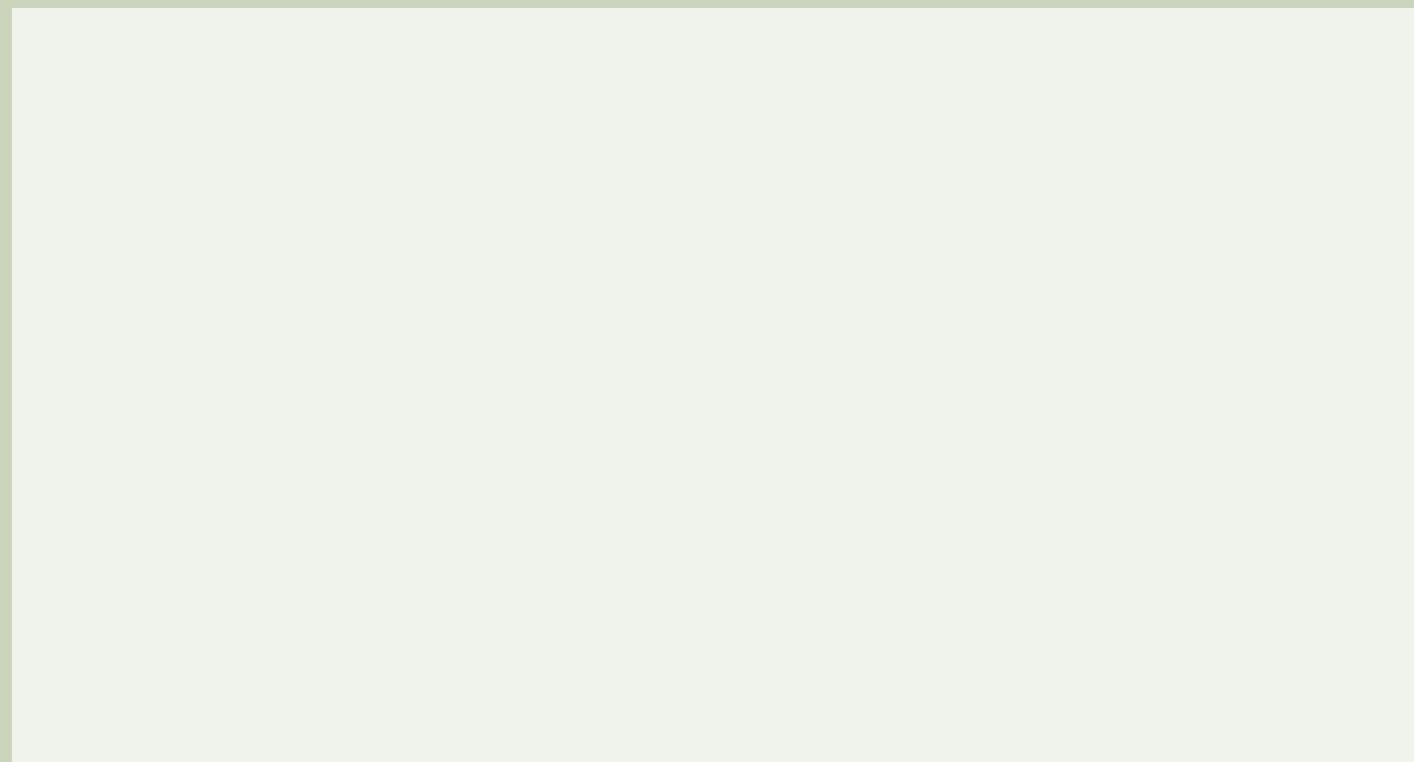
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung – Freistellung von Arzneimitteln von der Nutzenbewertung – Änderung im 5. Kapitel der Verfahrensordnung sowie der Anlage V - Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung vom 16. März 2018. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3259/2018-03-16\\_VerfO\\_Freistellung-AM-Nutzenbewertung\\_Anlage-V\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3259/2018-03-16_VerfO_Freistellung-AM-Nutzenbewertung_Anlage-V_BAnz.pdf) [Abruf am: 11.7.2018].
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2018): GKV-Mitglieder und Mitversicherte Familienangehörige am 1.7. Bonn: Statistisches Bundesamt (Destatis). [http://www.gbe-bund.de/gbe10/hrecherche.prc\\_herkunft\\_rech?tk=51310&tk2=51312&p\\_fid=9156&p\\_uid=gast&p\\_aid=20863315&p\\_sprache=D&cnt\\_ut=1&ut=51312](http://www.gbe-bund.de/gbe10/hrecherche.prc_herkunft_rech?tk=51310&tk2=51312&p_fid=9156&p_uid=gast&p_aid=20863315&p_sprache=D&cnt_ut=1&ut=51312) [Abruf am: 12.7.2018].
- Ginn SL, Amaya AK, Alexander IE, Edelstein M & Abedi MR (2018): Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update. *The Journal of Gene Medicine* 0(0), e3015. DOI: 10.1002/jgm.3015.
- GKV-Spitzenverband (2018): Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB). [https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/drg\\_system/neue\\_untersuchungs\\_und\\_behandlungsmethoden\\_nub/neue\\_untersuchungs\\_und\\_behandlungsmethoden\\_nub.jsp](https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/drg_system/neue_untersuchungs_und_behandlungsmethoden_nub/neue_untersuchungs_und_behandlungsmethoden_nub.jsp) [Abruf am: 12.7.2018].
- Glanville JM, Duffy S, McCool R & Varley D (2014): Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? *Journal of the Medical Library Association : JMLA* 102(3), 177-183. DOI: 10.3163/1536-5050.102.3.007.
- Hanna E, Rémuzat C, Auquier P & Toumi M (2016): Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. *Journal of Market Access & Health Policy* 4, 10.3402/jmahp.v3404.31036. DOI: 10.3402/jmahp.v4.31036.
- Higgins JPT, Green S (editors) (2011): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org/>.
- Kay MA (2011): State-of-the-art gene-based therapies: the road ahead. *Nature Reviews Genetics* 12(5), 316. ISSN: 1471-0064.
- Pansieri C, Pandolfini C & Bonati M (2015): The evolution in registration of clinical trials: a chronicle of the historical calls and current initiatives promoting transparency. *Eur J Clin Pharmacol* 71(10), 1159-1164. DOI: 10.1007/s00228-015-1897-9.
-

- 
- Rogers S & Pfuderer P (1968): Use of Viruses as Carriers of Added Genetic Information. *Nature* 219, 749. DOI: 10.1038/219749a0.
- Statistisches Bundesamt (Destatis) (2018): Fortschreibung des Bevölkerungsstandes (Bevölkerungsfortschreibung). Wiesbaden: Statistisches Bundesamt (Destatis). [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12411\\*](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12411*) [Abruf am: 12.7.2018].
- Szybalska EH & Szybalski W (1962): Genetics of human cell lines, IV. DNA-mediated heritable transformation of a biochemical trait. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 48(12), 2026-2034. ISSN: 0027-8424.
- Ylä-Herttuala S (2012): Endgame: Glybera Finally Recommended for Approval as the First Gene Therapy Drug in the European Union. *Molecular Therapy* 20(10), 1831-1832. DOI: 10.1038/mt.2012.194.
- York Health Economics Consortium (2009): Medical and health-related trials registers and research registers. University of York. <https://sites.google.com/a/york.ac.uk/yhectrialsregisters/home> [Abruf am: 21.5.2018].
- Zinder ND & Lederberg J (1952): Genetic exchange in Salmonella. *Journal of bacteriology* 64(5), 679.
-

---

---

---



**IGES Institut GmbH**  
Friedrichstraße 180  
10117 Berlin  
[www.iges.com](http://www.iges.com)