



# Gentherapie der Hämophilie

Medizinisch-ökonomische Analyse der AMNOG-  
Preisverhandlungen



## Ziel des Artikels

Gentherapeutika werden weltweit in zahlreichen Krankheitsbildern erforscht und in den nächsten Jahren voraussichtlich manche Behandlungsmöglichkeiten neu erschließen. Das große Versprechen hinter der Gentherapie ist die möglichst dauerhafte Heilung krankmachender genetischer Defekte – darauf richten sich viele Hoffnungen Betroffener.

Die Gesundheitssysteme weltweit werden von dieser Entwicklung in mehrfacher Hinsicht herausgefordert. Einerseits fachlich und medizinisch in den zahlreichen Fragen, wann, bei welchen Betroffenen, unter welchen Bedingungen der Einsatz einer Gentherapie sinnvoll ist. Dabei sind teils unbekannte Chancen und Risiken für die und mit den Patientinnen und Patienten abzuwägen. Andererseits besteht eine ökonomische Herausforderung. Die Kosten einer Gentherapie liegen allein

für die Arzneimittel in der Regel im siebenstelligen Bereich. Immer wieder werden mit neuen „teuersten Arzneimitteln der Welt“ Preisrekorde geschrieben. Auch die Systeme zur Preisvereinbarung in den nationalen Gesundheitssystemen sind herausgefordert. Denn die bisherigen Regularien basieren meist auf einer Nutzen- und Vergleichstherapiebetrachtung von Jahrestherapiekosten. Bei einer Gentherapie entstehen jedoch die initialen Kosten unmittelbar, und der Nutzen erstreckt sich als hoffentlich eintretender Behandlungserfolg über mehrere Jahre in die Zukunft.

Dennoch ist im deutschen Gesundheitswesen eine sinnvolle, nutzenbasierte Preisverhandlung zu Gentherapeutika möglich. Dieser Artikel soll die Eckpunkte einer solchen Verhandlung am Beispiel der Gentherapeutika in der Hämophilie aufzeigen. Diese Systematik wäre sogar in einem EU-weiten Verfahren mit letztlich nationalen Preisen adaptierbar.



## Grundlagen zur Krankheit Hämophilie

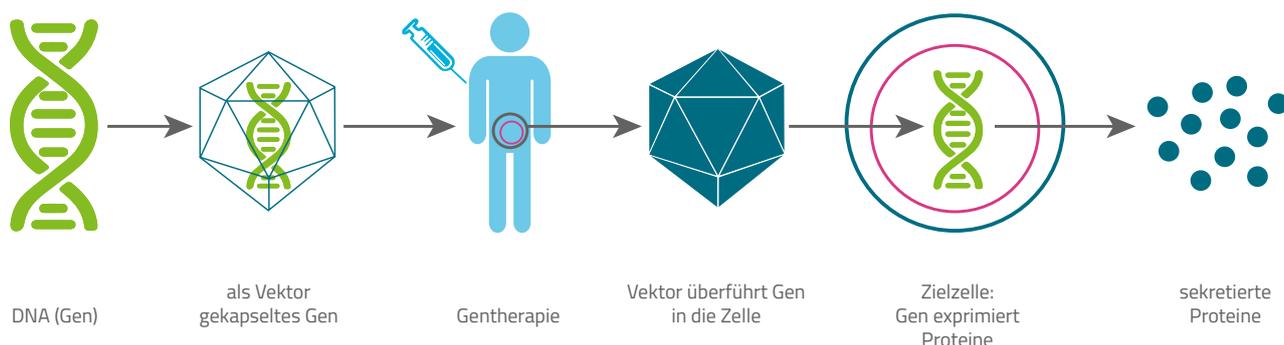
Hämophilie, umgangssprachlich auch als Bluterkrankheit bezeichnet, verursacht durch einen Gendefekt einen Mangel an Gerinnungsfaktoren im Blut und führt zu Gefährdungen durch Blutungsereignisse. Die Hämophilie wird im Wesentlichen in die zwei Gruppen A und B gegliedert, Erkrankte sind weit überwiegend männlichen Geschlechts. Hämophilie A umfasst den Mangel an Blutgerinnungsfaktor VIII. Hämophilie B umfasst den Mangel an Blutgerinnungsfaktor IX.

Die bisherige Behandlung der Hämophilie erfolgt mittels Ersatztherapie durch das prophylaktische Verabreichen der mangelnden Gerinnungsfaktoren mittels Injektionen von Faktorpräparaten. Dadurch soll die Blutgerinnung so weit wie möglich normalisiert werden. Der Bedarf an diesen Präparaten ist je nach Krankheitsausprägung und körperlicher Aktivität, Gewicht usw. patientenindividuell höchst unterschiedlich. Durch neu entwickelte Faktorpräparate mit verlängerter Halbwertszeit kann das Injektionsintervall bei der Hämophilie A auf bis zu einmal in der Woche und bei der

Hämophilie B auf bis zu einmal alle zwei Wochen reduziert werden (Miesbach et al., 2022a, S. 888).

Für die Behandlung der Hämophilie wird an zahlreichen Verfahren zur Gentherapie gearbeitet, mit dem Ziel, den Gendefekt auszugleichen und die Produktion der Gerinnungsfaktoren im Körper zu veranlassen. Der heutzutage am weitesten fortgeschrittene Ansatz zur Gentherapie der Hämophilie bedient sich rekombinant hergestellter Vektoren auf Basis des Adeno-assoziierten Virus (AAV-basierte Gentherapie). Ein erster Zulassungsantrag zu einer solchen Gentherapie für die Hämophilie A, der 2020 bei der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) erfolgte, wurde seinerzeit noch mit der Aufforderung zur Lieferung weiterer Studiendaten zurückgewiesen. Seit 2022 ist jedoch in der EU ein Gentherapeutikum für die Behandlung der Hämophilie zugelassen: zur Behandlung der Hämophilie A ROCTAVIAN® der Firma Biomarin mit einer bedingten Zulassung. Zur Behandlung der Hämophilie B wurde das Arzneimittel Hemgenix® der Firma CSL Behring von der FDA für die USA bedingt zugelassen. In der EU wird vermutlich Anfang 2023 eine bedingte Zulassung erfolgen.

Abbildung 1: Schema zur Gentherapie der Hämophilie



Quelle: nach Pfizer, 2021

## Zahl und Struktur der Hämophilie-Patientinnen und -Patienten in Deutschland

Ausgehend von vorliegenden gesicherten ärztlichen Diagnosen lassen sich die Versicherten mit einer Hämophilie-Erkrankung nach dem Typus der Krankheit

unterscheiden. Versicherte mit der gesicherten ICD-10-Diagnose „D66 Hereditärer Faktor-VIII-Mangel“ bzw. „D67 Hereditärer Faktor-IX-Mangel“ werden nachfolgend den Gruppen Hämophilie A und B zugewiesen. Die Hochrechnung auf die Zahl der Betroffenen der gesamten gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erfolgt auf Basis der Alters- und Geschlechtsstruktur und der regionalen Versichertenverteilung.

Tabelle 1: Anzahl Hämophilie-Erkrankter der BARMER und der GKV nach gesicherten Diagnosen 2021

	ICD-Kode	Diagnosebezeichnung	Anzahl BARMER	Anzahl GKV (Schätzung)*
<b>Hämophilie A</b>	D66	Hereditärer Faktor-VIII-Mangel	3.708	26.800
<b>Hämophilie B</b>	D67	Hereditärer Faktor-IX-Mangel	464	3.350

\* Hochgerechnet basierend auf Angaben des Statistischen Bundesamts zur Bevölkerung in Bundesländern nach Geschlecht und Altersgruppen.  
Quelle: BARMER-Daten 2021

Der Einsatz der Gentherapeutika für die Hämophilie ist nur für schwere Verläufe der Krankheit und nur für die Behandlung Erwachsener zugelassen. Bei Vorliegen einer schweren Hämophilie werden im Körper der Betroffenen kaum oder gar keine Gerinnungsfaktoren gebildet (DHG, 2023). Daher sind die schweren Verläufe durch eine dauerhaft notwendige Substitutionstherapie gekennzeichnet.

Informationen zur verbleibenden Restmenge körpereigener Gerinnungsfaktoren zur genauen Abgrenzung der Schwere der Hämophilie-Erkrankung liegen in den Daten nicht vor. Daher wird zur Identifizierung der Krankheitsschwere das aktuelle Klassifikationsverfahren des morbiditätsorientierten Risikostrukturaus-

gleichs (Morbi-RSA) herangezogen. Dieses ist eine amtliche Systematik zur Identifizierung und Einteilung Hämophilie-Erkrankter in Schweregrade und wird kontinuierlich überprüft und angepasst. Im Morbi-RSA werden insgesamt vier Krankheitsgruppen (HMG) rund um die Hämophilie unterschieden, die wiederum in einer Hierarchie zueinander stehen. Das bedeutet, dass ein Erkrankter bzw. eine Erkrankte immer nur die jeweils schwerste HMG in einer Hierarchie für ein Kalenderjahr erhält, obwohl auch alle Kriterien der weniger schweren HMG erfüllt werden. Durch die Hierarchisierung wird im Klassifikationssystem des Morbi-RSA eine verfälschende Kumulation der HMG je Erkrankten vermieden.

Tabelle 2: Morbiditätsgruppen und Hierarchie der Hämophilie im Morbi-RSA-Verfahren 2023

HMG-Nr.	HMG-Name	Zuschlag 2023
35	Hämophilie oder Willebrand-Jürgens-Syndrom mit Dauermedikation	137.041 €
36	Hämophilie: Männer mit Bedarfsmedikation / Willebrand-Jürgens-Syndrom mit Bedarfsmedikation	81.860 €
43	Hämophilie: Männer ohne Dauer- oder Bedarfsmedikation, Frauen mit Bedarfsmedikation / Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II	3.343 €
193	Hämophilie: Frauen ohne Dauer- oder Bedarfsmedikation / ITP ohne Dauermedikation	814 €

Quelle: BAS, 2023

Die Einordnung eines Erkrankten in die HMG 35 (Hämophilie mit Dauermedikation) nach den Regeln des Klassifikationsverfahrens 2023 setzt das Vorliegen einer gesicherten ärztlichen Diagnose und eine quartalsgleiche Verordnung von Faktorpräparaten voraus. Die Menge der verordneten Faktorpräparate muss mindestens 183 Tagesdosen (DDD) im gesamten Jahr übersteigen. Der Zuschlag der HMG 36 (Hämophilie mit Bedarfsmedikation) wird bei Vorliegen der gleichen Kriterien vergeben, allerdings werden im jeweiligen Jahr weniger als 183 DDD, mindestens aber 42 DDD Faktorpräparate verordnet (BAS, 2023). Die HMG 35 erhalten ausschließlich Betroffene, bei denen die schwerste Form einer Hämophilie vorliegt. Auch die Patientengruppe mit der HMG 36 enthält schwer

Hämophilie-Erkrankte, da eine – wenn auch unstete – Substitutionstherapie erforderlich ist.

Die HMG 35 und 36 enthalten keine direkte Differenzierung nach Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A und B sowie mit Willebrand-Jürgens-Syndrom. Zur sachgerechten Eingrenzung des in Deutschland jeweils in Frage kommenden Personenkreises für die Gentherapie der Hämophilie und zur Bestimmung der bisherigen Leistungsausgaben werden erwachsene (> 18 Jahre) Erkrankte mit HMG 35 oder HMG 36 mit den Diagnosen für Hämophilie A (D66) bzw. B (D67) einbezogen. Die Gentherapie ist ausschließlich zugelassen für Patientinnen und Patienten im Erwachsenenalter.

Tabelle 3: Volljährige Erkrankte mit schwerer Hämophilie A oder B (HMG 35 und 36) und Leistungsausgaben der BARMER

Erkrankungsgruppe	Anzahl der BARMER-Versicherten ab 18 Jahren 2021	Leistungsausgaben je Patient 2021	davon Leistungsausgaben Arzneimittel 2021	Leistungsausgaben Arzneimittel 2022*	Entwicklung Leistungsausgaben Arzneimittel 2022 zu 2021
Hämophilie A	355	270.000 €	255.000 €	237.000 €	-7,0%
Hämophilie B	65	259.000 €	242.000 €	239.000 €	-1,2%

\* Hochrechnung auf Basis der Monate Januar bis Juli 2022.

Quelle: BARMER-Daten 2021 und 2022

Von den 4.172 Hämophilie-Erkrankten der BARMER (Tabelle 1) leiden 420 volljährige Personen an der schweren Form der Hämophilie, wobei die Hämophilie A einen Anteil von 85% aufweist. Diese Verteilung erscheint plausibel und entspricht in etwa den Angaben der Deutschen Hämophilie Gesellschaft e.V. (DHG, 2023).

Die Leistungsausgaben für Arzneimittel umfassen die gesamten Aufwendungen der Krankenkassen, inklusive der Lieferkette und Steuern (Bruttowert). Gegenstand der Preisverhandlungen des GKV-Spitzenverbands (GKV-SV) ist hingegen der Herstellerabgabepreis, der die Basis für die Zuschlagshöhe der Lieferkette und die Berechnung der Steuern bildet. Zur besseren Nachvollziehbarkeit werden in den nachfolgenden Kalkulationen alle Ausgaben und Einsparungen als Bruttowert berücksichtigt. Zudem zeigen verschiedene Analysen in der Vergangenheit, dass die Durchschnittswerte der Arzneimittelausgaben der BARMER zumeist recht zutreffend auch die Durchschnitte der GKV wiedergeben. Je kleiner die Anzahl der betrachteten Fälle, desto größer werden allerdings die Möglichkeit einer Abweichung vom GKV-Durchschnitt und der Einfluss weniger Ausreißer auf die Entwicklung eines Jahres. Insofern bedürfen die Leistungsausgaben für Erkrankte der Hämophilie B vor den Preisverhandlungen noch einer breiteren Erhebung über möglichst viele Krankenkassen der GKV.

## Die Preisentwicklung der Faktorpräparate

Die Preise der Faktorpräparate entwickelten sich seit 2020 deutlich rückläufig. Grund dafür sind Gesetzesänderungen im Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV), in Kraft getreten im August 2019. Der Direktbezug der Faktorpräparate über Arztpraxen wurde abgeschafft und diese Präparate wurden dem normalen Bezugsweg über Apotheken zugewiesen. Darüber hinaus wurde dem GKV-SV die Aufgabe übertragen, auf Basis einer Preiserhebung bei Herstel-

lern und Kassen für diese Präparate einen einheitlichen Herstellerabgabepreis festzusetzen. Das Verfahren wurde erfolgreich abgeschlossen und Ende August 2020 wurden neue Preise bundesweit für alle Kassen festgelegt, die im Durchschnitt 17% unterhalb der bisherigen ausgewiesenen Listenpreise lagen (GKV-SV, 2021). In der zweiten Phase der Preisneuordnung des Hämophilie-Markts ab September 2020 erfolgten die Kündigung und eine Neuverhandlung der Preise für das patentgeschützte AMNOG-Marktsegment der Hämophilie-Präparate. In der Folge kam es zu einem weiteren Schritt der Preisreduktion durch Neuverhandlungen von Erstattungspreisen, zusätzlich haben einzelne Krankenkassen Rabattvereinbarungen mit Herstellern abgeschlossen. Diese Einsparungen über Rabattverträge sind neuerdings ebenfalls versichertenbezogen im Morbi-RSA durch die Kassen exakt zu melden und werden daher in künftigen Berechnungen der Zuschläge im Morbi-RSA präzise berücksichtigt.

Die Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie, also die Ersatztherapie mit Faktorpräparaten, sinken aufgrund des Preiseffekts im Jahr 2022 um weitere 7% gegenüber dem Vorjahr (Tabelle 3). Diese Preisentwicklung wird sich voraussichtlich fortsetzen, denn weitere Verhandlungsverfahren zwischen dem GKV-SV und den pharmazeutischen Unternehmen stehen in den kommenden Jahren an. Da mit einer erheblichen Steigerung der Abgabemenge der Ersatztherapie in dieser lang etablierten Behandlung nicht zu rechnen ist, wird der sinkende Preis als reduzierender Faktor in der Kalkulation (Tabelle 5) zum Ansatz gebracht. Eine Berücksichtigung von Wirkungen des Hochrisikopools im Morbi-RSA-Verfahren erfolgt im Weiteren nicht. Dieser bewirkt einen teilweisen Ausgleich der versichertenbezogenen Ausgaben zwischen den Krankenkassen, soweit diese 100.000 € übersteigen. Dieser Ausgleich vermindert also die Belastung einzelner Kassen zu Lasten des Gesamtsystems der GKV. Die GKV muss somit letztlich alle Ausgaben in voller Höhe tragen. Die Preisverhandlungen erfolgen ebenfalls auf Ebene des Gesamtsystems der GKV, daher ist der Hochrisikopool für die Grundlagen GKV-weiter Preisverhandlungen zur Gentherapie der Hämophilie nicht relevant.

## Ausrichtung der nutzenorientierten Preisverhandlung am Kostennutzen der GKV

Die nutzenorientierte Preisverhandlung der Gentherapie der Hämophilie soll sich an den bisher in Deutschland geltenden Kriterien orientieren (§§ 35a und 130b SGB V). Das sind (1) der medizinische Nutzen und (2) der medizinische Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie (3) die wirtschaftlichen Aspekte der Therapiekosten. Kosteneffekte werden ausschließlich im Rahmen der Krankenversicherung bewertet. Es existieren ausgedehnte Nutzendiskussionen, ob nicht auch spätere Frühverrentungen oder geringere Arbeitslosigkeit als Kostennutzen anderer Sozialversicherungszweige einbezogen werden müssten. Die Vorschläge reichen bis hin zu Arbeitgeberkosten und staatlichen Aufwendungen beispielsweise bei Schwerbehinderungen. Diese Vorschläge, möglichst viele theoretische Nutzenaspekte einzubeziehen, kommen zumeist von den pharmazeutischen Unternehmen, die von der Einbeziehung möglichst vieler Nutzenaspekte nur profitieren können. Multifaktorielle Kalkulationen sind zudem aufwendig, langwierig und kausale Zusammenhänge zumeist nicht belegt.

Wenn die Krankheitskosten wie bei der Behandlung schwerer Formen der Hämophilie-Erkrankung mit einem Anteil von 95% und mehr von Arzneimittel-

ausgaben der Krankenversicherung dominiert werden (Tabelle 3), können andere Leistungsbereiche der Krankenversicherung wie Krankenhaus- und Arztkosten außerhalb der Betrachtung bleiben. Bei dieser Erkrankung haben Ausgaben außerhalb der Arzneimittel im Durchschnitt nur einen marginalen Anteil.

## Aktuelle medizinische Erkenntnisse und Empfehlungen zur Gentherapie der Hämophilie (Stand: Ende 2022)

Die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) hat in einem Artikel vom Dezember 2022 die aktuellen medizinischen Erkenntnisse dargestellt und Empfehlungen zum ärztlichen Handeln gegeben (Miesbach et al., 2022b). Teile dieses Autorenkollektivs veröffentlichten ebenfalls im Dezember 2022 eine Übersichtsarbeit zu Chancen und Risiken der Gentherapie der Hämophilie im Deutschen Ärzteblatt (Miesbach et al., 2022a). Diese Veröffentlichungen sollen im Folgenden die medizinisch therapeutische Grundlage für die Überlegungen zur nutzenorientierten Preisverhandlung sein. Die ökonomischen Aspekte der Gentherapien werden in diesen Artikeln nur cursorisch erwähnt.

Tabelle 4: Überblick der Nutzen und Risiken einer Gentherapie der Hämophilie aus Patientensicht

Nutzen, medizinischer Effekt	Risiken, Ausschlüsse und medizinische Begleitmaßnahmen
Absinken der Anzahl der Blutungsereignisse	keine Wiederholung der Gentherapie möglich (Wahrscheinlichkeit: 100%)
Beendigung bzw. deutliche Reduktion der prophylaktischen Gabe von Faktorpräparaten	immunsuppressive Therapie ist eventuell notwendig (Wahrscheinlichkeit: 85%)
	hohe Spannbreite der Faktoraktivität in Studie, keine sichere Prognose für den Patienten möglich
	im Zeitverlauf abnehmende Wirksamkeit
	mögliches Thromboserisiko
	Anstieg der Leberwerte, engmaschige ärztliche Überwachung geboten
	nicht geeignet für Patienten mit Hemmkörper-Hämophilie (Anteil bis zu 30%) und mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen
	<b>offene Frage:</b> Bildung von Antikörpern gegen diese und möglicherweise andere künftige Gentherapien?

Quelle: Miesbach et al., 2022a und 2022b

Diese medizinischen Sachverhalte begrenzen die Anzahl der möglicherweise geeigneten Patienten mit schwerer Hämophilie deutlich. Von den 355 volljährigen an schwerer Hämophilie Erkrankten bei der BARMER (Tabelle 3) sind schätzungsweise mindestens 150 allein aus den aufgezeigten medizinischen Gründen auszuschließen (Miesbach et al., 2022a, S. 889).

## Patientennutzen – Gentherapie der Hämophilie aus Patientensicht

Im Lichte der gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnislage zu Chancen, Risiken und Begleiterscheinungen der Gentherapie ist eine Entscheidung der Hämophilie-Erkrankten zur Durchführung der Therapie schwierig zu treffen und mit weitreichenden Unsicherheiten behaftet. Die Ergebnisse aus den Studien zeigen eine große Spannbreite bei der Wirksamkeit der Gentherapie und auch bei den möglichen Risiken und Nebenwirkungen. Insbesondere ist die früher oder später eintretende Bildung von Antikörpern zu berücksichtigen. Sie verhindert die Wiederholung der gleichen Gentherapie, aber eventuell auch anderer künftig zugelas-

sener AAV-basierter Gentherapien. Angesichts dieser Sach- und Erkenntnislage mit vielen Unsicherheiten und wenigen Gewissheiten ist die anzustrebende Einbeziehung eines bestimmten Patientennutzens in die Kalkulation nutzenorientierter Preisverhandlungen derzeit nicht möglich.

## Preisverhandlung zum Arzneimittel ROCTAVIAN® (Hämophilie A)

### Derzeitige medizinische Informationslage zur Anwendung und Wirksamkeit

In der Zulassungsstudie (einarmig, mit intraindividuel-ler Kontrolle) werden Veränderungen der Faktoraktivität und der Blutungsrate als primäre Endpunkte untersucht. Diese Studie wurde mit 17 Teilnehmenden durchgeführt. Bereits im ersten Jahr der Therapie konnte die Prophylaxe mit Faktorpräparaten beendet werden. Allerdings war bereits nach zwei Jahren festzustellen, dass die Faktoraktivität deutlich abgenom-

men hatte. Die Spannbreite des Anstiegs der Faktoraktivität war bei den Studienteilnehmenden so hoch, dass derzeit im ärztlichen Gespräch für den individuellen Patienten keine Vorhersage über den erzielbaren Faktorspiegel sowie über die Dauerhaftigkeit des Therapieerfolgs gemacht werden kann (Miesbach et al., 2022b).

Bei der ärztlichen Patientenauswahl müssen zahlreiche Kontextfaktoren berücksichtigt werden (Tabelle 4). Die Patientinnen und Patienten müssen zudem bereit sein, sich zumindest vorübergehend auf Einschränkungen des Lebensstils einzulassen. Dazu gehören anfangs wöchentliche Laboruntersuchungen, die eventuell notwendige Einnahme von Immunsuppressiva sowie umfangreiche Dokumentationen zur Begleitforschung. Eine sichere Empfängnisverhütung und der Verzicht auf alkoholische Getränke erfordern insgesamt ein hohes Maß an Motivation und Zuverlässigkeit. Die erforderliche Compliance kann am ehesten sichergestellt werden, indem der Betroffene systematisch und vertrauensvoll die Entscheidung mit den behandelnden Medizinerinnen und Medizinern besprechen kann und dabei auch die Therapiealternativen einbezogen werden (Miesbach et al., 2022b, S. 5 f.).

### Kalkulationsschemata und Berechnungen einer nutzenorientierten Preisverhandlung für ROCTAVIAN®

Die aktuelle Studienlage liefert noch keine wirklich verlässlichen und längerfristigen Informationen über die Effektivität, die Risikolage und die Wirkungsdauer der Gentherapie mit ROCTAVIAN®. Dies ist die Situation, mit der sich die Verhandlungspartner in nahezu allen Preisverhandlungen auf Basis früher Nutzenbewertungen zu bedingt zugelassenen Arzneimitteln konfrontiert sehen. Im vorliegenden Fall existiert mit der Prophylaxe durch Faktorpräparate zumindest eine erprobte und kostenintensive zweckmäßige Vergleichstherapie, an der das Kalkulationsschema adjustiert

werden kann, um für das deutsche Gesundheitswesen wirtschaftlich tragfähige Preiskalkulationen vornehmen zu können.

Folgende Annahmen werden aus den vorliegenden medizinischen und ökonomischen Informationen zu ROCTAVIAN® in ein erstes Kalkulationsschema aufgenommen:

- Die gesamten Arzneimittelkosten für Patienten mit schwerer Hämophilie 2022 werden als durch Faktorpräparate verursacht angesehen (Hämophilie A: 237.000 €, siehe Tabelle 3).
- Wirksamkeit der Therapie: 90% weniger Verbrauch an Faktorpräparaten ab Jahr 1
- Wirksamkeit der Therapie: maximal sechs Jahre, keine Wiederholung möglich
- Wirksamkeit der Therapie: keine Therapieversager, Wirkung bei jedem Behandelten
- Keine Zusatzkosten beispielsweise durch intensivierte ärztliche Überwachung, Laboruntersuchungen, ggf. Immunsuppressions-Therapie
- Verbleibende Kosten der Faktorthherapie: 10% des vorherigen Faktorverbrauchs mit abnehmender Preistendenz (5% p. a.)
- Einsparungen der Therapie: 90% des vorherigen Faktorverbrauchs mit abnehmender Preistendenz
- Kosten der Gentherapie mit ROCTAVIAN®: Listenpreis (Lauer-Taxe Stand: 1. Januar 2023) mit Dosierung für einen 85 kg schweren Erkrankten. Taxe: 74.557,19 € pro Vial, abzüglich 7.293,75 € Herstellerrabatt. Die notwendige Dosis umfasst 32 Vials für den Durchschnittspatienten. Dies ergibt rund **2,15 Mio. €** Ausgaben pro Patient/Patientin für die Krankenkasse inklusive Mehrwertsteuer und Lieferkettenzuschlägen.

Diesen Annahmen liegt in vielen Punkten eine durchgängig positive und optimistische Einschätzung zur Wirksamkeit der Therapie zugrunde, daher wird dieses erste Szenario als „progressiv“ tituliert.

**Tabelle 5: Kalkulationsschema Preisverhandlung ROCTAVIAN® (progressives Szenario)**

	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	Summe
Ausgaben Faktorpräparate	237.000 €	23.700 €	22.515 €	21.389 €	20.320 €	19.304 €	18.339 €	
Ausgaben für Gentherapie		2.150.000 €						
jährliche Einsparungen für Faktorpräparate		213.300 €	202.635 €	192.503 €	182.878 €	173.734 €	165.047 €	1.130.098 €
Saldo des Jahres		-1.960.400 €	180.120 €	171.114 €	162.558 €	154.430 €	146.709 €	-1.145.468 €

Quelle: BARMER-Daten 2022 und eigene Berechnungen

Auch bei durchgängig sehr optimistischen Annahmen zur Wirksamkeit der Gentherapie und anderen Kalkulationsfaktoren ergibt die Berechnung, dass der für die GKV gerade noch wirtschaftlich akzeptable Preis der Gentherapie mit ROCTAVIAN® bei max. 1,1 Mio. € liegen kann. Damit ist die kalkulierte Preisgrenze nur halb so hoch wie der aktuelle Listenpreis.

An diesem Ergebnis ändert sich nur unwesentlich etwas, wenn die zu erwartende Preisdegression der Faktorpräparate ausgeklammert wird. Ebenso wird nach wie vor auf eine Diskontierung der initialen Ausgaben für die weiteren Jahre verzichtet (Tabelle 6).

**Tabelle 6: Kalkulationsschema Preisverhandlung ROCTAVIAN® (progressives Szenario ohne Einrechnung der Preisdegression der Faktorpräparate)**

	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	Summe
Ausgaben Faktorpräparate	237.000 €	23.700 €	23.700 €	23.700 €	23.700 €	23.700 €	23.700 €	
Ausgaben für Gentherapie		2.150.000 €						
jährliche Einsparungen für Faktorpräparate		213.300 €	213.300 €	213.300 €	213.300 €	213.300 €	213.300 €	1.279.800 €
Saldo des Jahres		-1.960.400 €	189.600 €	189.600 €	189.600 €	189.600 €	189.600 €	-1.012.400 €

Quelle: BARMER-Daten 2022 und eigene Berechnungen

## Variation mit realistischeren Annahmen im Kalkulationsschema

Wie oben ausgeführt wird, sind nur wenige Fakten zu Wirkungen und Risiken von ROCTAVIAN® sicher belegt. Nachfolgend werden daher die Annahmen für das Kalkulationsschema von der optimistischen Einschätzung zu einer realistischeren Einschätzung transferiert. Folgende teilweise angepasste Faktoren werden berücksichtigt:

- Von den gesamten Arzneimittelkosten für Patienten mit schwerer Hämophilie 2022 werden 90% als durch Faktorpräparate verursacht angesehen (Hämophilie A: 213.300 €).
- Wirksamkeit der Therapie: 90% weniger Verbrauch an Faktorpräparaten ab Jahr 1
- Wirksamkeit der Therapie: maximal sechs Jahre, aber bei 10% der Behandelten hat die Therapie nach zwei Jahren keine Wirkung mehr und bei 20% der Behandelten nach vier Jahren.
- Wirksamkeit der Therapie: keine Therapieversager, Wirkung bei jedem Behandelten
- Keine Zusatzkosten beispielsweise durch intensivierte ärztliche Überwachung, Laboruntersuchungen, ggf. Immunsuppressions-Therapie
- Verbleibende Kosten der Faktorthherapie: 10% des vorherigen Faktorverbrauchs bei erfolgreicher Therapiewirkung mit abnehmender Preistendenz (5% p. a.)
- Einsparungen der Therapie: 90% des vorherigen Faktorverbrauchs mit abnehmender Preistendenz
- Kosten der Gentherapie mit ROCTAVIAN®: Listenpreis (Lauer-Taxe Stand: 1. Januar 2023) mit Dosierung für einen 85 kg schweren Erkrankten. Taxe: 74.557,19 € pro Vial, abzüglich 7.293,75 € Herstellerrabatt. Die notwendige Dosis umfasst 32 Vials für den Durchschnittspatienten. Dies ergibt rund **2,15 Mio. €** Ausgaben pro Patient/Patientin für die Krankenkasse inklusive Mehrwertsteuer und Lieferkettenzuschlägen.

Tabelle 7: Kalkulationsschema Preisverhandlung ROCTAVIAN® (realistischeres Szenario)

	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	Summe
Ausgaben Faktorpräparate	213.300 €	21.330 €	20.264 €	36.474 €	34.651 €	63.137 €	59.191 €	
Ausgaben für Gentherapie		2.150.000 €						
jährliche Einsparungen für Faktorpräparate		191.970 €	182.372 €	155.496 €	146.654 €	107.503 €	100.784 €	884.779 €
Saldo des Jahres		-1.979.360 €	162.108 €	119.021 €	112.004 €	44.366 €	41.594 €	-1.500.267 €

Quelle: BARMER-Daten 2022 und eigene Berechnungen

Nach diesen Annahmen hat die Gentherapie immer noch eine Wirkung von mindestens sechs Jahren für 60% der Behandelten – eine Annahme zum Wirkungsgrad der Gentherapie mit ROCTAVIAN®, die bislang durch keine Studie hart belegt ist und daher keineswegs pessimistisch erscheint. Unter diesen Annahmen liegt der maximal wirtschaftlich vertretbare Preis unterhalb von 900.000 € Therapiekosten. Dies ändert sich nur unwesentlich, wenn die Preisdegression der Faktorpräparate aus der Kalkulation entfernt wird.

## Fazit zu den Preisverhandlungen ROCTAVIAN®

Das gesetzliche Verfahren zur Vereinbarung von Erstattungsbeträgen für Arzneimittel zwischen dem GKV-SV und pharmazeutischen Unternehmen (§ 130b SGB V) erscheint geeignet, um auch den besonderen Anforderungen mehrjährig wirksamer gentherapeutischer Arzneimittel gerecht zu werden. Dies gilt auch für das Zusammenspiel dieser Verhandlungen mit der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA (§ 35a SGB V). Eventuell sind pragmatische Anpassungen in der Verfahrensordnung erforderlich. Dies wird sich im Laufe der Verhandlungsverfahren zeigen.

Es ist sicherlich auch keine Seltenheit, dass in den Verhandlungen der Listenpreis bei Inverkehrbringen eines Arzneimittels den nutzenorientierten Erstattungspreis erheblich übersteigt. Insofern erscheinen Verhandlungen ohne fundamentale Rechtsänderungen und mit der vorhandenen Expertise und Routine durchführbar. Die aktuelle Evidenzlage wird eine Herausforderung für die Nutzenbewertung darstellen, aber in diesem Sachverhalt unterscheidet sich ROCTAVIAN® kaum von zahlreichen anderen Orphan Drugs.

Die Gentherapie bietet im gegenwärtigen Rechtsrahmen auch Chancen für ergänzende Vereinbarungen durch Krankenkassen mit dem Hersteller. Beispielsweise eine weitere Zahlung, wenn sich die Therapie im

Einzelfall als besonders effektiv und langandauernd erweist. Die Möglichkeiten sind vielfältig und damit für ein Wettbewerbssystem geeignet. Voraussetzung wäre die Transparenz über die Eckpunkte der Erstattungspreisvereinbarung für die Krankenkassen.

## Hypothetische Preisverhandlung zum Arzneimittel Hemgenix® (Hämophilie B)

Zur Gentherapie für Erkrankte mit schwerer Hämophilie B mit dem Arzneimittel Hemgenix® der Firma CSL Behring liegen noch keine Informationen zur Höhe des Listenpreises bei Einführung in Deutschland vor. Dennoch lässt sich das Schema für ROCTAVIAN® (Tabelle 7) adaptieren und ein Versuch unternehmen, die derzeitige Studienlage einfließen zu lassen. Anpassungen könnten erforderlich sein in Bezug auf die Wirkungsdauer der Gentherapie. Nach derzeitigen Studienergebnissen scheint bei der Hämophilie B der Therapieerfolg länger anzudauern als bei der Hämophilie A. „Für die Hämophilie A sind dauerhafte Faktorspiegel bis zu sechs Jahren, bei der Hämophilie B bis zu acht Jahren beschrieben“ (Miesbach et al., 2022a, S. 887). Die jährlichen Einsparungen der Ausgaben für Faktorpräparate bei erfolgreich Behandelten liegen auf einem ähnlichen Niveau (Tabelle 3). Um mehr Sicherheit bei der Ausgabenerhebung zu gewinnen, müsste die Datenbasis aufgrund der sehr kleinen Zahl von Erkrankten noch vergrößert werden.

Wendet man unter den vorliegenden Annahmen das Kalkulationsschema auf die Hämophilie B an, ergibt sich eine maximale Ausgabenhöhe von ca. 1,5 Mio. € für eine acht Jahre wirksame Gentherapie. Angesichts der kolportierten Preissetzung von 3,6 Mio. US-Dollar in den USA pro Therapie ist hier unschwer auch nach Währungsumrechnung ein erheblicher Abstand zu erkennen.

## Fazit und Forderungen

Es konnte gezeigt werden, dass das deutsche Verfahren der nutzenorientierten Preisverhandlungen von Arzneimitteln an die Herausforderungen der gentherapeutischen Ansätze mit mehrjährigem Wirkungsversprechen angepasst werden kann. Wichtig wäre, in regelmäßigen Abständen die Annahmen in den Verhandlungsverfahren mit Daten aus der realen Anwendung des Arzneimittels zu überprüfen. Das Initiativrecht, mit neuen Erkenntnissen zur neuen Nutzenbewertung und zu neuen Preisverhandlungen aufrufen zu können, müsste dazu auf beiden Seiten des Verhandlungstischs liegen. Nach derzeitiger Rechtslage kann ausschließlich der pharmazeutische Hersteller eine neue Nutzenbewertung und damit Preisverhandlung initiieren, etwa durch Erweiterung des Indikationsbereichs (§ 35a Absatz 5 SGB V). Notwendig für alle Gentherapien ist eine engmaschige Begleiterhebung und -forschung der Anwendungen bei Patientinnen und Patienten. Neben den Erkenntnissen aus weiteren Studien bieten die Real-World-Daten das zentrale Element, um die Evidenzlage rund um die jeweilige Gentherapie zu verbessern. Selbstverständlich wäre es Aufgabe des pharmazeutischen Herstellers, diese Erhebungen zu organisieren und zu finanzieren, denn er ist Patentinhaber und somit privater Eigner und Verkäufer der Gentherapie. Die Zulassungsbehörden können allerdings derzeit auch im Rahmen einer bedingten Zulassung die Erhebung der Real-World-Daten nicht als Auflage beauftragen, sondern ausschließlich weitere Studien fordern, über deren Entstehung und Design aber der Hersteller selbst entscheidet.

Diese anwendungsbegleitende Datenerhebung kann in Deutschland der G-BA ab dem Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens mit einer angemessenen Frist-

setzung vom pharmazeutischen Unternehmer fordern (§ 35a Absatz 3b SGB V). Allerdings zeigt das erste Beispiel für das bislang teuerste Arzneimittel der Welt (Zolgensma®, Gentherapie für die spinale Muskelatrophie), dass der Zeitbedarf allein sieben Quartale umfasste, um sich mit dem Hersteller auf das Design der Erhebung zu einigen. Dieser Zeitbedarf beeinträchtigt den zügigen Evidenzgewinn, denn erst danach werden Studienzentren gesucht und Datenbanken und Meldeverfahren etabliert (G-BA, 2022). Es wäre zu wünschen, dass der Hersteller das Erhebungsdesign für die Real-World-Daten-Erfassung bereits als Teil des Zulassungsverfahrens vorlegen müsste und die Zulassungsbehörde dieses prüft und bestätigt.

Diese Forderung fügt sich ein in die Notwendigkeit, dass angesichts der sehr geringen Patientenzahlen die Begleiterhebung von Real-World-Daten möglichst im gesamten EU-Raum gleichermaßen erfolgt, was den kontinuierlichen Evidenzgewinn erheblich beschleunigen würde. Dies gilt insbesondere im Hinblick auf die sehr unterschiedlichen Größenordnungen nationaler Gesundheitssysteme innerhalb der EU, die einen solchen Evidenzgewinn mangels Fallzahlen auf nationaler Ebene oftmals gar nicht leisten könnten. Zudem entstehen auch für den Hersteller erhebliche Synergien, denn er müsste nur einmal ein Design für die Datenerhebung entwerfen und die entsprechenden Datenbanken erstellen. Die Preisverhandlungen könnten dann nach den jeweiligen nationalen Bestimmungen von dem Wissensschatz profitieren. Dies folgt dem Ansatz des bereits laufenden Entwicklungs- und Einführungsverfahrens zum europaweiten HTA-Verfahren und könnte in die laufende Überarbeitung der Arzneimittelgesetze und der Zulassungsverfahren der EU einfließen.

## Literatur

BAS – Bundesamt für Soziale Sicherung (2023). Festlegungen. Festlegungen für das Ausgleichsjahr 2023. Verfügbar unter: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/festlegungen/> [Zugriff am 03.02.2023].

DHG – Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V. (2023). Hämophilie. Verfügbar unter: <https://www.dhg.de/blutungskrankheiten/haemophilie.html> [Zugriff am 03.02.2023].

FDA – Food and Drug Administration (22. November 2022). Summary Basis for Regulatory Action – Hemgenix. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/164094/download> [Zugriff am 03.02.2023].

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2022). Anwendungsbegleitende Datenerhebung bei Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®). Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/studien/abd/zolgensma/> [Zugriff am 03.02.2023].

GKV-SV – GKV-Spitzenverband (2021). Die Neuordnung der Hämophilie-Versorgung mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittel-Versorgung. Verfügbar unter: [https://www.gkv-90prozent.de/ausgabe/21/autorenbeitrag/21\\_haemophilie/21\\_haemophilie.html](https://www.gkv-90prozent.de/ausgabe/21/autorenbeitrag/21_haemophilie/21_haemophilie.html) [Zugriff am 03.02.2023].

Miesbach, W., Klamroth, R., Oldenburg, J. & Tiede, A. (2022a). Gene Therapy for Hemophilia – Opportunities and Risks. Deutsches Arzteblatt International, (Forthcoming). <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0353>

Miesbach, W., Oldenburg, J., Klamroth, R., Eichler, H., Koscielny, J., Holzhauer, S., Holstein, K., Hovinga, J. A. K., Alberio, L., Olivieri, M., Knöfler, R., Male, C. & Tiede, A. (2022b). Gene therapy of Haemophilia: Recommendations from the German, Austrian, and Swiss Society for Thrombosis and Haemostasis Research (GTH). *Hamostaseologie*. <https://doi.org/10.1055/a-1957-4477>

Pfizer (2021). Wie funktioniert Gentherapie? Verfügbar unter: <https://www.meine-haemophilie.de/content/wie-funktioniert-gentherapie> [Zugriff am 03.02.2023].

## Abkürzungsverzeichnis

AAV	Adeno-assoziiertes Virus
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
BAS	Bundesamt für Soziale Sicherung
DÄ	Deutsches Ärzteblatt
DDD	definierte Tagesdosis
DHG	Deutsche Hämophilie Gesellschaft e. V.
EU	Europäische Union
FDA	U. S. Food and Drug Administration (US-amerikanische Zulassungsbehörde für Lebensmittel und Arzneimittel)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	GKV-Spitzenverband
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
GTH	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
HMG	hierarchisierte Morbiditätsgruppe
Morbi-RSA	morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schema zur Gentherapie der Hämophilie .....	2
--------------	---	---

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Anzahl Hämophilie-Erkrankter der BARMER und der GKV nach gesicherten Diagnosen 2021 .....	3
Tabelle 2:	Morbiditätsgruppen und Hierarchie der Hämophilie im Morbi-RSA-Verfahren 2023 .....	4
Tabelle 3:	Volljährige Erkrankte mit schwerer Hämophilie A oder B (HMG 35 und 36) und Leistungsausgaben der BARMER .....	4
Tabelle 4:	Überblick der Nutzen und Risiken einer Gentherapie der Hämophilie aus Patientensicht .....	7
Tabelle 5:	Kalkulationsschema Preisverhandlung ROCTAVIAN® (progressives Szenario) .....	9
Tabelle 6:	Kalkulationsschema Preisverhandlung ROCTAVIAN® (progressives Szenario ohne Einrechnung der Preisdegression der Faktorpräparate) .....	9
Tabelle 7:	Kalkulationsschema Preisverhandlung ROCTAVIAN® (realistischeres Szenario) .....	10

## Impressum

### Herausgeber

BARMER Institut für  
Gesundheitssystemforschung (bifg)  
10837 Berlin

### Autor

Nikolaus Schmitt

### Fachliche Beratung

Katja Barnard

### Design und Realisation

zweiband.media GmbH, Berlin

### Veröffentlichungstermin

Februar 2023

### DOI

10.30433/ePGSF.2023.002

### Copyright



Lizenziert unter CC BY-NC 4.0