

Die Geschwindigkeit der Innovation: Von Gen-Therapien bis zur digitalen Evidenz in der klinischen Praxis

Prof. Dr. med. Sibylle Loibl

CEO, GBG Forschungs GmbH

Professorin für Innovative Systemtherapie des
Mammakarzinoms, Goethe Universität Frankfurt

Historische Innovationssprünge & technologische Beschleunigung

Exponentielle Entwicklung in Medizin

Medizinische Innovationen verlaufen heute exponentiell, nicht mehr linear, mit drastisch kürzeren Entwicklungszeiten.

Fortschritte in Genomsequenzierung

Genomsequenzierung wurde von 13 Jahren auf weniger als 24 Stunden bei stark gesunkenen Kosten beschleunigt.

Präzisionsmedizin und KI

Nutzung individueller genetischer Daten, unterstützt durch KI und Cloud-Computing für personalisierte Therapien.

Transformation klinischer Praxis

Technologische Durchbrüche verändern Onkologie, Immuntherapie und seltene Erkrankungen mit tiefgreifenden Folgen.



12 große Innovationssprünge in der Medizin

- Next-Generation Sequencing (NGS)
- Liquid Biopsy
- Multi-Omics (Proteomics, Metabolomics, Epigenomics)
- AI-basierte Diagnostik (Radiomics, Pathomics)
- Digitale Therapeutika (DTx)
- Wearable-Sensorik & kontinuierliches Monitoring
- Robotik in der Chirurgie
- Organoide & patientenspezifische Modelle
- iPSC-Technologien
- mRNA-Technologie über Impfstoffe hinaus
- Ultrapräzise Bildgebung (Photon-Counting CT)
- Quantum Computing in der Molekulargenetik

Rückblick 2011-2025 – AMNOG vs AMNOG 2.0

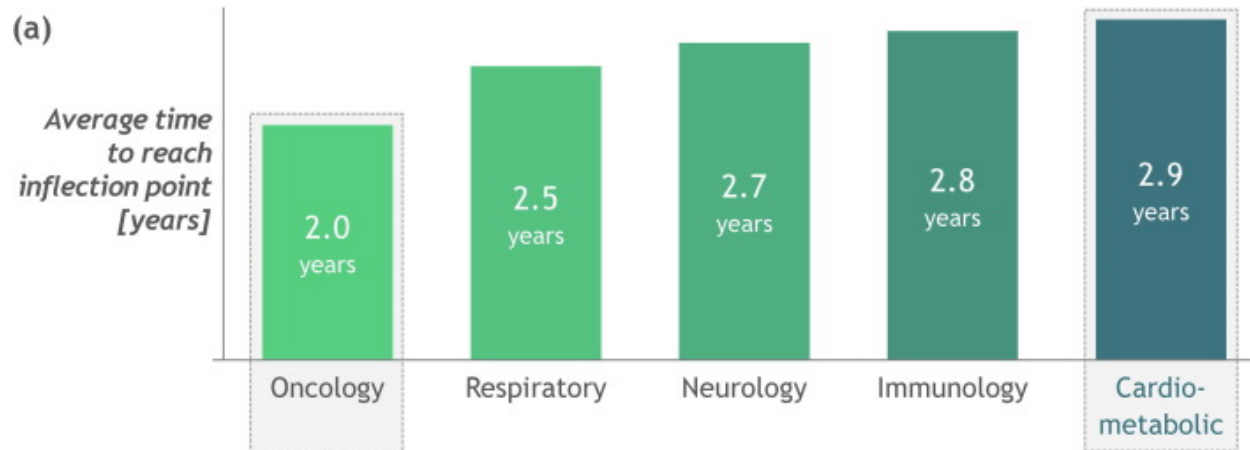
Lineare Evidenz

- Große Phase III Studien
- Klare Populationen
- Feste Endpunkte
- Weitestgehende klinische Selektion

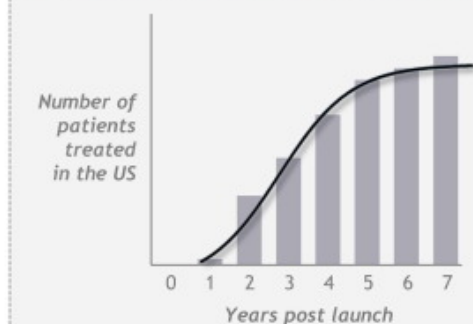
Exponentielle Evidenz

- Adaptierte Studiendesigns
- Kombinierte Endpunkte
- Surrogatendpunkte (pCR)
- Neue, dynamischere Lebensqualitätserhebung
- Biomarker basierte Selektion
- Kleinere Studien
- Bayesian Design
- KI Integration
- Digital Twins
- Synthetic controls

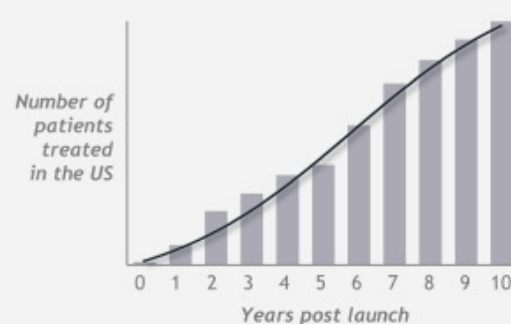
Geschwindigkeit der Therapieintegration



(b) (i) Example from oncology TA: PD-1/L1 inhibitors in non-small cell lung cancer



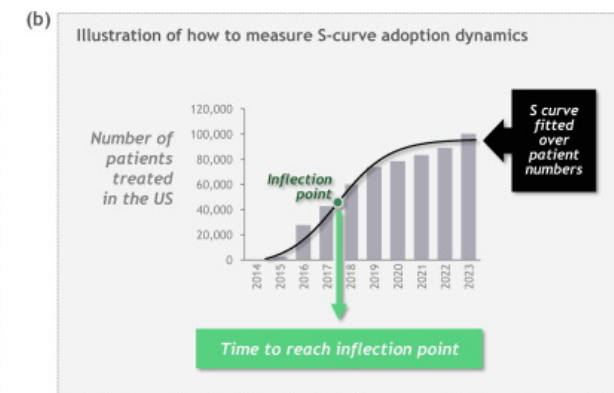
(ii) Example from cardiometabolic TA: SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetes



Geschwindigkeit der Innovation, wie schnell werden Revolutionäre Therapien in den Therapiealltag übernommen?
Die Zeit wird immer kürzer

(a)

	Drug classes	Examples include
Oncology	7	PD-1/L1 inhibitors BTK inhibitors
Immunology	9	IL-17 inhibitors JAK inhibitors
Cardiometabolic	3	GLP-1 agonists SGLT-2 inhibitors
Neurology	3	S1P modulators Anti-CGRPs
Respiratory	3	IL-5 antagonists PDE-4 inhibitors



Präzisionsmodulation und Biomarker

Forschungssprung

- Therapieentscheidungen basieren zunehmend auf präzisen Biomarkern und klar definierten Subpopulationen – es gibt nicht mehr das Mamma-, Bronchial- oder Endometriumkarzinom
- Populationen kleiner - Effekte größer

Beispiele

Onkologie:

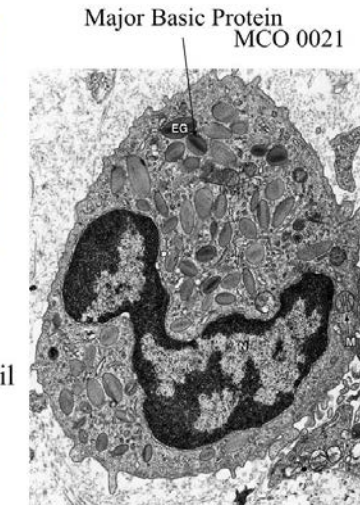
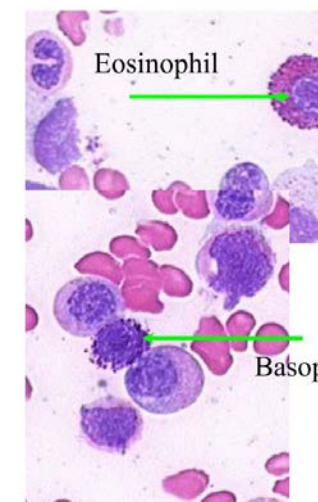
- Biomarker-basierte Subgruppen
- Companion Diagnostics in Studien: HER2, PD-L1, BRCA-Status etc.
- Vorreiter: Bronchialkarzinom und Endometriumkarzinom

Kardiologie:

- Blutbasiert Biomarker zur Diagnostik und Therapie
- Autoimmun – komposite klinischer Scores (z. B. DAS28) als Endpunkt und zur Therapieüberwachung

Atemwege

- eosinophile Biomarker als Prädiktor für Therapieansprechen

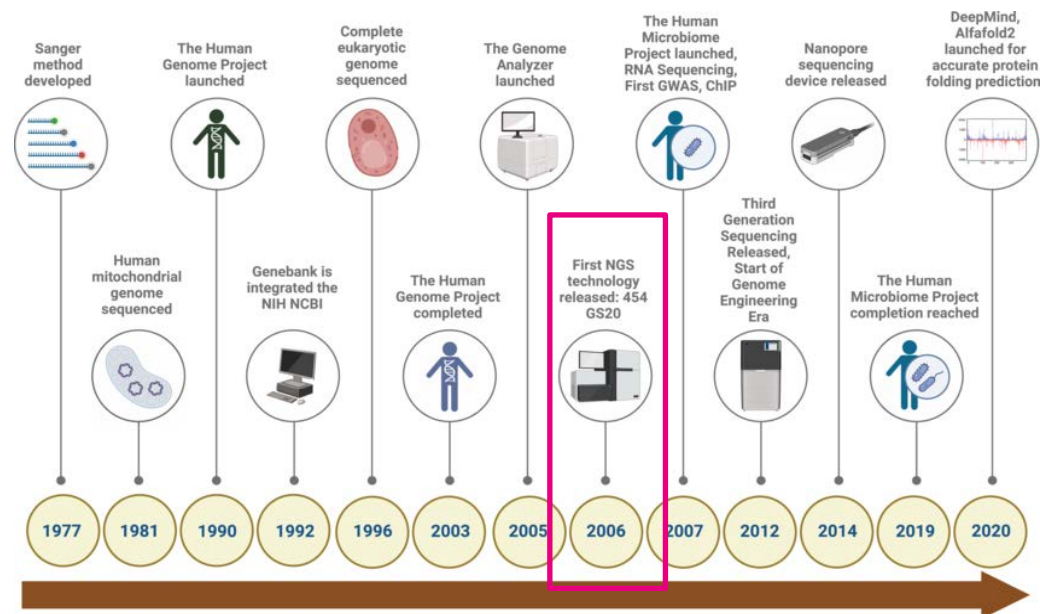


Innovationssprung: die Genetische Revolution

- **Vom Gießkannenprinzip zur N=1-Therapie**
- **Wir behandeln keine Krankheits-Etiketten mehr, sondern individuelle, genetische Ursachen –möglich durch kürzere und günstigere Sequenzierungen**
- **Onkologie:**
 - **gBRCA Mutation** vom Risikofaktor zum therapeutischen Biomarker: Ovar, Mamma, Prostata, Pankreas
 - Seltene Mutationen z.B. **PALB2** ähnliche Funktion aber zu selten für Studien
 - **BRAF V600E**-mutant Kolorektalkarzinom: Kombination aus Cetuximab und Encorafenib
- **Jenseits der Onkologie:**
 - **Gentherapien** für seltene Krankheiten: Heilung der Spinalen Muskelatrophie (SMA) durch Zolgensma®. Ein perfektes Beispiel für eine "One-Shot"-Therapie, die das klassische Erstattungsdenken herausfordert.
 - **Pharmakogenomik:** Vermeidung von Nebenwirkungen durch genetische Tests vor der Medikamentengabe (z.B. bei Gerinnungshemmern oder Antidepressiva).

Gentherapie als kausale Therapieoption

- **Next Generation Sequencing:**
Für Diagnostik & Design passender Gentherapeutika essenziell
 - hat sich in den letzten 15-20 Jahren etabliert
 - Panels, WES & WGS sind erschwinglich geworden



- **Beispiel – Spinale Muskelatrophie**
 - Neurodegenerative Erkrankung führt zum Verlust von Motoneuronen
 - Pathogene Varianten führen zu fehlerhaftem Spleißen und defektem Protein

Nusinersen	Zolgensma
Antisense-Oligonukleotid (ASO) korrigiert fehlerhaftes Spleißen	Genersatztherapie, funktionierende Gen-Kopie wird eingeschleust
300.000 Euro / Jahr	1.395.000 Euro / einmalige Gabe
Mit Zusatznutzen bewertet (2017)	Ohne Zusatznutzen bewertet (2021)

Betroffene seltener Erkrankungen profitieren von Innovationsprüngen – RCTIII aber nicht möglich.

Innovationssprung: Die RNA- & Zell-Revolution – Biologie als programmierbare Software

mRNA-Technologie

mRNA-Plattform ermöglichte schnelle Entwicklung von COVID-19-Impfstoffen basierend auf etablierter Onkologie-Forschung.

CRISPR-Geneditierung

CRISPR-Technologie erlaubt präzise Genom-Editierung zur Behandlung genetischer und onkologischer Erkrankungen.

CAR-T-Zelltherapien

CAR-T-Therapien modifizieren Immunzellen, um Tumore gezielt zu zerstören und sind erste lebende Arzneimittel.



Gen- und Zelltherapien als disruptive therapeutische Ansätze

Kurative One-Shot-Therapien

Gen- und Zelltherapien ermöglichen potenziell heilende Eingriffe mit nur einer Behandlung.

Herausforderungen bei Zulassung

Begrenzte Evidenz und kleine Patientengruppen erschweren die Zulassung und Bewertung.

Komplexe Herstellung und Kosten

Hohe Einmalkosten und komplexe Lieferketten stellen bedeutende Herausforderungen dar.

Monitoring und Langzeitdaten

Systematisches Sammeln von Langzeitdaten ist essenziell für Sicherheits- und Nutzenbewertung.



Immunmodulation und Antikörperinnovation

Innovationssprung : Impfung als Prävention

- **2006: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV)**
- **2008: Nobelpreis für Prof. Harald zur Hausen für die Erforschung des Zusammenhanges von HPV und Gebärmutterhalskrebs**
 - Risiko zu erkranken ist mit Impfung 80% niedriger
- **2018: Zulassung von Shingrix (GSK), ein Tot-Impfstoff gegen Herpes Zoster (Gürtelrose)**
 - Erheblicher Zusatznutzen durch Schutz von über 90%
- **seit 2020: mRNA-Impfstoffe gegen Covid-19**
 - Basierend auf Vorarbeiten an MERS (ebenfalls Corona) / Zika Virus 2005-2017
 - Beschleunigte Zulassungsverfahren erwiesen sich als effizient und sicher
 - Parallelisierung der klinischen Studien



Innovationsprung : Impfung als Therapie in der Onkologie

Impfstoff / Plattform

Krebsart

Status

Sipuleucel-T¹

Prostatakarzinom

Zugelassen in USA

BCG

Blasenkrebs

Zugelassen

T-VEC (Imlygic)²

Melanom

Zugelassen

mRNA-Vakzine

Verschiedene, v. a.
Melanom

klinische Studien

Neoantigen-Vakzine

Melanom, Gliom

klinische Studien

Dendritische
Zellimpfstoffe (DC-Vax)

Glioblastom

klinische Studien

Onkolytische Viren

verschiedene Tumoren

klinische Studien



¹Cheever, Martin A., and Celestia S. Higano. "Provenge (Sipuleucel-T) in Prostate Cancer: The First FDA-Approved Therapeutic Cancer Vaccine." *Clinical Cancer Research*, vol. 17.11, 2011, pp. 3520–26

² Gentherapie/Onkolytikum

Innovationssprung: Immunmodulation/Immuntherapie

Forschungssprung

Präzise Steuerung von Immunachsen und Checkpunkten sowie die Kombination mit Biomarkern und die Assoziation mit Mutationslast in der Onkologie

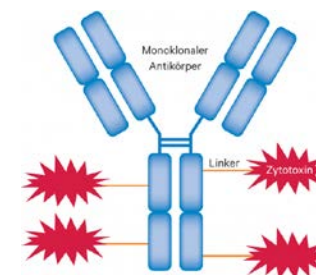
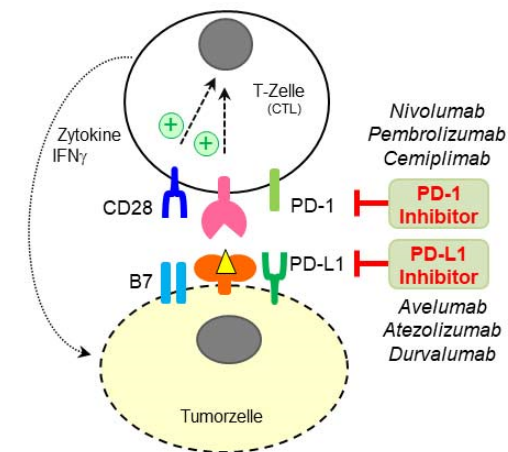
Außerhalb der Onkologie

- **Atemwege – Dupilumab** - Reduktion von Exazerbationen durch Blockierung von IL4 und IL-13 kombiniert mit und besseren Funktionsscores durch gezielte Entzündungsmodulation.
- **Alzheimer: Lecanemab**

Onkologie

- **PD-1/PD-L1 Checkpointinhibitoren** werden gegen multiple Krebserkrankungen eingesetzt: z.B. Nivolumab, Cemiplimab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab
- Antikörper-Wirkstoff-Konjugate: zielgerichtete Applikation der Chemotherapie

Inhibierter PD-1 / PD-L1-Checkpoint
Effektor-T-Zellen aktiv, Zerstörung der Tumorzellen



Keytruda® Pembrolizumab

Erfolgsbeispiel evolutiver Evidenzentwicklung

Pembrolizumab

- Indikationsübergreifend
- Erstlinien- bis adjuvante Settings
- Tumoragnostische Zulassung

Entwicklungsschritte von Pembrolizumab

1. Refraktäres Melanom

- Durchbruch im Vergleich zu Chemotherapie
- Langzeitüberleben sichtbar

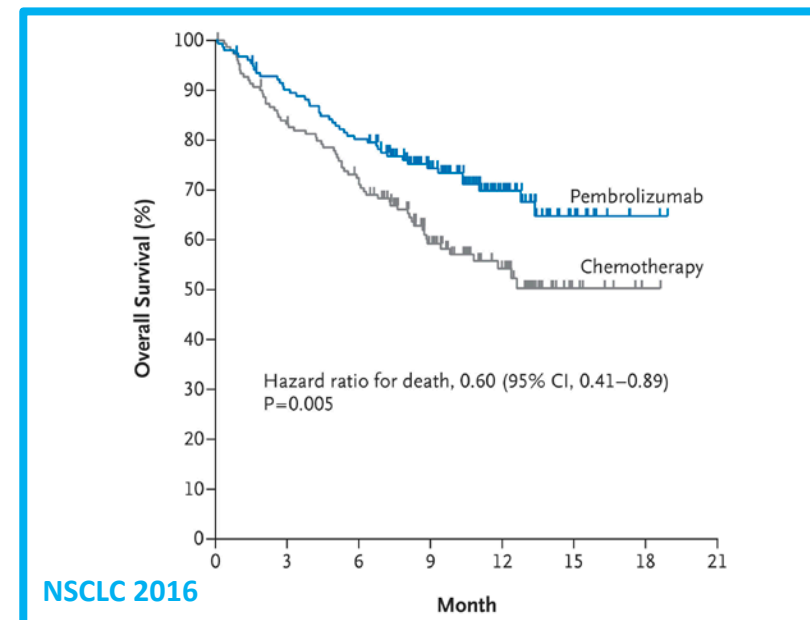
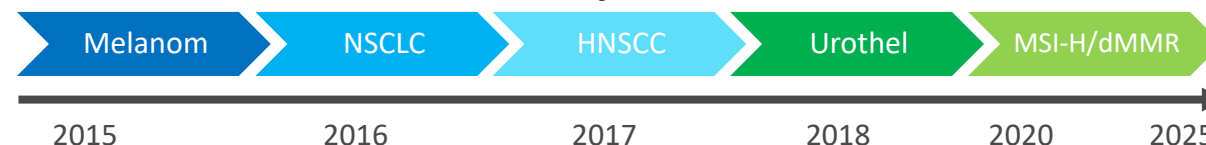
2. NSCLC

- PD-L1-Stratifizierung
- Monotherapie vs. Kombination
- Erstlinie

3. Tumoragnostische Zulassung

- MSI-H / dMMR
- Biomarker > Tumorentität

Indikations-Expansions-Timeline



Evidenz entwickelt sich – Bewertung muss adaptiv sein.

Transformative Therapien und ihre systemischen Auswirkungen

Diabetes: vom Medikament zur Lifestyledroge mit Zusatzeffekt

- Diabetes Typ 2 betrifft etwa 9 Mio. Menschen deutschlandweit
- Semaglutid: GLP-1 Rezeptoragonist
 - Steigert Insulinsensitivität, erhöht Sättigungsgefühl

Zulassung	Handelsname	Indikation	Zusatznutzen laut IQWiG/AMNOG	Erstattung durch KV
2018 (EMA)	Ozempic®	Typ 2 Diabetes	Nein	Ja
2022 (EMA)	Wegovy®	Gewichtsreduktion bei Adipositas	Nein	Nein
2025 (FDA)	Wegovy®	Reduzierung des Risikos schwerer kardiovaskulärer Ereignisse	n.a.	n.a.

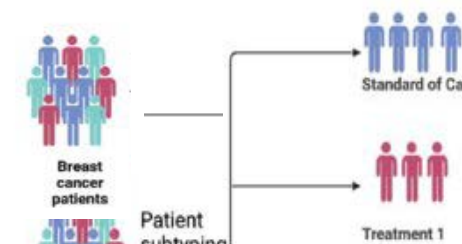
**Medikamente zum Abnehmen = Lifestyle Arzneimittel, Kosten werden nicht übernommen
→ Prävention von Folgeerkrankungen wie Krebs werden nicht mitbedacht**

Veränderungen der Studiendesigns KI und Digitale Endpunkte

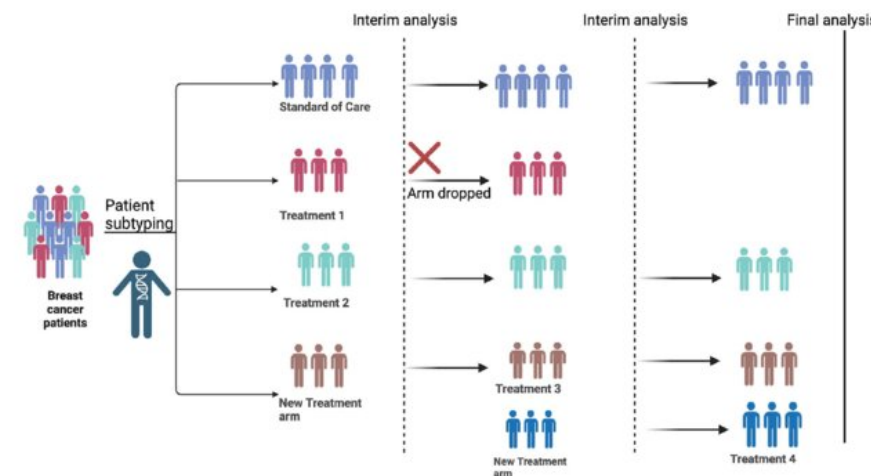
Evolution Studienlandschaft

- **Endpunkte – Surrogatendpunkte**
pCR; DDFS; time to next therapy, biomarker Abfall etc.
- **Zunehmende Nutzung adaptiver Studiendesigns**
Prospektive Ansätze – adaptive Randomisierung & Entscheidungspunkte
- **Einführung von Master-Protokollen und innovativen Mehrarm-Designs**
umbrella, basket, platform trials – Dynamik – Effizienterer Einsatz von Ressourcen
- **Real World Evidence (RWE) und pragmatische Studien**
realitätsnahe Bedingungen – QoL im Fokus
- **Digitalisierung und Dezentralisierung**
Remote Monitoring – Wearables, Telemedizin – Studienregister
- **Präzisionsmedizin und Biomarker-gestützte Designs**
Subkohorten – genetische, molekulare Merkmale – personalized medicine
- **Regulatorische Änderungen und Harmonisierung**
EU-Verordnung Nr. 536/2014 (CTR) 2022 – FDA-/EMA-Leitlinien
- **Statistische Weiterentwicklungen**
Flexiblere Analysemethoden – Einbezug externer Kontrollinformationen – Bayesian Methoden

Basic Trial

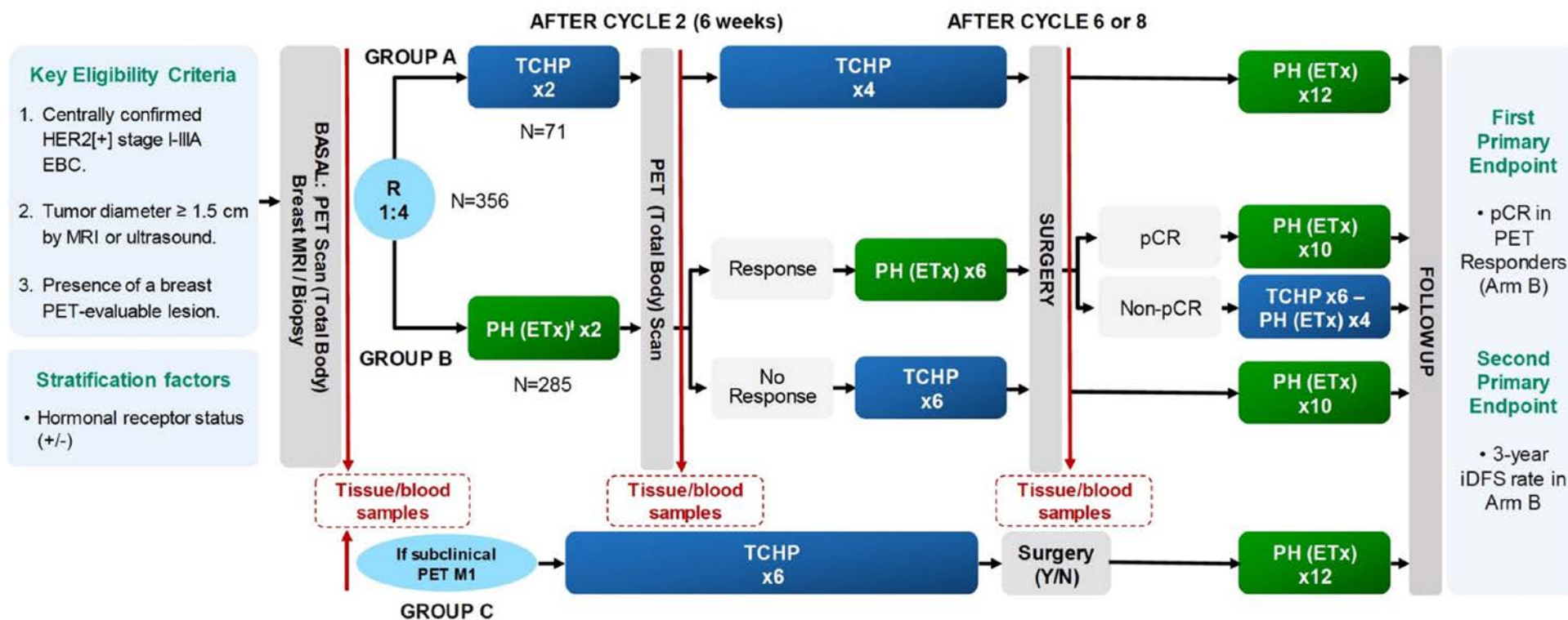


Platform Trial



Evolution Studienlandschaft – Beispiel

PHergain Studiendesign



<https://dailynews.ascopubs.org/doi/novel-adapted-response-clinical-trial-identifies-patients-early-breast-cancer-may>

Innovationssprung : Die Digitale Revolution – Daten werden zum Medikament

Digitale Werkzeuge und KI verändern fundamental, wie wir Evidenz generieren, Diagnosen stellen und Therapien anwenden.

- **Jenseits der Onkologie**

- Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA): Die "App auf Rezept" in Deutschland zur Behandlung von z.B. Depression, Migräne oder Diabetes. Eine völlig neue Therapiekategorie.
- Kardio/Atemwege – KI basiertes Imaging, EKG/SpO2 Signale und Aktivitäts-Tracker als Endpunkte in klinischen Programmen.
- Neurologie – App/Wearable basierte digitale Verlaufsmarker (z. B. Gangmuster, Tremorintensität).

- **Onkologie**

- PINK!-app als DIGA
- KI in der Diagnostik: KI-Algorithmen, die in der Augenheilkunde diabetische Retinopathie oder in der Dermatologie Hautkrebs oder beim Mammakarzinomscreening zuverlässiger erkennen als menschliche Experten (alleine).
- KI und etablierte Biomarker in der Kombination

- **Real world evidence & Wearables**

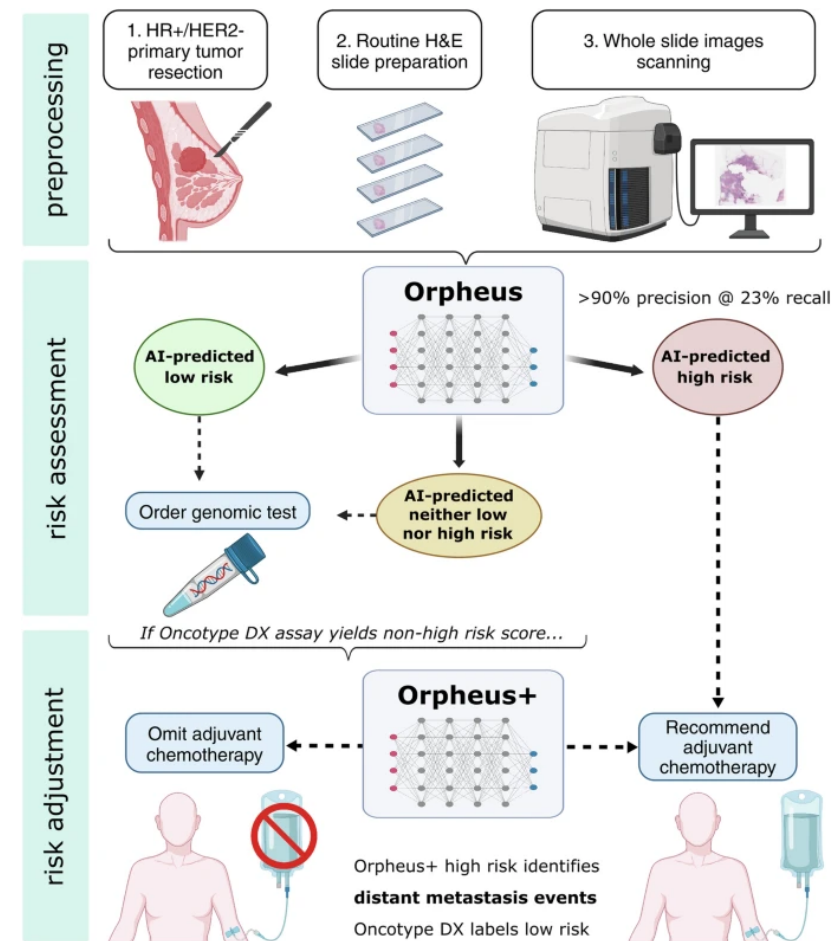
- Kontinuierliche Datenerfassung aus dem Alltag (z.B. durch Smartwatches) ergänzt oder ersetzt die Momentaufnahme einer klinischen Studie und schafft eine validere Evidenzbasis.

Forschungssprung

- AI-basierte Diagnostik (Radiomics, Pathomics) findet Einzug in die Praxis, erste zertifizierte Software-Produkte verfügbar

Beispiel „Orpheus“

- H&E Schnitt KI generierte Auslesung wird mit dem RS kombiniert
- Beschreibt das Rückfallrisiko
- Vergleichbar mit den gängigen Genexpressionstests können diese “Tests” die Pat. mit geringem Risiko und daher für die Reduktion der adjuvanten Therapie selektioniert werden



<https://www.nature.com/articles/s41467-025-57283-x>

Digitale Evidenz

Digitale Evidenz beschleunigt den Lernzyklus zwischen Forschung und Praxis.

- Digitale Evidenz ergänzt klassische RCTs.
- ePA als Fundament eines lernenden Gesundheitssystems.
- Register- und Plattformstudien beschleunigen Evidenzgewinnung.
- Dezentralisierte Studien erhöhen Realitätsnähe und Geschwindigkeit.
- Sekundäre Datennutzung schließt den Kreislauf zwischen Forschung und Praxis.



Digitale Evidenz ermöglicht:

- Frühere Nutzenbewertung bei Unsicherheit
- Begleitende Datenerhebung nach Zulassung
- Conditional Reimbursement-Modelle
- Dynamische Preis- und Erstattungsanpassung



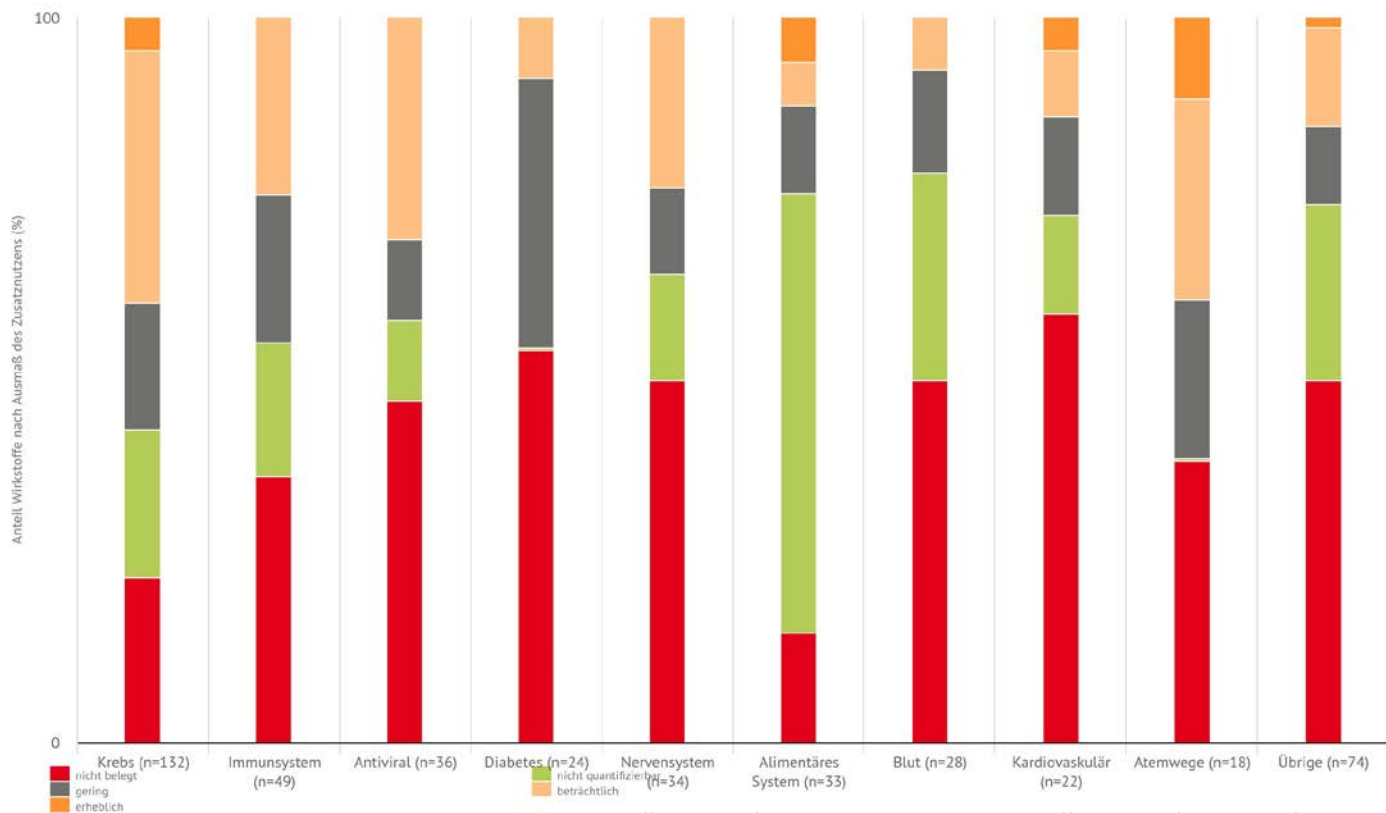
AMNOG 2.0:

- weniger statisch
- stärker alternativ datengetrieben
- adaptiver

AMNOG nach 15 Jahren – Bilanz und Belastungstest

Bewertete Arzneimittel 2011-2024, je Indikationsgebiet

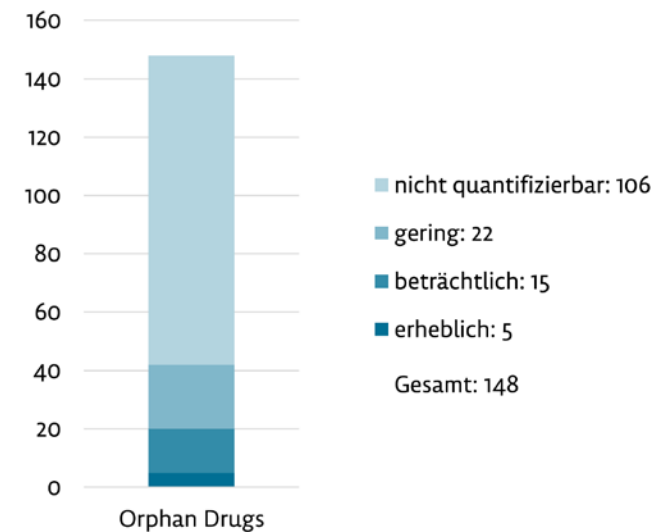
Ergebnisse zum Anteil von Wirkstoffen innerhalb der genannten Indikationsgebiete entsprechend Ausmaß des Zusatznutzens. Berücksichtigt wurde jeweils der höchste Zusatznutzen je Wirkstoff für mindestens eine Patientengruppe in mindestens einem Nutzenbewertungsverfahren im Zeitraum zwischen dem 1. Januar 2011 und 31. Dezember 2024.



IGES ARA® (<https://iges-ara.com/>) auf Basis von Angaben des G BA (<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung>).

Quelle: IGES-Bewertungen nach NIV (nicht frei) aus: IGES Arzneimittel-Atlas, www.arzneimittel-atlas.de, ÄgIGES Institut GmbH

Nutzenbewertungen von Orphan Drugs seit 2011



Stand der gültigen Beschlüsse: 03.02.2026

Fazit und Ausblick

„Von der statischen zur lernenden Gesundheitsversorgung“

1. Geschwindigkeit der Innovation erfordert agile Evidenzsysteme.
2. Nutzenbewertung bleibt zentral, aber muss dynamischer und datenoffener werden.
3. Fortschritt gelingt nur, wenn Politik, Wissenschaft und Praxis gemeinsam handeln.
4. Spitzenforschung muß gefördert werden.
5. Vision: „Deutschland kann Innovationsstandort bleiben, wenn Regulierung Innovation nicht bremst, sondern begleitet.“



GBG Forschungs GmbH

Healing through innovation,
competence and partnership