Empfehlungen für einen besseren Umgang mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen

Empfehlungen der Expertengruppe zu seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen unter dem Vorsitz von Michael Hennrich, Mitglied des Deutschen Bundestages

Expertengruppe

Vorsitz

Michael Hennrich
Mitglied des Deutschen Bundestages

Mitglieder

PD Dr. Martin Bommer
Chefarzt Klinik für Hämatologie, Onkologie, Infektiologie und Palliativmedizin, Alb-Fils-Kliniken, Göppingen

Prof. Dr. Hermann Haller
Direktor der Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover

Isabelle Jordans
Vorsitzende des gemeinnützigen Vereins Dialyse-Kinder Berlin e.V.

Prof. Dr. Dominik Müller
Oberarzt der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Nephrologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow

Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier
Ärztlicher Direktor und Medizinischer Geschäftsführer des Instituts für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm

Zu diesen Empfehlungen

Das vorliegende Dokument fasst die Erkenntnisse eines Fachgesprächs im Deutschen Bundestag vom 18. April 2013 zusammen, zu dem Michael Hennrich, MdB eine Reihe von Experten eingeladen hatte. Ergänzend zu den dort diskutierten Punkten trugen die oben aufgeführten Personen in den folgenden Monaten weitere Aspekte zusammen und sprachen Empfehlungen aus, wie die Situation der Menschen mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen kurzfristig und praxisbezogen verbessert werden könnte.

Koordination

Lars Dudeck
Rohde Public Policy

Sponsor

Dieser Bericht wurde dank der Unterstützung von Alexion Pharmaceuticals ermöglicht.

Inhaltsverzeichnis

Vorworte ... **4**
Michael Hennrich ... 4
Johannes Singhammer ... 5
Wolfgang Zöller ... 6
Dr. Thomas Ulmer ... 7
Eva Luise Köhler ... 8

I. Was sind seltene und äußerst seltene Erkrankungen? ... **9**
1. Definition, Prävalenz und Zahl der bekannten seltenen Erkrankungen ... 9
2. Politische Antwort auf die Herausforderungen durch seltene Erkrankungen ... 9
3. Was sind äußerst seltene Erkrankungen? ... 12
4. Politische Konzepte zum Umgang mit äußerst seltenen Erkrankungen ... 13
5. Expertenempfehlungen ... 13

II. Medizinische Versorgung von Menschen mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen ... **14**
1. Diagnose seltener und äußerst seltener Erkrankungen ... 14
2. Behandlung von seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen ... 15
3. Spezialisierte Zentren für seltene Erkrankungen ... 16
4. Rechtliche Rahmenbedingungen für die Diagnose und Behandlung von Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen ... 17
5. Expertenempfehlungen ... 19

III. Leben mit einer seltenen oder äußerst seltenen Erkrankung ... **21**
1. Evies früher Überlebenskampf ... 21
2. Herausforderungen im Alltag von Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen ... 21
3. Expertenempfehlungen ... 23

IV. Forschung und Entwicklung von Therapien für Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen ... **24**
1. Erforschung von seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen ... 24
2. Politische Maßnahmen zur Unterstützung der Grundlagenforschung und Vernetzung von Fachkreisen in Deutschland und der EU ... 24
3. Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln für seltene und äußerst seltene Erkrankungen ... 25
4. Politische Maßnahmen zur Unterstützung der Forschung und Entwicklung von Orphan Drugs in der EU und Deutschland ... 26
5. Verstärkte Auswirkung gesundheitspolitischer Maßnahmen auf die Forschung und Entwicklung von Orphan Drugs und Ultra-Orphan Drugs ... 28
6. Expertenempfehlungen ... 31

V. Regelungsbedarf: Übersicht über alle Expertenempfehlungen ... **32**

VI. Anhänge ... **36**
1. Literatur und Quellen ... 36
2. Call for Action to address rare and ultra-rare diseases needs ... 37

Vorwort Michael Hennrich

Mitglied des Deutschen Bundestages

Was sind seltene Erkrankungen? Laut Definition der Europäischen Union in Zahlen ausgedrückt bedeutet dies, dass nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen von einer Krankheit betroffen sind. Doch das ist nur die definitorische „Obergrenze“, faktisch sind in Deutschland für viele seltene Erkrankungen nur wenige Hundert Patienten bekannt. Für den einzelnen Betroffenen wird die Seltenheit zum Problem, weil nur wenige Ärzte ihre Symptome richtig deuten können und oft Jahre bis zu einer korrekten Diagnosestellung vergehen. Wegen der Schwere der Erkrankungen führt dies nicht selten zu irreversiblen Folgeschäden. Häufig fehlt es dann auch noch an wirksamen Behandlungsmöglichkeiten, weil bisher nur für einen kleinen Teil der bis zu 8.000 bekannten, seltenen Erkrankungen Therapieoptionen existieren.

Aus der Seltenheit resultiert die geringe Bekanntheit und mangelhaftes Wissen – in der Wissenschaft, Ärzteschaft, unter Patienten wie auch in der Politik. Deshalb stellen seltene Erkrankungen letztlich eine besondere Herausforderung für die Gesundheitsversorgung in Deutschland dar, die des Engagements und der Zusammenarbeit aller Akteure im Gesundheitswesen bedarf, um die Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen zu verbessern.

Ausgehend von der EU-Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden (141/2000) hat auch die deutsche Politik ihren Teil dazu beigetragen, um den betroffenen Patienten zu helfen. Ein besonderes Augenmerk lag dabei auf der Verfügbarkeit von wirksamen Behandlungsmöglichkeiten, den sogenannten Orphan Drugs. Zudem wurde im August 2013 der Nationale Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen mit Maßnahmenvorschlägen vorgestellt, deren Umsetzung in den kommenden Jahren hoffentlich erfolgt und die Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen grundlegend verbessern wird.

Mir persönlich liegt das Schicksal der Betroffenen und ihrer Familien besonders am Herzen, zumal die Mehrzahl der Patienten Kinder sind. Aus diesem Grunde lud ich im letzten Jahr zu einer Expertenrunde nach Berlin ein, um die medizinischen, gesellschaftlichen und politischen Herausforderungen im Feld der seltenen Erkrankungen zu thematisieren. Aus den diskutierten Punkten entstand das vorliegende Dokument, für das ich den Autoren herzlich danken möchte.

Die Empfehlungen identifizieren den dringlichsten Handlungsbedarf und liefern zugleich Hinweise aus der Praxis, wie bestehende Defizite kurzfristig behoben werden könnten. Diese Anregungen nehme ich gerne auf für die Diskussion zukünftiger Politikgestaltung in diesem Bereich. Dass wir diese Diskussion weiterführen werden, ist mir ein Herzensanliegen und ich werde mich mit der CDU/CSU-Bundestagsfraktion dafür einsetzen, dass die Interessen und Bedürfnisse der Menschen mit seltenen Erkrankungen dabei auch künftig ausreichend berücksichtigt werden.

Vorwort Johannes Singhammer

Vizepräsident des Deutschen Bundestages

Jeder Patient in Deutschland hat den einen Anspruch auf bestmögliche Versorgung im Falle einer Erkrankung.

Dabei darf es keine Rolle spielen, ob man an einer häufig vorkommenden Erkrankung leidet, oder es sich dabei um eine seltene Erkrankung handelt. Gerade Patienten mit sehr seltenen Erkrankungen sind darauf angewiesen, dass der medizinische Fortschritt in besonderer Weise ihren Krankheitsverlauf erforscht und passgenaue Behandlungen und Medikamente entwickelt.

Dass in einem solchen Fall die Behandlung aufgrund der geringen Fallzahlen teurer ist als bei einer häufig vorkommenden Erkrankung, liegt in der Natur der Sache. Dies darf aber nicht dazu führen, dass die Forschung gerade in diesem Feld nicht weiter vorangetrieben wird und Medikamente nicht entwickelt werden.

Ethische Fragen der Behandlungsmöglichkeiten stehen immer über finanziellen Erwägungen. Dies zeichnet das deutsche Gesundheitswesen in besonderer Weise aus.

Daher ist es richtig und wichtig, Patientengruppen mit seltenen Erkrankungen nicht zu vergessen, sondern einen besonderen Fokus auf die Erforschung und die Behandlung dieser Erkrankungen zu werfen.

Vorwort Wolfgang Zöller

Ehemaliger Patientenbeauftragter der Bundesregierung

Die Diagnose einer chronischen Erkrankungen trifft Menschen immer hart – und ihr Leben wird in der Folge nicht selten bestimmt von den Auswirkungen der Krankheit, der medizinischen Behandlung sowie möglichen Nebenwirkungen der Therapie, welche allesamt die Lebensqualität der betroffenen Patienten einschränken. Wenn chronisch schwer erkrankte Menschen aber weder eine gesicherte Diagnose noch eine wirksame Behandlung erhalten, ist die Verzweiflung umso größer.

So geht es den meisten Menschen mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen, welche aufgrund der Seltenheit ihrer Krankheit vor viele zusätzliche Probleme gestellt werden: lange Jahre eines sich verschlimmernden Krankheitsbildes und eine Ärzte-Odyssee, bis der Verdacht auf eine seltene Erkrankung aufkommt; Reisen in weit entfernte spezialisierte Zentren, deren interdisziplinäre Teams endlich eine korrekte Diagnose stellen; häufig dann die Ernüchterung, dass zwar das Krankheitsbild bekannt, eine wirksame Therapie aber noch nicht verfügbar ist; schließlich das Problem, sich häufig allein und unzureichend verstanden zu fühlen mit seiner seltenen Erkrankung.

Aufgrund der geringen Zahl an Patienten je Erkrankung und eines fehlenden Sprachrohrs fanden Menschen mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen in der Politik lange Zeit zu wenig Beachtung. Deshalb war es mir als Politiker – und insbesondere während meiner Amtszeit als Patientenbeauftragter der Bundesregierung – auch immer ein besonderes Anliegen, die Interessen dieser Menschen zu artikulieren und in unseren gesundheitspolitischen Vorhaben berücksichtigt zu sehen. Die Gründung der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE), die heute die vielen kleinen, über Deutschland verteilten Patientenorganisationen unter einem Dach bundespolitisch vertritt, war ein bedeutsamer Fortschritt. Dass ACHSE eng in die Ausarbeitung des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit Seltenen Erkrankungen eingebunden war, trug dem Ziel Rechnung, dass sich alle Maßnahmen in diesem Bereich an den speziellen Patientenbedürfnissen zu orientieren haben. Nun gilt es, den Aktionsplan zügig umzusetzen, damit sich die Situation der betroffenen Menschen schnell verbessert.

Das wesentlichste Patientenbedürfnis ist und bleibt sicherlich der Zugang zu einer wirksamen Behandlung. Insofern müssen wir insbesondere hinsichtlich der frühzeitigen Diagnose, der ärztlichen Expertise und insbesondere Therapien für seltene und äußerst seltene Erkrankungen weiter vorankommen. Dank der EU-Verordnung für Arzneimittel für seltene Leiden kamen seit dem Jahr 2000 mehr als 100 sogenannte Orphan Drugs auf den Markt und eröffneten bislang vernachlässigten Patienten erstmals wirksame, häufig lebensrettende Behandlungsmöglichkeiten. Politik muss dafür sorgen, dass diese Erfolge fortgeschrieben werden und auf andere Bereiche wie Diagnose und Versorgungsfragen übertragen werden. Insofern freue ich mich, dass mit dem vorliegenden Dokument konkrete Vorschläge gemacht werden, wie den Menschen mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen effektiv geholfen werden kann und hoffe, dass diese in der künftigen politischen Debatte entsprechend Berücksichtigung finden werden.

Wolfgang Zöller

Vorwort Dr. Thomas Ulmer

Ehemaliges Mitglied des Europäischen Parlaments

Die europäische Gesundheitspolitik ist facettenreich und muss sich immer neuen Herausforderungen stellen. Eine dieser Herausforderungen ist der würdevolle Umgang mit Patienten, die an seltenen oder äußerst seltenen Erkrankungen leiden. Per Definition sind dies Krankheiten, die weniger als 5 von 10.000 Menschen betreffen, im Falle äußerst seltener Erkrankungen spricht die neue EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen von weniger als 1 von 50.000 Personen. So selten die einzelne Erkrankung ist, so viele sind es insgesamt: von den 30.000 bekannten Krankheiten sind ca. 7.000-8.000 zu den seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen zu zählen.

Aufgrund meiner Erfahrung als praktizierender Arzt gehört für mich zu einem angemessenen und würdevollen Umgang mit den Patienten nicht nur die schlichte Übermittlung der Diagnose, sondern insbesondere, dass man sie daraufhin an die Hand nimmt, ihnen erklärt, um welche Krankheit es sich handelt und welche Maßnahmen helfen können. Doch schon hier fangen bei seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen die ersten Probleme an: Wegen fehlenden Wissens und unzureichender Diagnosemöglichkeiten haben Betroffene oft schon einen langen Leidensweg hinter sich, bevor ihre Krankheit überhaupt erkannt wird. Dies ist umso gravierender, wenn man bedenkt, wie schwerwiegend seltene und äußerst seltene Erkrankungen in der Regel verlaufen.

Gerade in diesem Bereich kann auch die Europäische Gesundheitspolitik einen großen Mehrwert bringen und durch entsprechende Rahmenbedingungen dazu beitragen, dass sich die Versorgung der Patienten verbessert. In meiner Funktion als Abgeordneter des Europäischen Parlamentes habe ich immer wieder auf die Schwierigkeiten hingewiesen, die mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen einhergehen. Deshalb habe ich auch gemeinsam mit Abgeordnetenkollegen der verschiedenen Fraktionen einen "*Call for Action to address rare and ultra-rare diseases need*" initiiert, um das Bewusstsein für diese Problematik – sowohl in der Politik, als auch in der Gesellschaft – zu stärken. Wir müssen auf europäischer Ebene bestehende Netzwerke weiter ausbauen, um Erfahrungen bei der Behandlung dieser Erkrankungen weiter zu verbessern. Hierzu gehört der Austausch von "best-practice"-Beispielen, genauso wie der Austausch der Betroffenen untereinander.

Ein weiteres Problem ist das Fehlen des Zugangs zu effektiven Therapien – den sogenannten "*Orphan Drugs*" – den wir im Sinne der EU-Verordnung für Arzneimittel für seltenen Leiden weiter sichern müssen. Dies haben wir mit der kürzlich verabschiedeten EU-Verordnung über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln getan, in der eine möglichst schnelle Zulassung lebensnotwendiger Arzneimittel für seltene und äußerst seltene Erkrankungen gefordert wird und die äußerst seltene Erkrankungen erstmals definiert.

Ich werde mich auch künftig weiter auf europäischer Ebene für eine zielgerichtete Gesetzgebung im Bereich der seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen einsetzen und begrüße es daher, dass dieses Thema nun auch in der deutschen Politik die Beachtung findet, derer es bedarf, um den betroffenen Menschen nachhaltig zu helfen.

Vorwort Eva Luise Köhler

Schirmherrin der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e.V.
Gründerin der Eva Luise und Horst Köhler Stiftung für Menschen mit Seltenen Erkrankungen

Rund vier Millionen Menschen in Deutschland leiden an einer chronischen seltenen Erkrankung. Unser Gesundheitssystem ist nicht optimal auf sie eingestellt – eine rasche Diagnose und fachgerechte Behandlung können in vielen Fällen leider noch nicht gewährleistet werden. Gleichzeitig sind diese Menschen aber aufgrund ihrer schwierigen Lebensumstände auf besondere Unterstützung und Förderung angewiesen.

Viele der über 6.000 seltenen Erkrankungen bedeuten für den Patienten eine deutliche Verminderung der Lebensqualität und der Lebensdauer. Durch den Mangel an Forschung fehlen den "Waisenkindern der Medizin" Medikamente und Therapien. Ein Großteil der seltenen Erkrankungen ist zudem lebensbedrohlich. Darüber hinaus fehlt es aufgrund der geringen Patientenzahl mit einem besonderen Krankheitsbild selbst in medizinischen Einrichtungen noch oft an spezifischem Wissen. Viele Betroffene erhalten erst nach jahrelanger Konsultation verschiedener Ärzte eine korrekte Diagnose, manche werden nie richtig diagnostiziert. Doch das Engagement in diesem Bereich wächst, und immer mehr Menschen wollen helfen. Es gilt, sie zu unterstützen und deshalb insbesondere die Forschung und Entwicklung von Therapien für Seltene Erkrankungen gezielt zu fördern.

Indem Patientenselbsthilfegruppen Menschen mit seltenen Erkrankungen in allen Lebenslagen unterstützen, nehmen sie eine zentrale und wichtige Rolle ein. Sie verschaffen den Menschen mit seltenen Leiden außerdem Gehör auf der politischen Ebene. Wegen der geringen Zahl betroffener Menschen wäre es ansonsten für diese Gruppe enorm schwierig, ihre legitimen Interessen zu vertreten. Das war auch ein Grund, warum die ACHSE als Schirmorganisation der Selbsthilfegruppen im Bereich der seltenen Erkrankungen gegründet wurde.

Im März 2006 wurde die Eva Luise und Horst Köhler Stiftung für Menschen mit Seltenen Erkrankungen gegründet. Sie möchte Menschen mit Seltenen Erkrankungen gezielt im Bereich der Forschung unterstützen. Anliegen der Stiftung ist es, dazu beizutragen, dass Menschen mit Seltenen Erkrankungen schneller als bislang eine Diagnose erhalten, damit möglichst früh, kompetent und effektiv geholfen werden kann. Sie stellt Mittel für die Ursachen- und Therapieforschung bereit. Darüber hinaus fördert und vernetzt sie Wissenschaftler und ermöglicht damit Forschungsimpulse.

Es freut mich daher sehr, dass sich eine Reihe von Politikern für die Belange dieser so häufig vernachlässigten Patienten einsetzt. Die vorliegenden Empfehlungen berücksichtigen die besonderen Bedürfnisse von Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen und adressieren konkrete Maßnahmenvorschläge deren Umsetzung den Betroffenen eine große Hilfe wäre.

Forschen, helfen, heilen – dieser Dreiklang ist für Menschen mit Seltenen Erkrankungen von zentraler Bedeutung.

I. Was sind seltene und äußerst seltene Erkrankungen?

1. Definition, Prävalenz und Zahl der bekannten seltenen Erkrankungen

Seltene Erkrankungen sind oft lebensbedrohliche oder zu chronischer Invalidität führende Erkrankungen, für die es wenige oder keine Behandlungsmöglichkeiten gibt und die nur eine sehr kleine Zahl an Patienten betreffen. Die erste offizielle Definition einer seltenen Erkrankung geht auf den *US Orphan Drug Act* von 1983 zurück, der von einer seltenen Erkrankung (rare disease) spricht, wenn sie weniger als 200.000 Menschen in den USA betrifft (ca. 1 von 1.500 Personen). In Europa ist die Definition der Ende 1999 verabschiedeten *Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden (141/2000)* allgemeingültig, die eine seltene Erkrankung als solche definiert, von der weniger als 5 von 10.000 Menschen betroffen sind. Nach dieser Definition sind 7.000 bis 8.000 der 30.000 bekannten Krankheiten als selten einzustufen.

Trotz der Vielzahl und Heterogenität von seltenen Erkrankungen gibt es doch einige gemeinsame Charakteristika:

- Sie sind oft schwerwiegend und lebensbedrohlich oder führen zu chronischer Invalidität.
- Etwa 80% von ihnen sind erblich bedingt und betreffen daher schon Neugeborene und Säuglinge. Andere manifestieren sich erst im Erwachsenenalter und können bspw. durch einen Infekt ausgelöst werden.
- Für nur wenige gibt es wirksame Therapien.
- Fehlendes Wissen sowohl bei Ärzten als auch bei Patienten führt, wenn überhaupt, zu späten, korrekten Diagnosen und dementsprechend verzögertem Behandlungsbeginn mit wirksamen Therapien (falls diese überhaupt verfügbar sind).
- Aufgrund ihrer Komplexität bedarf es Spezialkenntnissen und interdisziplinärer Expertise, weshalb nur wenige Ärzte bzw. Kliniken über die notwendigen Strukturen und Ressourcen verfügen, um korrekte Diagnosen und Behandlungen sowie die weitere Betreuung zu garantieren.
- Wegen des Schweregrads der meisten seltenen Erkrankungen sind die betroffenen Menschen häufig schwerbehindert und in ihrer Lebensqualität deutlich eingeschränkt. Aufgrund unklarer Diagnosen, oftmals nicht verfügbarer Therapien und begrenzter Unterstützung der vorhandenen Gesundheitsdienste leiden Patienten und ihre Familien unter erhöhten psychologischen Belastungen.

Trotz kleiner Patientenzahlen pro Erkrankung können daher die Auswirkungen von seltenen Erkrankungen nicht nur für Patienten und deren Familien, sondern teils auch für die Gesellschaft tiefgreifend sein, da viele von ihnen bedrohlich, chronisch und fortschreitend sowie von Schmerzen, Behinderung, schweren Organschädigungen und hoher Mortalität gekennzeichnet sind. Darüber hinaus könnten diese Patienten bei adäquater Behandlung in die Sozialsysteme einzahlen, statt lebenslang deren Empfänger zu sein. Seltene Erkrankungen stellen daher besondere Herausforderungen an alle Akteure im Gesundheitswesen.

2. Politische Antwort auf die Herausforderungen durch seltene Erkrankungen

Die USA gingen mit der Verabschiedung des *Orphan Drug Act* im Jahre 1983 als erste diese besondere Herausforderung im öffentlichen Gesundheitswesen an. Dies führte dazu, dass sich auch andere Regionen und Länder den seltenen Erkrankungen annahmen: Japan und Australien verabschiedeten eigene Orphan Drug-Gesetze in den Jahren 1993 und 1997. Die Europäische Union folgte im Dezember 1999 mit der *Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden (141/2000)*. Ähnlich wie in den zuvor genannten Gesetzgebungen war das Ziel dieser Verordnung, die Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln anzuregen, die bisher vernachlässigten Patienten mit seltenen Erkrankungen helfen – deshalb auch Orphan Drugs („Waisenmedikamente“) genannt (für mehr Details siehe Abschnitt IV.).

„Patienten mit seltenen Leiden müssen dasselbe Recht auf gute Behandlung haben wie andere Patienten. Daher müssen Erforschung, Entwicklung und Inverkehrbringen geeigneter Arzneimittel durch die pharmazeutische Industrie gefördert werden.“
Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden (141/2000)

Seitdem wurde der politische Rahmen für Maßnahmen auf dem Gebiet der seltenen Erkrankungen und Orphan Drugs von den EU-Institutionen kontinuierlich weiterentwickelt. Aktivitäten wurden in verschiedenen Bereichen initiiert und/oder unterstützt, wie z.B. in der Forschung und Entwicklung (z.B. Forschungsförderung, Krankheitsregister, Kodierung und Klassifizierung), im Informationsaustausch (so wie das Internet-Informationsportal Orphanet), in der Qualitätssicherung (wie z.B. Qualitätskriterien für spezialisierte Zentren für seltene Erkrankungen) sowie in der Unterstützung von Patientenorganisationen und Durchführung öffentlichkeitswirksamer Informationskampagnen (z.B. EURORDIS, der europäischen Allianz für Patientenorganisationen im Bereich der seltenen Erkrankungen sowie der Tag der Seltenen Erkrankungen). Ein wichtiger Schritt war die Schaffung der Expertenkommission der Europäischen Union für Seltene Erkrankungen (European Union Committee of Experts on Rare Diseases, EUCERD) im Jahre 2009, die Anfang 2014 vom Expertenrat der Kommission für Seltene Krankheiten abgelöst wurde. Zu den zentralen Aufgaben des Expertenrats zählen die Beratung der Europäischen Kommission im Bereich der seltenen Erkrankungen sowie die Unterstützung bei der Kooperation und Konsultation der spezialisierten Organisationen der EU-Mitgliedsstaaten, der relevanten europäischen Behörden in den Feldern von Forschung und öffentlicher Gesundheit sowie anderer relevanter Akteure.

Am Tag der Seltenen Erkrankungen (28. Februar) 2011 wurde die *EU-Richtlinie über die Ausübung der Patientenrechte in der grenzüberschreitenden Gesundheitsversorgung (2011/24/EU)* verabschiedet, die EU-Bürgern den Zugang zu Gesundheitsdienstleistungen außerhalb ihrer Heimatländer erlaubt und somit auch die Anliegen von Patienten mit seltenen Erkrankungen adressiert, die unter der geringen Zahl sowie weit auseinander liegenden Einrichtungen für die Diagnose und Behandlung ihrer Erkrankungen leiden. Im selben Jahr nahm die Europäische Kommission den Legislativvorschlag für das dritte mehrjährige Programm *Gesundheit für Wachstum („Health for Growth“)* an, welches in den Jahren 2014–2020 allgemein die Kooperation auf EU-Ebene in Bezug auf seltene Erkrankungen stärken soll. Konkrete Maßnahmen sind die Unterstützung des EU-weiten Internetportals *Orphanet* sowie die Bildung von Europäischen Kompetenzzentren *(„European Reference Networks“, ERN)*, welche die Behandlungssituation von Patienten mit seltenen Erkrankungen verbessern sollen (siehe hierzu auch Abschnitt IV.).

Ein Meilenstein war die *Empfehlung des Rates für eine Maßnahme im Bereich seltener Krankheiten* vom Juni 2009, in der die EU-Mitgliedsstaaten dazu aufgerufen wurden, nationale Pläne und Strategien zum Umgang mit seltenen Erkrankungen bis Ende 2013 auszuarbeiten und zu verabschieden. Bis Anfang 2014 haben dies 13 Mitgliedsländer getan (Belgien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Lettland, Litauen, Portugal, die Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechien, das Vereinigte Königreich und Zypern), in 14 weiteren Ländern befindet sich der Aktionsplan noch in Ausarbeitung (Dänemark, Finnland, Griechenland, Irland, Italien, Kroatien, Luxemburg, Malta, Niederlande, Österreich, Polen, Rumänien, Schweden und Ungarn). Einzig Estland hat bisher keinen Vorschlag für eine nationale Strategie vorgelegt.

„Die Kommission unterstützt die Mitgliedstaaten beim Aufbau Europäischer Referenznetzwerke zwischen Gesundheitsdienstleistern und Fachzentren in den Mitgliedstaaten, insbesondere im Bereich seltener Krankheiten.“
Artikel 12 der EU-Richtlinie über die Ausübung der Patientenrechte in der grenzüberschreitenden Gesundheitsversorgung

In Deutschland wurde seitens des Bundesministeriums für Gesundheit im August 2009 eine gründliche Erhebung der Situation von Patienten mit seltenen Erkrankungen veröffentlicht *(„Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland“)*, die wichtige Erkenntnisse für die Formulierung des Nationalen Aktionsplans für seltene Erkrankungen lieferte. Ein halbes Jahr später, im März 2010, wurde das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen gegründet (NAMSE). NAMSE gehören alle relevanten Organisationen und Institutionen an (Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Bildung und Forschung, Bundesministerium für Arbeit und Soziales, Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend, die 16 Bundesländer, Krankenkassen, Kassenärztliche Vereinigungen, Krankenhausgesellschaften, der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), medizinische Fachgesellschaften, wissenschaftliche Gesellschaften und Patientenvertreter). NAMSE wird gemeinsam vom Bundesministerium für Gesundheit, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung und der Patienten-Dachorganisation ACHSE (Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen) koordiniert. NAMSE stellte die Koordinations- und Kommunikationsplattform für die Formulierung von Deutschlands Nationalem Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen dar, der am 28. August 2013 vorgestellt wurde.

„Die Träger dieser Vereinbarung unterstützen die Initiative zur Bildung eines Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit Seltenen Erkrankungen. Sie teilen die Auffassung, dass durch ein gemeinsames Handeln die Voraussetzungen für eine langfristig wirksame Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit Seltenen Erkrankungen geschaffen werden können. Sie bekunden ihre Bereitschaft, durch ihre aktive Beteiligung an dem Aktionsbündnis zur Verwirklichung der angestrebten Ziele beizutragen."
Gemeinsame Erklärung und Vereinbarung zur Gründung des Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE), 8. März 2010

Der Nationale Aktionsplan umfasst insgesamt 52 Maßnahmen in sieben Handlungsfeldern (Versorgung, Zentren, Netzwerke; Forschung; Diagnose; Register; Informationsmanagement; Patientenorientierung; Implementierung und Weiterentwicklung), welche hinsichtlich der dringlichsten Probleme und Defizite in der Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen Abhilfe schaffen sollen. Je Maßnahmenvorschlag werden die für die Umsetzung verantwortlichen Akteure benannt und zudem spezifiziert, innerhalb welchen Zeitrahmens – kurz-, mittel- oder langfristig – die Umsetzung geplant wird.

Wie zuvor dargestellt, wurde der europäische, politische Rahmen für das Management von seltenen Erkrankungen erst in den letzten beiden Jahrzehnten entwickelt. Zweifelsohne war die *Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden* entscheidend für die Förderung von Forschung und Entwicklung von Therapien für Patienten mit seltenen Erkrankungen. Ohne die Verordnung hätte eine Vielzahl von betroffenen Menschen noch immer keinen Zugang zu wirksamen Behandlungen. Zudem erzeugte die Verordnung mehr Aufmerksamkeit für seltene Erkrankungen und beförderte alle nachfolgenden Aktivitäten auf EU- und nationaler Ebene.

Die Überzeugung, dass auch Patienten mit seltenen Erkrankungen besonderer Aufmerksamkeit bedürfen, ist mittlerweile auch unter deutschen Gesundheitspolitikern weitgehend Konsens. Dennoch war in der Umsetzung konkreter nationaler Regelungen und Maßnahmen zur Verbesserung des Zugangs zu Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten immer wieder das große Engagement einzelner Politiker vonnöten, die sich der schwierigen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen bewusst waren. Nachdem die EU und der deutsche Gesetzgeber den gesetzlichen Rahmen für bestimmte Bereiche in der Behandlung von Patienten mit seltenen Erkrankungen sowie in der Forschung und Entwicklung von Orphan Drugs (für mehr Details siehe Abschnitt IV.) konkretisiert haben, müssen diese Regelungen nun angemessen von der deutschen Selbstverwaltung umgesetzt werden, um den vom Gesetzgeber gewünschten Mehrwert für Patienten mit seltenen Erkrankungen zu schaffen.

„Immer noch ist über Seltene Erkrankungen viel zu wenig bekannt, Diagnosen werden zu spät gestellt, der Weg zu innovativen Behandlungsmöglichkeiten muss vereinfacht, die Forschung vorangetrieben werden. Als Patientenbeauftragter der Bundesregierung sehe ich diese Bedürfnisse der Patienten mit Seltenen Erkrankungen und deshalb werde ich mich auch weiterhin für sie einsetzen."
Wolfgang Zöller, ehemaliger Patientenbeauftragter der Bundesregierung, bei der Nationalen Konferenz für Seltene Erkrankungen im Oktober 2010

Gleichzeitig müssen noch viele Aspekte in Bezug auf Diagnose, Behandlung und soziale Unterstützung für Patienten mit seltenen Erkrankungen politisch angegangen werden. Im Folgenden werden die bei einem Expertentreffen im Bundestag am 18. April 2013 (siehe die Teilnehmerliste in der Umschlagseite) als am dringlichsten identifizierten Bedürfnisse dargestellt. Darüber hinaus werden Empfehlungen ausgesprochen, wie die politischen Rahmenbedingungen im Bereich der seltenen Erkrankungen weiter verbessert werden können, um bestehende Defizite in der Gesundheitsversorgung der betroffenen Patienten zu schließen.

Die Empfehlungen decken sich in weiten Teilen mit den Maßnahmenvorschlägen des im August 2013 vorgestellten Nationalen Aktionsplans. Zugleich zeigen sie aber an verschiedenen Stellen auch auf, wie – ohne Vorwegnahme der Ergebnisse der im Nationalen Aktionsplan angestoßenen Pilotstudien und Evaluationsprozesse – die Situation der Menschen mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen kurzfristig und praxisbezogen verbessert werden könnte. Aufgrund des immer noch begrenzten Wissens und Erfahrungen im Umgang mit seltenen Erkrankungen sollten darüber hinaus relevante Gesetzesvorhaben grundsätzlich einer kritischen Überprüfung hinsichtlich ihrer möglichen Auswirkungen auf Patienten mit seltenen Erkrankungen unterzogen werden. Auch haben die letzten Jahre neue Aspekte und Erkenntnisse erbracht, die Einfluss auf die optimale Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen haben können. Ein Beispiel hierfür ist die Prävalenz, wobei zunehmend äußerst seltene Erkrankungen Berücksichtigung finden.

3. Was sind äußerst seltene Erkrankungen?

Die Gesetzgebung im Bereich der seltenen Erkrankungen auf EU- wie nationaler Ebene hat in den letzten Jahren wissenschaftliche Aktivitäten beflügelt, den medizinischen Erfahrungsschatz erweitert und unternehmerische Anstrengungen angeregt, welche zu einem signifikanten Erkenntnisgewinn und einer größeren Zahl beschriebener seltener Erkrankungen, an Diagnosemöglichkeiten und Behandlungsoptionen führten. Die besseren Kenntnisse offenbarten zugleich immer deutlicher die Komplexität und Heterogenität in diesem Bereich und zeigten neue Aspekte auf, die es für eine optimale Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen zu berücksichtigen gilt: So bezieht sich die Heterogenität seltener Erkrankungen auch auf deren unterschiedliche Prävalenz. Während beispielsweise die Mukoviszidose bei einem von 2.000-3.000 Neugeborenen auftritt, wird das atypische hämolytisch-urämische Syndrom – eine hauptsächlich erblich bedingte Störung des Immunsystems – nur bei 3-4 von 1.000.000 Neugeborenen festgestellt.

Abb. 1: Patientenzahlen seltener und äußerst seltener Erkrankungen im Vergleich zu einer Volkskrankheit

Grundsätzlich gilt, dass je seltener eine Erkrankung ist, desto ernster und schwieriger sich die Herausforderungen hinsichtlich ihrer Diagnose, Behandlung und Forschung und Entwicklung von Therapien gestalten – und das mit dementsprechend drastischen Folgen für die betroffenen Patienten und ihre Angehörigen. Daher wird in Medizin und Wissenschaft schon seit Längerem zwischen seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen unterschieden, wobei Letztere in der Regel als solche definiert werden, die weniger als 1 von 50.000 Personen betrifft.

„Während die mit der EU-Verordnung 141/2000 eingeführte EU-Definition für seltene Erkrankungen sich bewährt hat und unverändert beibehalten werden sollte, sind wir der Überzeugung, dass eine Definition für äußerst seltene Erkrankungen notwendig ist, um unsere Herangehensweise entsprechend der Bedürfnisse der Patienten mit seltenen Erkrankungen zu verfeinern.“

Call for Action hinsichtlich der Berücksichtigung der speziellen Bedürfnisse von Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen (siehe Anhang 2)

4. Politische Konzepte zum Umgang mit äußerst seltenen Erkrankungen

Während die Differenzierung von äußerst seltenen Erkrankungen in Deutschland weitgehend unbekannt ist und bisher noch nicht seitens der Behörden Berücksichtigung fand, haben das englische *Nationale Institut für Gesundheit und Klinische Exzellenz (NICE)* sowie die walisische *Medizinische-Strategie-Arbeitsgruppe (AWMSG)* bereits ihre Gesundheitsdienste entsprechend der besonderen Bedürfnisse von Patienten mit äußerst seltenen Erkrankungen ausgerichtet.

2011 initiierten der deutsche Europaabgeordnete Dr. Thomas Ulmer, MdEP und seine französische Kollegin Françoise Grossetête, MdEP einen *Call for Action* (vgl. Anhang 2), in dem sie sich dafür aussprachen, dauerhaft die besonderen Bedürfnisse von Menschen mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen in allen zukünftigen relevanten Gesetzgebungen zu beachten, ebenso wie in den nationalen Aktionsplänen für Menschen mit seltenen Erkrankungen. Weil manche EU-Mitgliedsstaaten bereits damit begonnen haben, Definitionen für äußerst seltene Erkrankungen auf nationaler Ebene festzulegen, sollte der *Call for Action* hier außerdem unterschiedliche Ansätze und daraus resultierende, mögliche Ungleichheiten zwischen den Mitgliedsstaaten vermeiden helfen. Deshalb wird eine EU-weite Definition angeregt, welche an die bisher erfolgreiche EU-Politik auf dem Gebiet der seltenen Erkrankungen anknüpft, die den Patientennutzen eines gemeinsamen Ansatzes in der Vergangenheit belegt hat. Der *Call for Action* wurde sukzessive von weiteren Abgeordneten des Europaparlaments aller großen Fraktionen unterschrieben.

> „Klinische Prüfungen zur Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Leiden [im Sinne der EU-Verordnung Nr. 141/2000] und von Arzneimitteln für Prüfungsteilnehmer, die an schweren, zu Invalidität führenden und oft lebensbedrohlichen Krankheiten leiden, von denen nicht mehr als eine Person unter 50.000 in der Union betroffen ist (äußerst seltene Krankheiten), sollten gefördert werden."
> ***EU-Verordnung 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln***

Im Rahmen der Überarbeitung der EU-Richtlinie zu klinischen Prüfungen fand ihr Anliegen nun Berücksichtigung: In der am 27. Mai 2014 im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten Verordnung über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln (EU-Verordnung 536/2014) werden äußerst seltene Erkrankungen erstmals EU-weit als solche lebensbedrohliche oder zu chronischer Invalidität führende Erkrankungen definiert, die weniger als 1 von 50.000 Personen in der Europäischen Union betreffen (für mehr Details siehe Abschnitt IV.).

5. Expertenempfehlungen

Expertenempfehlung 1

➔ Die Einführung einer Definition für seltene Erkrankungen durch die EU-Verordnung 141/2000 war ein wichtiger Schritt, um die Situation der davon betroffenen Menschen zu verbessern. Dies gilt insbesondere hinsichtlich eines besseren Zugangs zu wirksamen Therapien dank der damals eingeführten Erleichterungen in der Forschung und Entwicklung von Orphan Drugs. Insofern sollte die Fortentwicklung der politischen Rahmenbedingungen auf EU-Ebene – wie jüngst mit der EU-weit harmonisierten Definition von äußerst seltenen Erkrankungen als solche mit einer Prävalenz von 1:50.000 im Rahmen der Verordnung über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln geschehen – auch in Deutschland Berücksichtigung finden.

Expertenempfehlung 2

➔ Öffentliche Gesundheitspolitik sollte grundsätzlich und kontinuierlich die besonderen Bedingungen und Bedürfnisse von Menschen mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen berücksichtigen, und zwar sowohl bei der Überarbeitung relevanter, existierender Regularien als auch bei der Ausarbeitung zukünftiger Gesetzesvorhaben. Nur so können die bereits erzielten Erfolge auf diesem Gebiet bewahrt und die politischen Rahmenbedingungen zum Wohle der Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen ausgestaltet werden.

II. Medizinische Versorgung von Menschen mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen

Seltene Erkrankungen stellen ganz besondere Herausforderungen an das öffentliche Gesundheitswesen, insbesondere wegen des verständlicherweise bestehenden Defizits wissenschaftlicher Erkenntnisse sowie der begrenzten Anzahl klinischer Experten, die mit deren Diagnose und Behandlung vertraut sind. Dieses generelle Wissensdefizit führt zu häufigen Fehl- und späten Diagnosen sowie oft falschen Behandlungen. Zudem stellt die unzureichende Finanzierung von Diagnose und Behandlung dieser hochkomplexen Patienten ein großes Problem dar, da sie sich in der Regel nicht selbst trägt. Vielerorts können Universitätskliniken, wenn überhaupt, die Versorgung von Menschen mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen nur durch eine Quersubventionierung – u.a. mittels Forschungsgeldern – sicherstellen.

1. Diagnose seltener und äußerst seltener Erkrankungen

Seltene Erkrankungen werden selten durch Hausärzte diagnostiziert. Aufgrund ihrer großen Zahl und Seltenheit ist es unmöglich, Hausärzte ausreichend für die Diagnose und Behandlung Tausender, seltener Erkrankungen auszubilden. Deshalb werden Menschen mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen oft erst nach Jahren korrekt diagnostiziert, wenn sie bereits jahrelange Falschdiagnosen, Fehlbehandlungen, Organschäden sowie Folgeerkrankungen erlitten haben. Weil die meisten dieser Erkrankungen erblich bedingt sind, sind genetische Tests möglich und in vielen Fällen auch verfügbar. Daher wurden in manchen Ländern inzwischen Neugeborenen-Screenings eingeführt, um seltene und äußerst seltene Erkrankungen so früh wie möglich zu entdecken und zu behandeln. Hinsichtlich einer erweiterten Gendiagnostik und der Zunahme erkannter genetischer Mutationen sind allerdings immer auch deren mögliche versicherungsrechtliche Konsequenzen für die Patienten zu bedenken und ggfs. rechtlich abzusichern, damit Menschen mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen nicht der Abschluss entsprechender Versicherungspolicen erschwert oder gar unmöglich gemacht wird.

Eine frühe, korrekte Diagnose ist nicht nur eine große Erleichterung für den Patienten, sondern kann darüber hinaus größere Einsparungen für das Gesundheitswesen bedeuten, dank einer Reduktion kostspieliger Diagnosemethoden sowie weniger Experimenten mit verschiedensten, unwirksamen, dabei aber kostenintensiven Therapien.

„Kein Arzt kann alle 60.000 Erkrankungen kennen und diagnostizieren. Um bei Patienten mit Seltenen Erkrankungen eine schnellere Diagnosestellung und eine qualifizierte Versorgung zu gewährleisten, müssen bereits Studenten wie auch Ärzte für eine systematisierte Herangehensweise sensibilisiert werden: Wie und wo finde ich Informationen und einen Ansprechpartner?“
Prof. Dr. Frank Ulrich Montgomery, Präsident der Bundesärztekammer (BÄK), zum Internationalen Tag der Seltenen Erkrankungen 2012

Die größten Defizite und Hemmnisse für eine frühe Diagnose seltener Erkrankungen sind wie folgt:

- Ein Mangel an Wissen und Sensibilisierung für seltene Erkrankungen unter Ärzten, die den Erstkontakt mit Patienten mit seltenen Erkrankungen haben (in der Regel Hausärzte).
- Ein Mangel an Wissen und Sensibilisierung für seltene Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung, wodurch die Patienten selbst ihre korrekte Diagnostizierung nur begrenzt forcieren können.
- Ein Mangel an kompetenten Anlaufstellen, welche die Anamnese und bisherigen Patientendiagnosen prüfen und in der Lage sind, einen begründeten Verdacht für eine seltene Erkrankung auszusprechen und den Patienten zur weiteren Diagnosestellung an eine spezialisierte Ambulanz zu überweisen.
- Das Fehlen einer zentralen Kontaktstelle, die Informationen über Einrichtungen zur Diagnose und Behandlung im Bereich der seltenen Erkrankungen bereitstellt und Patienten im Verdachtsfall an spezialisierte Zentren verweist. Das deutsche Orphanet-Portal stellt eine wichtige Informationsressource für seltene Erkrankungen in Deutschland dar und könnte zu einem solchen zentralen Kontaktpunkt für Informationen und Kontakte weiterentwickelt werden, der Patienten an spezialisierte Zentren verweist.
- Der Mangel an Zeit und eine unzureichende Finanzierung für die Diagnose verdächtiger Fälle, die aufgrund ihrer Komplexität und einer gründlichen Untersuchung der Patienten normalerweise ein bis zwei Stunden in Anspruch nimmt, zuzüglich häufiger Konsultationen weitere Experten anderer Kliniken sowie einem erhöhten Einsatz diagnostischer Methoden, die nicht ausreichend vergütet werden.

Die beschriebenen Defizite adressiert der Nationale Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen insbesondere in den beiden Handlungsfeldern „Diagnose“ (Maßnahmenvorschläge 17-26) und „Informationsmanagement“ (Maßnahmenvorschläge 33-47): So soll zum einen das Wissen unter Ärzten durch die Aufnahme seltener Erkrankungen in den Lernzielkatalog des medizinischen Studiums (Nr. 40) sowie den Fragekatalog des Instituts für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen (IMPP) gefördert werden (Nr. 42), welcher Grundlage der schriftlichen Prüfungen nach der Approbationsordnung ist. Darüber hinaus soll das Thema Eingang in die Weiterbildungsordnungen und Richtlinien der Ärztekammern finden und damit fester Bestandteil der Ärzte-Fort- und Weiterbildung werden. Patientenseitig soll zum anderen im Rahmen des Aktionsbündnisses NAMSE an gemeinsamen Botschaften (Nr. 36) gearbeitet werden sowie die Qualität von Patienteninformationen mittels zu entwickelnder Checklisten sichergestellt werden (Nr. 33-35). Ein Zentrales Informationsportal (ZIPSE) soll allen Akteuren und Betroffenen als zentrale Anlaufstelle dienen, wobei das bestehende Webportal Orphanet darin integriert werden soll (Nr. 37/38). Schließlich soll in einem Pilotprojekt geprüft werden, ob es Bedarf für ein Zentrales Informationstelefon gibt (Nr. 39).

Unmittelbar die Diagnose betreffend sollen Pilotprojekte durchgeführt werden, um die Informationsgrundlage bzgl. der Diagnoseverzögerungen in der Primärversorgung sowie der Diagnosewege vom Erstkontakt beim Hausarzt bis hin zum spezialisierten Zentrum zu erweitern (Nr. 17/18). Ein weiteres Pilotprojekt soll klären, ob seltene Erkrankungen in Diagnose-unterstützende Praxissoftware integriert werden können (Nr. 20), zudem soll die Entwicklung eines webbasierten Diagnosetools für Primärversorger ausgeschrieben werden (Nr. 21). Schließlich könnte in Zukunft – nach Ausschluss aller mittels der obigen Pilotprojekte identifizierten Faktoren der Diagnoseverzögerung – der Bewertungsausschuss mit der Überprüfung der Vergütungssituation im Falle nicht-diagnostizierter Verdachtsfälle für seltene Erkrankungen beauftragt werden (Nr. 22).

2. Behandlung von seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen

Eine kompetente Behandlung von seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen bedarf der interdisziplinären Zusammenarbeit medizinischer Spezialisten. Deshalb entstand in den vergangenen Jahren über Deutschland verteilt eine Reihe von Zentren für seltene Erkrankungen. Weil die Arzneimittelentwicklung für eine sehr begrenzte Patientenanzahl wirtschaftlich riskant und weniger profitabel als für Volkskrankheiten mit Millionen bedürftiger Patienten ist, wurde früher nur wenig Forschung und Entwicklung für Therapien zur Behandlung seltener Erkrankungen betrieben – aufgrund dieser Vernachlässigung auch als Orphan Drugs („Waisenmedikamente“) bezeichnet. Dank einiger gesetzlicher Initiativen auf EU-Ebene stieg die Zahl zugelassener Orphan Drugs zur Behandlung von Patienten mit seltenen Erkrankungen in den vergangen Jahren aber stetig (für mehr Details siehe Abschnitt IV.).

„Die Versorgung der Patienten mit seltenen, komplexen Krankheiten erfordert neben hoher ärztlicher Fachkompetenz den Einsatz modernster diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen, und ist daher mit hohen Kosten verbunden.“
Ulrike Flach, ehem. Parlamentarische Staatssekretärin am Bundesministerium für Gesundheit, in ihrer Bundestagsrede zur Verabschiedung des Versorgungsstrukturgesetzes 2011

Bis heute gibt es aber für die meisten seltenen Erkrankungen noch immer keine nachhaltig wirksame Behandlungsmöglichkeit, insbesondere keine kurative Therapie. Aufgrund der begrenzten Zahl an Patienten und Erfahrungen mit den meisten seltenen Erkrankungen wurden in diesem Bereich bisher auch nur wenige medizinische Leitlinien entwickelt. Deshalb müssen die behandelnden Ärzte wirksame Therapieoptionen oft erst explorativ ergründen und dabei im sogenannten Off-Label-Use Arzneimittel einsetzen, die für die entsprechende Indikation nicht zugelassen sind, um das Leben ihrer Patienten zu retten oder ihre Schmerzen zu lindern. Dadurch wird die Behandlung von Patienten mit seltenen Erkrankungen häufig zur Grundlagenforschung im Bereich seltener Erkrankungen. Der Off-Label-Use bedarf der Genehmigung der Krankenkasse und bedeutet meist ein längeres Antragsverfahren, an dessen Ende nicht selten eine Ablehnung des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen (MDK) steht.

Zur besseren Erfassung von Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen und Beschreibung der einzelnen Krankheitsbilder enthält der Nationale Aktionsplan eine Reihe von Maßnahmenvorschlägen für den koordinierten Auf- und Ausbau von krankheitsspezifischen wie eines nichtkrankheitsspezifischen Registers sowie solchen für un-

klare Diagnosen (Nr. 27-32). Zudem soll eine qualitativ hochwertige Behandlung durch verstärkte Leitliniengenerierung im Bereich seltener Erkrankungen befördert werden (Nr. 24).

3. Spezialisierte Zentren für seltene Erkrankungen

Aufgrund ihrer Komplexität und Seltenheit bedarf es zur Diagnose und Behandlung seltener und äußerst seltener Erkrankungen großer Erfahrung und interdisziplinärer Expertise. Um die Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen zu verbessern, wurden auf Initiative und dank des Engagements einzelner medizinischer Experten über die letzten Jahre an verschiedenen deutschen Universitätskliniken spezialisierte Zentren gegründet, welche die notwendigen Strukturen und Ressourcen bieten, um Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen angemessen behandeln zu können (vgl. Abb. 2). Allerdings sind diese bisher nicht systematisch vernetzt und decken noch bei Weitem – weder geografisch noch krankheitsbezogen – nicht alle Patienten mit seltenen Erkrankungen in Deutschland ab.

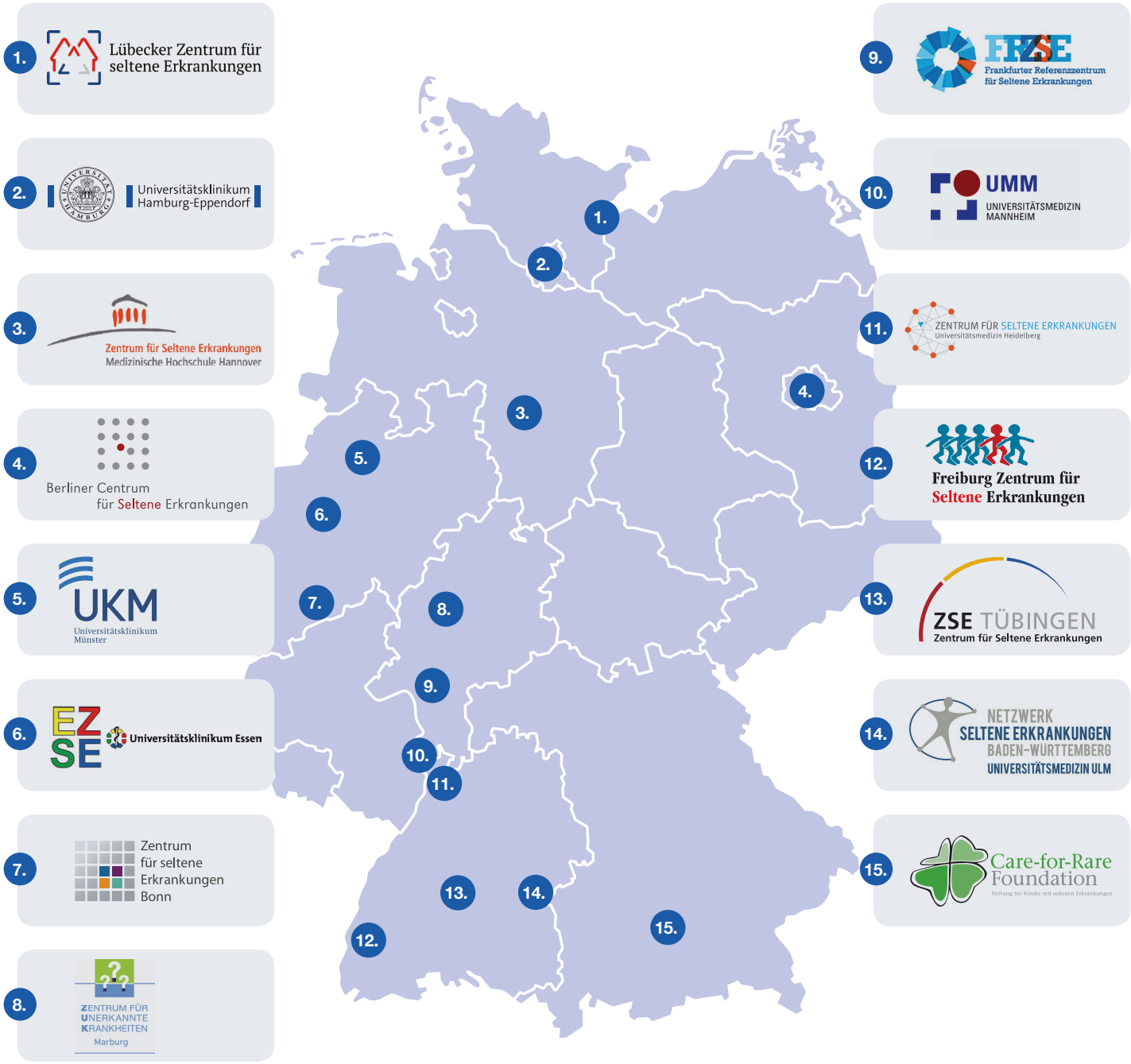

Abb. 2: Zentren für seltene Erkrankungen (nach Orphanet Deutschland)

Es ist daher entscheidend, den Aufbau weiterer Zentren oder Anlaufstellen für seltene Erkrankungen zu fördern. Wegen der Seltenheit der einzelnen Erkrankungen erscheinen ein bis zwei nationale Referenzzentren je Krankheitsgebiet sinnvoll, um eine hochspezialisierte sowie qualitativ hochwertige medizinische Versorgung zu gewährleisten. Solche nationalen Referenzzentren können als Ausgangspunkt dienen für die korrekte Diagnose und die Aufstellung eines Therapieplans, bevor die weitere Versorgung der diagnostizierten und therapeutisch eingestellten Patienten durch wohnortnahe Fachärzte oder andere, näher gelegene Zentren für seltene Erkrankungen fortgeführt wird. Die Patienten sollten aber trotzdem das zuständige und auf ihre Erkrankung spezialisierte Behandlungszentrum für regelmäßige Kontrolluntersuchungen aufsuchen.

Die Praxis hat gezeigt, dass hochspezialisierte, anerkannte Zentren für seltene Erkrankungen weniger Probleme als andere Klinken damit haben, ihre medizinischen, häufig kostenintensiven Leistungen erstattet zu bekommen. Dies zeigt, wie wichtig ein formal-legaler Status bzw. ein allgemein anerkanntes Zertifikat für Zentren für seltene Erkrankungen ist.

Das durch das Nationale Aktionsbündnis NAMSE entwickelte Zentrenmodell auf Basis eines detaillierten, von allen NAMSE-Partnern konsentierten Kriterienkatalogs sowie dem geplanten Anerkennungsverfahren (Nr. 1/2) entspricht den beschriebenen Anforderungen.

Angesichts der teils wenigen diagnostizierten Patienten je Land für eine bestimmte seltene oder äußerst seltene Erkrankung gibt es seitens der EU Bestrebungen für eine europaweite Vernetzung und Planung der spezialisierten Zentren. Dieser Ansatz hat sicherlich Potenzial, zumal für Patienten aus kleineren Nationen. Gleichzeitig darf nicht unterschätzt werden, welche Probleme sich in Diagnose, Behandlung und Erstattungsfragen durch Sprachbarrieren in der Arzt-Patient-Interaktion sowie durch die unterschiedlichen Gesundheitssysteme der EU-Mitgliedsstaaten ergeben können. Zweifelsohne ist aber die europäische bzw. internationale Perspektive hinsichtlich des professionellen Erkenntnis-Austausches zwischen Medizinern, die Durchführung multinationaler klinischer Studien sowie die Einrichtung internationaler Krankheitsregister unerlässlich.

4. Rechtliche Rahmenbedingungen für die Diagnose und Behandlung von Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen

Im Zusammenhang mit einer möglichst frühen Diagnose ist hinsichtlich des Neugeborenen-Screenings das *Gendiagnostikgesetz (GenDG)* einschlägig, in welchem die Voraussetzungen für eine informierte Entscheidung sowie schriftliche Einwilligung geregelt werden. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) konkretisiert in den sogenannten *„Kinder-Richtlinien“* die Durchführung des Neugeborenen-Screenings sowie die – derzeit zwölf – verschiedenen Zielerkrankungen, welche im Rahmen des kassenfinanzierten Screenings abgedeckt werden.

Zudem hat der deutsche Gesetzgeber mit dem *§116b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V)* eine besondere Versorgungsform geschaffen, in welcher intensive und hochspezialisierte medizinische Leistungen zur Diagnose und Behandlung von komplexen und schwierig behandelbaren Krankheitsbildern erbracht werden sollen, die spezielle Qualifikationen, eine interdisziplinäre Zusammenarbeit sowie besondere Ausstattungen erfordern. Neben schweren Verlaufsformen von Erkrankungen mit besonderen Krankheitsverläufen und hochspezialisierten Leistungen waren auch seltene Erkrankungen von Beginn an in dieser Regelung enthalten. Während diese Versorgungsform in der Vergangenheit hochspezialisierten Krankenhausambulanzen vorbehalten war, führte das *Versorgungsstrukturgesetz (VStG)* 2012 die *„Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung” (ASV)* nach §116b SGB V als hochspezialisierte, ambulante Versorgung ein, die jedem Leistungserbringer offen steht, der bestimmte qualitative Voraussetzungen hinsichtlich des Personals, deren Qualifikationen sowie der Ausstattung nachweisen kann. Damit wurde ein neuer Versorgungssektor geschaffen, der eine nahtlose, spezialisierte medizinische Versorgung zwischen ambulanter und stationärer Behandlung gewährleisten soll.

Dieser Ansatz hat sicherlich das Potenzial, eine umfassende, fachlich – basierend auf durch den G-BA festzulegenden Qualitätskriterien – kompetente und weitgehend wohnortnahe Behandlung und Versorgung von Patienten mit komplexen, seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen durch spezialisierte Zentren in Kooperation mit niedergelassenen Fachärzten zu ermöglichen.

„Wir wollen, dass künftig auch anderen schwer kranken Patientinnen und Patienten […] in ihrer Region eine koordinierte Behandlung angeboten wird, die diesen Namen auch verdient. Gleiches gilt für Menschen mit sehr seltenen Erkrankungen. Oft braucht es mehr als einen einzelnen Spezialisten, um die Krankheit überhaupt zu erkennen."

Dr. Regina Klakow-Franck, unparteiisches Mitglied des G-BA zur ASV-Richtlinie, in einem Interview mit der taz („Die Informationspflicht ist neu", 2013)

Allerdings ist die ASV zurzeit noch auf eine Reihe von seltenen Erkrankungen begrenzt, welche in §116b SGB V explizit aufgeführt sind und durch den G-BA erweitert werden können. Insofern deckt §116b SGB V heute nur unzureichend die komplexe und häufig kostenintensive medizinische Behandlung von Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen ohne eindeutige Diagnose ab.

Neben §116b SGB V existieren noch zwei weitere gesetzliche Regelungen, unter denen Patienten mit seltenen Erkrankungen heute behandelt werden: *Sozialpädiatrische Zentren* nach §119 SGB V sowie *Hochschulambulanzen* nach §117 SGB V. Diese Behandlungsformen sind jedoch auf bestimmte Gesundheitseinrichtungen beschränkt und können damit nicht flächendeckend die Diagnose und Behandlung aller Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen sicherstellen.

Hinsichtlich der zuvor erwähnten Notwendigkeit, in der Behandlung von seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen Arzneimittel außerhalb ihrer Zulassung anzuwenden, sind Ärzte eigentlich juristisch durch das sogenannte *„Nikolaus-Urteil"* des Bundesverfassungsgerichts abgesichert. Dieses besagt, dass – unabhängig von der Prävalenz einer Krankheit – der Off-Label-Use durch die gesetzliche Krankenversicherung unter folgenden Bedingungen zu erstatten ist: das Arzneimittel wird gegen eine lebensbedrohliche oder regelmäßig tödliche Erkrankung eingesetzt, für die eine allgemein anerkannte und dem medizinischen Standard entsprechende Behandlung nicht zur Verfügung steht, und es besteht „eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf". Trotz dieses höchstrichterlichen Urteils, und in regelmäßiger Ermangelung alternativer Therapien mit Marktzulassung in Deutschland, wird der Off-Label-Use in der Behandlung von Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen sehr häufig seitens der Krankenkassen infrage gestellt und nicht erstattet. Auf diese Weise sehen sich engagierte, medizinische Spezialisten in Deutschland nicht nur der großen Herausforderung gegenüber, ihre „komplizierten" Patienten adäquat zu versorgen und viel Zeit in die Bürokratie mit den Erstattungsanträgen zu investieren, sondern bleiben dann auch noch auf den Behandlungskosten sitzen, die sie sich in jahrelangen Rechtsstreitigkeiten vor Gericht erkämpfen müssen. Diese Rechtsunsicherheit führt nicht selten zu einer suboptimalen Versorgung der Patienten, weil Ärzte und/oder Klinikleitungen Vorleistung und Rechtsstreit fürchten oder sich schlichtweg nicht leisten können. Ein noch größeres Problem ergibt sich, wenn die behandelnden Ärzte auf Medikamente zurückgreifen müssen, die – z.B. aufgrund einer Marktrücknahme – nicht mehr in Deutschland zugelassen sind. Wenn sie wegen ihrer besseren Wirksamkeit aber medizinisch indiziert sind und über die internationale Apotheke aus dem Ausland eingeführt werden, fallen sie aufgrund der fehlenden Zulassung rechtlich gesehen nicht unter den Off-Label-Use.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die größte Herausforderung in der Behandlung von Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen neben dem Ausbau eines spezialisierten Versorgungsnetzes darin liegt, neue wirksame Therapien zu entwickeln sowie die Erstattung von Off-Label-Use durch die Krankenkassen sicherzustellen. Auch zum letzten Punkt sieht der Nationale Aktionsplan einige Maßnahmenvorschläge im Bereich der Versorgungsforschung (Nr. 5) sowie des Off-Label-Use (Nr. 6/7) vor, auf deren Grundlage ggfs. Maßnahmen für eine verbesserte Arzneimittelversorgung getroffen werden könnten.

5. Expertenempfehlungen

Hinsichtlich der Diagnose von Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen:

Expertenempfehlung 3

➔ Einbeziehung der Diagnose von noch nicht diagnostizierten Patienten mit hoch komplexem und schwierig zu diagnostizierendem Krankheitsbild in die Regelung von §116b SGB V, wodurch eine ausreichende Finanzierung komplexer Diagnosestellungen bisher nicht beschriebener, seltener und äußerst seltener Erkrankungen sichergestellt wird. Die im Nationalen Aktionsplan vorgesehenen Pilotprojekte zu Gründen von Diagnoseverzögerungen und der Entwicklung Diagnose-unterstützender Praxissoftware sind zu begrüßen, doch muss kurzfristig die Finanzierung einer qualifizierten Diagnosestellung bei hochkomplexen Verdachtsfällen durch medizinische Spezialisten sichergestellt werden.

Expertenempfehlung 4

➔ Um frühere, korrekte Diagnosen zu ermöglichen, sollten die Bundesärztekammer sowie entsprechende Verbände weiterer Gesundheitsberufe für die stärkere Berücksichtigung von seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen in die Ausbildungs-Curricula von Ärzten und anderen Gesundheitsberufen sorgen, um sie hinsichtlich bestimmter Warnhinweise und Charakteristika seltener Erkrankungen stärker zu sensibilisieren und zu schulen. Ebenso sollten seltene Erkrankungen häufiger Bestandteil medizinischer Fort- und Weiterbildungen sein. Aufgrund der Vielzahl der verschiedenen Krankheitsbilder muss hierbei der Fokus auf Suchstrategien sowie der Kenntnis der kundigen, spezialisierten Zentren für seltene Erkrankungen bzw. der noch aufzubauenden, zentralen Informationsstrukturen liegen. Die Maßnahmen hierzu im Nationalen Aktionsplan werden ausdrücklich begrüßt, wobei sie nicht allein auf die Ärzteschaft begrenzt bleiben sollten. Vielmehr sollte auch anderes medizinisches Personal berücksichtigt werden, das oft in viel intensiverem Kontakt mit den Patienten steht und daher für bestimmte Warnhinweise sensibilisiert sein sollte. Ein Beispiel hierfür stellen Hebammen dar, welche bei Kenntnis charakteristischer Warnhinweise die möglichst frühe Diagnose erblich bedingter, seltener Erkrankungen unterstützen könnten.

Expertenempfehlung 5

➔ Durchführung einer generellen Informationskampagne zu seltenen Erkrankungen (z.B. durch die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), die hier über eine große Expertise verfügt) und Unterstützung weiterer Maßnahmen und Aktivitäten, welche zu mehr Informationen zu seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen in den Medien beitragen. So führen z.B. Artikel oder Rundfunkbeiträge über schwierige Patientenfälle und lange Diagnoseprozesse regelmäßig dazu, dass sich eine Reihe von Lesern / Hörern / Zuschauern selbst darin wiederfinden und schließlich eine seltene Erkrankung bei ihnen diagnostiziert wird. Das im Nationalen Aktionsplan vorgesehene Zentrale Informationsportal ist unabdingbar für alle bereits diagnostizierten Patienten und aufgeklärten Ärzte, doch vermag es nicht, die vielen unerkannten Fälle ohne jegliche Verdachtsdiagnose zu erreichen.

Expertenempfehlung 6

➔ Die im Nationalen Aktionsplan vorgeschlagene Erstattung von Diagnostik mittels Next-Generation-Sequencing-Verfahren (NGS) wird begrüßt. Der Gemeinsame Bundesausschuss sollte darüber hinaus die Erweiterung des Neugeborenen-Screenings auf solche genetisch bedingten seltenen Erkrankungen prüfen, für die verlässliche Tests sowie effektive Behandlungsmethoden existieren. Dabei sollten, wo möglich, auch kosteneffektive Diagnosemethoden berücksichtigt werden, die erste Hinweise auf mögliche seltene Erkrankungen liefern können (z.B. Urin-Teststreifen). Zudem sollte die Integration von Fragebögen in die U-Untersuchungen von Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen angedacht werden, die typische Muster von seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen zutage fördern helfen.

Expertenempfehlung 7

➔ Klärung und Schutz vor möglichen negativen versicherungsrechtlichen Konsequenzen für Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen, insbesondere hinsichtlich der Zugangsmöglichkeiten zu Lebensversicherungen und Berufsunfähigkeitsversicherungen. Es ist zu erwarten, dass durch bessere Verfügbarkeit genetischer Diagnostik die Zahl der Personen mit erkannten genetischen Mutationen zunimmt und diesen dann der Abschluss entsprechender Versicherungspolicen erschwert oder gar unmöglich gemacht wird, selbst wenn der Nachweis einer genetischen Veränderung keinen unmittelbaren Einfluss auf das Versicherungsrisiko besitzt.

Expertenempfehlung 8

➔ Überprüfung der Einführung fachlich geschulter Case Manager bei den Krankenkassen, die im Falle von schwierigen, lange unklar diagnostizierten Patienten Zugriff auf alle Diagnose-relevanten Informationen erhalten und so die Patienten im Verdachtsfalle zu einem kompetenten Zentrum für seltene Erkrankungen leiten (allerdings bedarf es hier wohl einer Überprüfung und möglicherweise Änderung der Datenschutzvorgaben).

Expertenempfehlung 9

➔ Einrichtung eines zentralen, leicht auffindbaren und öffentlich bekannten Informationsportals (z.B. einer Webseite), auf dem sowohl Ärzte als auch Patienten verständliche und überprüfte Informationen und Ratschläge auffinden können, die eine erste Bewertung der Wahrscheinlichkeit für eine bestimmte seltene Erkrankung zulassen und überdies den Kontakt zu den entsprechenden, spezialisierten Zentren herstellen. Die im Nationalen Aktionsplan vorgesehene Struktur des Zentralen Informationsportals unter Nutzung des deutschen Orphanet-Portals erscheint hierfür geeignet zu sein.

Expertenempfehlung 10

➔ In Ergänzung eines zentralen Informationsportals sollte eine Reihe von spezialisierten Ambulanzen – in Analogie zum erfolgreichen Modell der *„Schmerzambulanzen“* – zur Diagnose von seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen aufgebaut werden, die sich speziell Verdachtsfällen mit schwieriger Diagnosestellung widmen. Diese Abteilungen könnten integraler Bestandteil eines jeden anerkannten Zentrums für seltene Erkrankungen sein und die Patienten nach einer ersten Untersuchung und Einschätzung an Kollegen der jeweils spezialisierten Zentren für die endgültige Diagnose und Therapieempfehlung überweisen.

Hinsichtlich der Behandlung von Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen:

Expertenempfehlung 11

➔ Der Aufbau eines Versorgungsnetzes wie im Nationalen Aktionsplan vorgesehen wird begrüßt, weil hierdurch ein allgemein anerkannter Standard für interdisziplinäre Zentren mit einer spezifischen Expertise geschaffen wird, im Rahmen dessen eine qualitätsgesicherte medizinische Versorgung von Menschen mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen erbracht werden kann. Die auf bestimmte Indikationsgebiete spezialisierten, anerkannten Zentren sollten – auch seitens der Krankenkassen anerkannt – weitgehend von unnötiger Bürokratie beim Off-Label-Use befreit werden.
Alternativ könnte dies auch über die ASV erreicht werden, indem der §116b SGB V grundsätzlich auf alle seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen erweitert wird, wobei der G-BA hierzu pragmatische, schnell umsetzbare Regelungen bzgl. der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte medizinische Versorgung zu treffen hätte.

Expertenempfehlung 12

➔ Die Einrichtung der anerkannten Versorgungszentren sollte in Analogie zur Krankenhausfinanzierung durch die Länder erfolgen.

Expertenempfehlung 13

➔ Die Diagnose und Behandlung von seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen könnte Teil des Risikostrukturausgleichs der Krankenkassen werden, wodurch die Kosten für diese außergewöhnlichen (und häufig chronisch kranken) Patienten für einzelne Krankenkassen reduziert würden. Dies könnte auch die Ablehnungsraten notwendiger medizinischer Maßnahmen bei Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen senken helfen.

III. Leben mit einer seltenen oder äußerst seltenen Erkrankung

1. Evies früher Überlebenskampf

Entgegen aller Prognosen überlebte Evie die letzten Monate und Jahre und verblüfft damit Tag für Tag ihre Ärzte. Als eine Ultraschalluntersuchung ergeben hatte, dass Evie extrem zerbrechliche und gläserne Knochen hat, prognostizierten die Ärzte den erwartungsvollen Eltern John und Lindsey, dass ihr kleines Mädchen nach der Geburt wohl nicht lang zu leben hätte. Aus den von den Ärzten vorhergesagten Stunden wurden schließlich Wochen, während derer das Baby immer wieder von Krampfanfällen heimgesucht wurde. Schließlich ergab ein genetischer Test, dass Evie unter Hypophosphatasie (HPP) leidet – einer äußerst seltenen, genetisch bedingten und lebensbedrohlichen Knochenstoffwechselkrankheit, welche die ordnungsgemäße Ablagerungen von Mineralien wie Calcium oder Phosphor im Knochen verhindert.

Die Ärzte erläuterten Evies Eltern, dass alle bekannten Fälle von Kindern mit HPP, die derlei Krampfanfälle hatten, vor ihrem 18. Lebensmonat gestorben waren – und dass Evies Fall als besonders schwer einzuschätzen sei. Es gab keine zugelassenen oder wirksamen Behandlungsoptionen. Schließlich brachte eine experimentelle Therapie neue Hoffnung: Im Alter von 3 Monaten wurde Evie in eine klinische Studie aufgenommen und erhält seitdem eine experimentelle, gezielte Enzym-Ersatz-Therapie.

Als Teil der ersten Generation von Kindern mit Krampfanfällen und HPP, die länger als 18 Monate überlebt haben, „schreibt Evie“, so ihre Mutter, „die Geschichte, wie es von hier ab weitergeht. Ihre Lebensgeschichte gibt Eltern mit solch schwer erkrankten Kindern die Hoffnung, dass es den Kindern gut gehen kann und sich die Dinge zum Guten wenden können.“

2. Herausforderungen im Alltag von Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen

Die geringe Anzahl an Patienten auf der einen Seite und die speziellen medizinischen Kenntnisse für eine angemessene Behandlung auf der anderen Seite stellen für alle Beteiligten eine große Herausforderung dar. Besonders schwierig ist es aber für die Patienten selbst, die häufig Jahre auf eine eindeutige Diagnose warten, lange Wege zu den kompetenten Spezialisten auf sich nehmen und darüber hinaus auch noch Tag für Tag eine Vielzahl weiterer Herausforderungen meistern müssen.

Aufgrund ihrer schweren Verlaufsformen haben die meisten seltenen Erkrankungen gravierende, negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien. Dazu gehören unter anderem Fehltage in der Schule oder Arbeit, häufige Krankenhaus- oder Facharztbesuche sowie kostspielige und zeitraubende diagnostische Tests und Therapieversuche, die in der Summe Patienten, ihre Familien und die Gesellschaft finanziell und persönlich belasten.

> „Es ist der Zugang zu Information, Diagnose und Therapie,
> den die Patienten [mit seltenen Erkrankungen] brauchen und das Gefühl,
> dass sie mit ihren oft schweren Erkrankungen, die kaum jemand kennt,
> ernst genommen und nicht alleine gelassen werden.“
> ***Eva Luise Köhler, Schirmherrin der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE), auf der Pressekonferenz zur Gründung des NAMSE 2010***

Trotz der steigenden Anzahl an Orphan Drugs gibt es immer noch viele seltene und äußerst seltene Erkrankungen, die nicht zufriedenstellend behandelt werden können. Dennoch stellt eine abschließende Diagnose – die Benennung ihrer Erkrankung – bereits eine große Erleichterung für die Patienten dar. Das ist sogar dann der Fall, wenn noch keine wirksame Therapie verfügbar ist, weil für die Patienten damit ein oft quälend langer Weg überflüssiger Diagnosen, nutzloser Therapien und wiederholt enttäuschter Erwartungen zu Ende geht.

Wie zuvor beschrieben, erfordert die medizinische Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen ein Netzwerk einiger weniger hochspezialisierter, interdisziplinär arbeitender Kompetenzzentren und niedergelassener Fachärzte, welche diagnostizierte Patienten mit einem festgelegten Therapieplan wohnortnah versorgen können. Neben der medizinischen Behandlung haben Menschen mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen aber auch noch besondere Bedürfnisse, denen bisher nicht oder nur unzureichend Rechnung getragen wird.

Dazu gehören:

- Patienten mit seltenen Erkrankungen haben es schwer, vom Medizinischen Dienst der Krankenkassen (MDK) die angemessene Pflegestufe anerkannt zu bekommen. Dieser bewertet ähnlich gelagerte Fälle häufig sehr unterschiedlich und lässt den chronischen Charakter der Erkrankung außer Acht, wenn die Bewertungen der Pflegestufe manchmal innerhalb kürzester Zeit erneut erfolgen. Ähnliche Probleme gibt es bei der Bewilligung von Behindertenausweisen.
- Psychosoziale Betreuung und Therapie ist sowohl für Patienten als auch deren Eltern und Geschwister bedeutsam, damit alle mit der schwierigen Situation zurechtkommen. Diese Angebote erreichen oft nicht die bedürftigsten Patientengruppen – nämlich solche, die nicht in der Lage sind, sich selbst zu organisieren.
- Wiederkehrende Krankheitstage, Arztbesuche und Fehltage in der Schule schaden der sozialen Entwicklung junger Patienten und können ihre Ausbildung und Chancen im späteren Berufsleben gefährden.
- Erwachsene Patienten mit seltenen Krankheiten oder Eltern, die für ihre betroffenen Kinder sorgen, bekommen häufig Schwierigkeiten in ihrem Arbeitsumfeld. Die meisten Arbeitgeber wissen kaum etwas über die speziellen Herausforderungen im Leben mit einer seltenen Erkrankung – und den damit verbundenen Fehlzeiten bzw. der Notwendigkeit für flexiblere Arbeitszeiten – und/oder hegen dafür nur wenig Sympathie.

Dank wirksamer Therapien haben Menschen mit seltenen Erkrankungen heutzutage eine höhere Lebenserwartung. Während in der Vergangenheit die meisten Patienten mit seltenen Erkrankungen Kinder waren und die medizinische Versorgung sich entsprechend an deren Bedürfnisse angepasst hat, erreichen nun immer mehr Patienten das Erwachsenenalter. Das verlangt von den Patienten in einem schwierigen Lebensabschnitt, neue Ärzte und Kliniken zu suchen, da ihre bisherigen Kinderärzte nicht mehr befugt sind, sie zu behandeln. Diese Übergangsperiode – Transition genannt – kann zu einer Unterbrechung der medizinischen Behandlungen führen und so ihre Gesundheit gefährden.

Zur Bewältigung dieser spezifischen Probleme wurden Case-Manager-Programme wie das *Berliner Transitionsprogramm für den Übergang von chronisch kranken Jugendlichen in die Erwachsenenmedizin* in Kooperation mit örtlichen Krankenversicherungen gegründet. Sie unterstützen jugendliche Patienten dabei, sich in ihrem neuen, selbstbestimmten Leben mit ihrer schweren chronischen Krankheit zurechtzufinden. Die Case Manager helfen den jungen Patienten aber nicht nur bei ihrer medizinischen Neuorientierung, sondern auch bei vielen anderen Aspekten des sozialen Lebens wie zum Beispiel bei der Arbeits- und Wohnungssuche. Neben ihrer administrativen Unterstützung hat sich gezeigt, dass die Begleitung durch Case Manager einen generell positiven Einfluss auf die Psyche der jugendlichen Patienten hat, da diese sich motiviert und in ihrem Schicksal nicht alleine gelassen fühlen.

„Die Bundesärztekammer verweist auf die große Bedeutung von Patientenorganisationen im Bereich seltener Krankheiten. Die Mitgestaltungsmacht der Patienten („Empowerment“) ist äußerst wichtig für die Bereitstellung von Patienteninformationen, aber auch für die Festlegung von Prioritäten sowohl im Bereich der klinischen Forschung als auch der Weiterentwicklung diagnostischer bzw. therapeutischer Strategien bei seltenen Krankheiten.“
Stellungnahme der Bundesärztekammer (BÄK) zum Konsultationspapier der Europäischen Kommission „Seltene Krankheiten – Eine Herausforderung für Europa“

Selbsthilfegruppen sind ein zentrales Element in der Betreuung von Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen, da sie in großem Maße dazu beitragen, die noch immer bestehenden Lücken in der medizinischen Versorgung zu schließen. Persönliches Mitgefühl und ein gemeinsames Schicksal können über die Ungewissheit der eigenen Krankheit oder das Fehlen von Therapiemöglichkeiten hinweghelfen. Wegen der geringen Anzahl an Patienten mit seltenen Erkrankungen und deren räumlicher Verteilung ist die ehrenamtliche Betreuung dieser

kleinen Organisationen sehr anspruchsvoll und zeitintensiv. Als kleine Splittergruppe haben solche Patientenorganisationen nur geringe Chancen, politisches Gehör zu finden. Deshalb wurde 2004 die Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) gegründet, die heute mehr als 110 Patientengruppen im Bereich der seltenen Erkrankungen vereint.

Auch der Nationale Aktionsplan hebt die große Bedeutung von Selbsthilfegruppen für die Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen hervor und sieht im Handlungsfeld „Patientenorientierung" vier Maßnahmenvorschläge vor, u.a. hinsichtlich der Förderung und Qualifizierung (Nr. 50), der europäischen Vernetzung (Nr. 51) sowie bzgl. mehr Transparenz und Kompetenz beim MDK (Nr. 49).

3. Expertenempfehlungen

Expertenempfehlung 14

➔ Ausgaben für Reisen zu Kompetenzzentren und – falls nötig – der Aufenthalt von Eltern und/oder Verwandten während einer stationären Behandlung sollten in voller Höhe von den Krankenkassen übernommen werden. Rehabilitation sollte als ein wichtiger Teil der Therapie verstanden und daher entsprechend für schwerkranke Patienten und ihre nahen Verwandten finanziert werden.

Expertenempfehlung 15

➔ Das Konzept der Case-Manager sollte weiterentwickelt werden hin zu allgemeinen Fürsprechern der Patienten und ihrer Familien, damit diese in den schwierigsten und verzweifelten Lebensabschnitten in allen administrativen Fragen beraten und unterstützt werden können.

Expertenempfehlung 16

➔ Das Fachwissen über und Verständnis für seltene Erkrankungen bei den Krankenkassen muss gestärkt werden. Insofern wird der entsprechende Maßnahmenvorschlag im Nationalen Aktionsplan für eine bessere Koordinierung der MDK-Gemeinschaft begrüßt. Allerdings sollte hier zudem eine nationale, übergreifende Abteilung mit speziellen Kompetenzen im Bereich der seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen angedacht werden, wodurch auch eine bessere Vergleichbarkeit und Einheitlichkeit in der Bewertung von Therapieanfragen erreicht würde: Diese sollte insbesondere über Anträge für Off-Label-Use nach Indikationen geordnet prüfen und entscheiden. Die bisherige Praxis der dezentralen Entscheidung durch den lokalen Sachbearbeiter der zuständigen Krankenkasse oder des lokalen MDK hat sich als häufig nicht sachgerecht erwiesen. Diese Aufgaben könnten vom Medizinischen Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (MDS) übernommen werden.

Expertenempfehlung 17

➔ Stärkung der Kompetenzbildung und finanziellen Mittel für Patientenselbsthilfegruppen, die bei der Betreuung von Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen. Dies umfasst auch, wie im Nationalen Aktionsplan anerkannt, ihren wichtigen Beitrag zur wissenschaftlichen und klinischen Forschung, die sie durch ihre aggregierten, patientennahen Erfahrungen sowie den Zugang zu Patientennetzwerken unterstützen.

Expertenempfehlung 18

➔ Patienten sollte die Teilnahme an lokalen, durch spezialisierte Behandlungszentren ausgerichteten Patienten-Angehörigen-Veranstaltungen erleichtert werden, da diese ihnen nicht nur sozial und psychisch bei der Bewältigung ihres Leidens helfen, sondern sie auch medizinisch im Management ihrer Erkrankung schulen. Derzeit können diese nur dank der Finanzierung vonseiten der Industrie durchgeführt werden – ein finanzielles Engagement der Krankenkassen scheint aber nicht nur angesichts des Patientennutzens angebracht, sondern könnte darüber hinaus die sehr aufwändige (Compliance-)Bürokratie obsolet machen.

IV. Forschung und Entwicklung von Therapien für Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen

1. Erforschung von seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen

Durch die Behandlung von bisher weitgehend unbekannten seltenen und äußerst seltenen Krankheitsbildern tragen Fachärzte an hochspezialisierten Behandlungszentren entscheidend zur Erforschung von seltenen Erkrankungen bei und leisten so Grundlagenforschung auf diesem Gebiet. Der intensive Austausch über einzelne Patientengeschichten mit fachkundigen Kollegen aus der ganzen Welt, Therapieversuche mit Arzneimitteln im Off-Label-Use und die detaillierten Beschreibungen von bestimmten Syndromen und Krankheitsverläufen helfen oft bei der Identifizierung neuer Krankheitsbilder und/oder wirkungsvoller Behandlungsoptionen für Patienten, die zuvor nicht wirksam behandelt werden konnten. Grundsätzlich ist die Einrichtung von internationalen Registern von großem Nutzen, um seltene und äußerst seltene Erkrankungen besser zu verstehen.

„Bis jetzt stehen nur sehr wenigen Betroffenen wirkungsvolle Medikamente und Therapien zur Verfügung. Deshalb haben Menschen mit seltenen Erkrankungen große Erwartungen an Forschung, die ihnen eine neue Perspektive bieten kann.“
Dr. Helge Braun, Staatsminister im Bundeskanzleramt (ehem. Parlamentarischer Staatssekretär am Bundesministerium für Bildung und Forschung), bei der Eröffnung einer Wanderausstellung am Tag der Seltenen Erkrankungen 2001

Der Nationale Aktionsplan umfasst zehn Maßnahmenvorschläge im Handlungsfeld „Forschung“, die alle Bereiche von der Grundlagen- über die klinische bis hin zur Versorgungsforschung adressieren (Nr. 8-16). Unter anderem sollen internationale Forschungskooperationen (Nr. 15) sowie der Austausch zwischen Akademia und Industrie (Nr. 14) gefördert werden. Letzterer soll „unter Einbeziehung der Patientenselbsthilfe und kleiner und mittelständischer Unternehmen im Sinne eines Multi-Stakeholder-Prozesses“ stattfinden.

2. Politische Maßnahmen zur Unterstützung der Grundlagenforschung und Vernetzung von Fachkreisen in Deutschland und der EU

Mit den *EU-Forschungsrahmenprogrammen (FRP)* wurde die Erforschung seltener Erkrankungen seit den frühen 1990er Jahren auf europäischer Ebene als eines der prioritären Aufgabengebiete im Gesundheitswesen in Angriff genommen. Während das Fünfte Forschungsrahmenprogramm (FRP5) zwischen 1998 und 2002 47 Projekte mit ungefähr 64 Mio. Euro finanzierte, umfasste FRP6 (2002-2006) bereits 230 Mio. Euro für 59 Projekte und FRP7 (2007-2012) unterstütze 95 Forschungsprojekte im Bereich der seltenen Erkrankungen mit einer Gesamtsumme von über 485 Mio. Euro. In Folge des FRP7 wurde Ende 2013 *„Horizont 2020“* als neues EU-Rahmenprogramm für Forschung und Innovation mit einem Gesundheitsbudget von 7,4 Mrd. Euro aufgesetzt Wie viel davon in die Erforschung seltener und äußerst seltener Erkrankungen geht, ist noch nicht absehbar.

Um die Harmonisierung verschiedener Standards und die Vernetzung verschiedener Akteure voranzutreiben, fördert die EU sogenannte *europäische Referenznetze (European Reference Networks, ERN)* für seltene Krankheiten. Dies beinhaltete auch die Ausarbeitung der *EUCERD Empfehlungen zu Qualitätskriterien für Kompetenzzentren für seltene Krankheiten in den Mitgliedstaaten* durch die Expertenkommission der Europäischen Union für Seltene Erkrankungen. Zudem wird das Internetportal *Orphanet* von der EU finanziert. Orphanet gewährleistet den Zugang zu Informationen über die Verfügbarkeit von Diagnosetest in 37 Ländern, darunter auch außereuropäische Staaten und Nicht-EU-Mitgliedsstaaten wie Armenien, Australien, Israel, Kanada und die Türkei. Der deutsche Orphanet Entry Point ist an der Medizinischen Hochschule Hannover angesiedelt.

Mit *ERA-Net* wurde 2006 ein EU-weites Programm zur Koordinierung nationaler und regionaler Forschungstätigkeiten ins Leben gerufen, um eine verstärkte internationale Kooperation bei der Erforschung seltener Erkrankungen zu fördern. Das E-Rare Konsortium, in dem 17 Organisationen zur Forschungsförderung aus 13 Ländern kooperieren (einschließlich des Bundesministeriums für Bildung und Forschung), wendete in den ersten vier Ausschreibungen rund 38 Mio. Euro

zur Förderung von 53 Forschungskooperationen auf. Im September 2012 trat E-Rare dem International Rare Disease Research Consortium (IRDiRC) bei, welches von der EU-Kommission und den US National Institutes of Health ins Leben gerufen worden war. Das IRDiRC hat sich ambitionierte Ziele gesteckt: bis 2020 sollen 200 neue Therapien für seltene Erkrankungen und Diagnose-Möglichkeiten für die meisten seltenen Erkrankungen zur Verfügung stehen.

In Deutschland durchgeführte Projekte werden durch das „Rahmenprogramm Gesundheitsforschung" finanziert. Das Programm wird gemeinsam vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) getragen und aus BMBF-Mitteln finanziert. Seit 2003 hat Deutschland akademische Zusammenschlüsse, klinische Zentren, spezialisierte Laboratorien und Patientenorganisationen in der Grundlagen- und klinische Forschung mit mehr als 61 Mio. Euro unterstützt. Das BMBF wählte 2012 zwölf Verbünde aus, die bis 2015 mit mehr als 21 Mio. Euro gefördert werden. Das BMG wendet in den Jahren 2012 bis 2015 5 Mio. Euro für Maßnahmen des Nationalen Aktionsplans auf, darunter den Aufbau des *Zentralen Informationsportal über seltene Erkrankungen (ZIPSE)*, einen Atlas für seltene Erkrankung zur Abbildung der Versorgungsmöglichkeiten in Deutschland sowie Projekte in den Bereichen Kodierung seltener Erkrankungen und Diagnoseweg von Patienten mit seltenen Erkrankungen.

Indem die deutsche Bundesregierung die oben erwähnten Maßnahmen direkt oder indirekt unterstützt, ist Deutschland sicherlich einer der wichtigsten öffentlichen Geldgeber für die Forschung zu seltenen Erkrankungen. Doch obwohl Deutschland grundsätzlich beträchtliche Förderungsgelder in diesem Bereich aufbringt, müssen einzelne Förderungsanfragen von engagierten medizinischen Spezialisten bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) ihre Auswirkungen auf die Gesundheit der Patienten belegen. Das führt immer wieder dazu, dass Projekte zur Erforschung seltener Erkrankungen gegenüber Vorhaben das Nachsehen haben, die weit verbreitete Krankheiten mit Auswirkungen auf eine große Anzahl an Patienten haben.

3. Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln für seltene und äußerst seltene Erkrankungen

Die geringe Anzahl an potentiellen Patienten, die von einer seltenen Erkrankung betroffen sind, stellt die pharmazeutische Industrie bei der Forschung und Entwicklung neuer Medikamente vor offensichtliche wirtschaftliche und praktische Herausforderungen. Grundsätzlich kann die Entwicklung eines „normalen" Arzneimittels von der Synthese bis zur Marktzulassung bis zu 15 Jahre in Anspruch nehmen und kostet durchschnittlich eine Milliarde Euro (vgl. hierzu Abb. 3). Die Entwicklung von Orphan Drugs kann aber aus verschiedenen Gründen oft noch zeitaufwändiger und kostspieliger werden als bei Arzneimitteln für weiter verbreitete Krankheiten, wie im Folgenden erläutert wird.

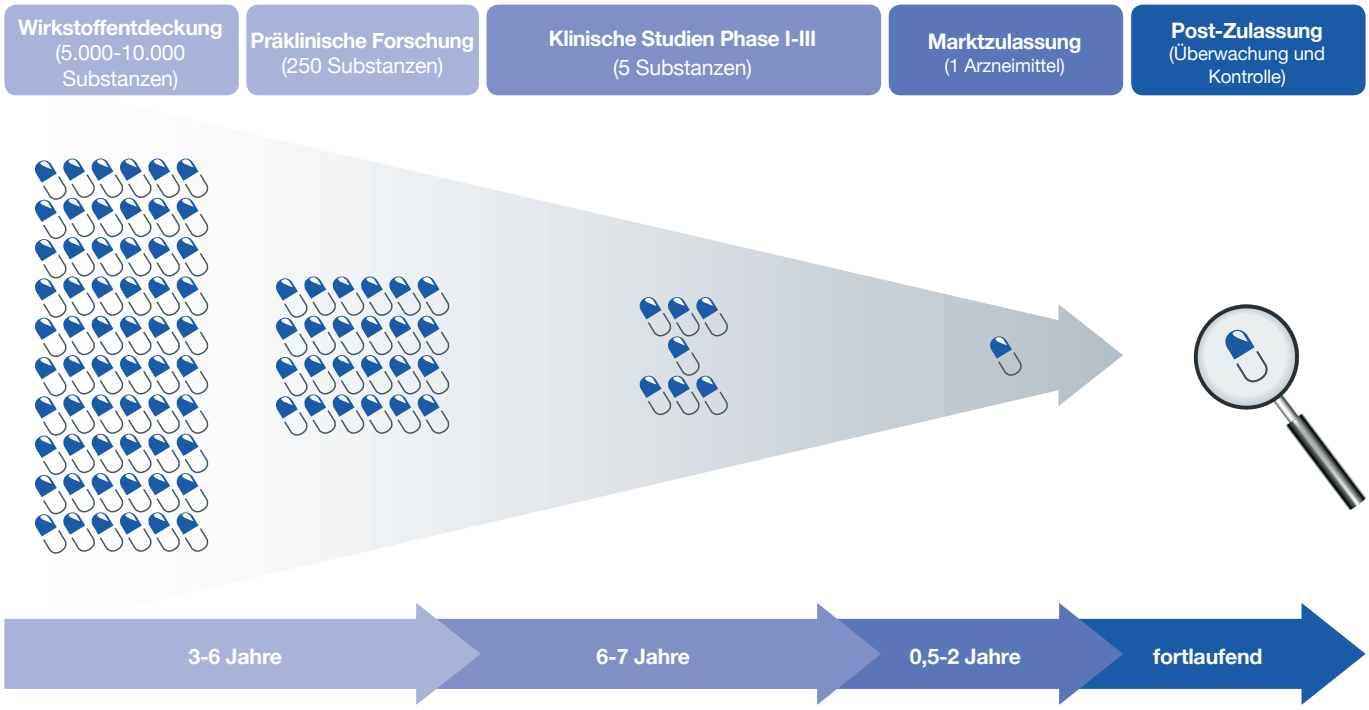

Abb. 3: Zeitlicher Ablauf der Arzneimittelentwicklung

Insbesondere ist es aufgrund der insgesamt geringen Anzahl an Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen und der Tatsache, dass diese über den gesamten Globus verstreut sind, extrem schwierig, Teilnehmer für klinische Studien zu gewinnen. Oft werden mehrere Standorte zur Durchführung der Studien in verschiedenen Ländern und/oder Regionen benötigt, an denen wiederum nur einer oder sehr wenige Patienten teilnehmen. Das führt zu erhöhten administrativen Erfordernissen bei multizentrischen, klinischen Studien zu seltenen Erkrankungen, welche deren Dauer noch zusätzlich verlängern und die Kosten erhöhen. Diese Verzögerung kann für Patienten, die unter einer seltenen Erkrankung leiden und auf eine wirksame Therapie warten, lebensbedrohlich sein. Hierauf wurde jüngst auch in der neuen EU-Verordnung über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln hingewiesen: Demnach sollen Genehmigungsanträge für klinische Prüfungen EU-weit über ein zentrales Online-Portal abgewickelt werden und länderübergreifende Studien zum Zwecke der besseren Koordination und Entbürokratisierung durch einen Mitgliedsstaat federführend begleitet werden. Insbesondere soll dabei auch auf eine fristgerechte und effiziente Bewertung geachtet werden. Auch auf Bundesebene wird hierzu im Nationalen Aktionsplan angeregt, in Typ-A-Zentren für seltene Erkrankungen eine Spezialisierung von klinischen Studieneinheiten auf die besonderen Erfordernisse von Studien zu seltenen Erkrankungen anzustreben.

„Die Mitgliedstaaten sollten innerhalb der festgesetzten Fristen alle Anträge auf klinische Prüfungen effizient bewerten. Eine rasche, aber gründliche Bewertung ist bei klinischen Prüfungen besonders wichtig, die Krankheiten betreffen, die zu schwerer Invalidität führen und/oder lebensbedrohlich sind und für die die therapeutischen Möglichkeiten begrenzt oder nicht vorhanden sind, wie im Falle seltener und äußerst seltener Krankheiten."

EU-Verordnung 536/2014
über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln

Diese Herausforderungen sind im Bereich der Forschung und Entwicklung von „Ultra-Orphan Drugs" für die Behandlung von Patienten mit äußerst seltenen Erkrankungen naturgemäß umso anspruchsvoller. Die Patientenzahlen liegen hier – definitionsgemäß – häufig bei weniger als 5% der Zahl an Patienten von seltenen Erkrankungen. Aufgrund dieser Herausforderungen und zusätzlichen Kosten bei der Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln für seltene und äußerst seltene Erkrankungen wurden diese lange Zeit von der pharmazeutischen Industrie vernachlässigt, insbesondere auch wegen der erhöhten Unsicherheit, dass sich das Investment angesichts der kleinen Zahl potentieller Patienten nicht auszahlt.

4. Politische Maßnahmen zur Unterstützung der Forschung und Entwicklung von Orphan Drugs in der EU und Deutschland

Wie bereits in Abschnitt I erwähnt, waren die USA mit dem *Orphan Drug Act* von 1983 die Ersten, die sich den speziellen Bedürfnissen von Patienten mit seltenen Erkrankungen annahmen. Die *Abteilung für die Entwicklung von Produkten für seltene Erkrankungen innerhalb der Food and Drug Administration (FDA)* ist dafür verantwortlich, die Verfügbarkeit von sicheren und wirksamen Produkten zur Behandlung seltener Erkrankungen in den USA voranzutreiben. Der Orphan Drug-Status bietet den Arzneimittelherstellern zahlreiche Anreize zur Entwicklung solcher Medikamente, unter anderem Steuergutschriften für klinische Studien, technische Unterstützung während der Ausarbeitung des Zulassungsantrages sowie die Vereinfachung von administrativen Prozessen (Verkürzung von Wartezeiten und Verringerung der Registrierungsgebühren). Außerdem gewährt die FDA eine sieben Jahre lange Marktexklusivität nach Zulassung.

„Es gibt keinen Grund zu glauben, dass vielversprechende Orphan Drugs entwickelt werden, solange es nicht zu Änderungen in den entsprechenden Bundesgesetzen kommt, die die Entwicklungskosten solcher Arzneimittel senken und finanzielle Anreize zu deren Entwicklung schaffen."

US Orphan Drug Act 1983

Im Laufe der 1990er Jahre beschlossen mehrere EU-Mitgliedsstaaten spezifische Maßnahmen, um das Wissen über seltene Erkrankungen zu steigern und ihre Beschreibung, Diagnose und Therapie zu verbessern. Diese Initiativen gaben der Erforschung seltener Erkrankungen jedoch nicht den entscheidenden Impuls. Von den positiven Effekten inspiriert, welche die US-amerikanische Orphan Drug-Politik auf die Erforschung und Entwicklung von Orphan Drugs gezeigt hatte, verabschiedete die EU 1999 die *Verordnung 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden*, die im Jahre 2000 in Kraft trat. Die „Orphan Drug-Verordnung" führte neben einem auf EU-Ebene zentralisierten Prozedere zur Ausweisung von Orphan Drugs auch Anreize für deren Erforschung, Entwicklung und Vermarktung ein.

Unternehmen, deren Wirkstoff einen Orphan Drug-Status zuerkannt bekommen hat, profitieren heute von Anreizen wie dem Erlass von Gebühren, einer 10 Jahre dauernden Markexklusivität des Orphan Drugs nach seiner Zulassung sowie wissenschaftlicher Unterstützung im Zulassungsprozess. Die Verordnung schuf außerdem den *Ausschuss für Arzneimittel für seltene Krankheiten (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP)*, der für die Prüfung der Orphan Drug-Anträge zuständig ist. Nach Artikel 3 der Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden wird ein medizinisches Produkt dann als Orphan Drug ausgewiesen, wenn der Hersteller nachweisen kann, „dass a) es für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines Leidens bestimmt ist, das lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität nach sich zieht und von dem in der Gemeinschaft nicht mehr als fünf von zehntausend Personen betroffen sind […] und b) in der Gemeinschaft noch keine zufriedenstellende Methode für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen wurde oder dass das betreffende Arzneimittel – sofern eine solche Methode besteht – für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichem Nutzen sein wird."

Die Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden entpuppte sich als wahre Erfolgsgeschichte, welche die Erforschung und Entwicklung von Orphan Drugs vorantrieb: Die Anzahl an Anträgen auf Ausweisung eines Arzneimittels als Orphan Drug stieg stetig an: Das zuständige COMP überprüfte 2013 insgesamt 124 Anträge, bei 116 Wirkstoffen empfahl es eine Kennzeichnung als Orphan Drug, im Vergleich zu weniger als 50 im Jahre 2002. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) gewährte 2013 entsprechend der COMP-Empfehlungen 116 Wirkstoffen den Orphan Drug-Status. Im gleichen Jahr erhielten 7 Orphan Drugs eine Zulassung und änderten so das Leben von Patienten mit seltenen Erkrankungen, die zuvor ohne wirksame Therapie waren.

„Investoren von nach dieser Verordnung ausgewiesenen Arzneimitteln für seltene Leiden sollten in den vollen Genuss aller Anreize kommen, die von der Gemeinschaft oder den Mitgliedstaaten geschaffen werden, um die Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung solcher Leiden, einschließlich seltener Krankheiten, zu fördern."
Verordnung 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden

Die Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden hat durch ihre Anreize zur Entwicklung und Vermarktung von Orphan Drugs geführt, die ohne eine solche Initiative wahrscheinlich nicht entwickelt worden wären. Als EU-Verordnung haben diese Bestimmungen direkte Auswirkungen auf alle EU-Mitgliedsstaaten und verpflichten die Länder, mit entsprechenden nationalen Maßnahmen sicherzustellen, dass Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen Zugang zu innovativen und oft lebensrettenden Orphan Drugs haben.

Als Folge dieser Regelungen wird den Bedürfnissen von Patienten mit seltenen Erkrankungen heutzutage erfreulicherweise mehr politische Aufmerksamkeit zuteil als noch vor ein paar Jahren. Trotzdem gibt es beachtliche Unterschiede im Umgang der politischen Parteien mit Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen und der Berücksichtigung von deren besonderen Bedürfnissen: In den gesundheitspolitischen Debatten waren regelmäßig engagierte Unterstützer politischer Maßnahmen zur Bekämpfung seltener Erkrankungen vonnöten um sicherzustellen, dass die Früchte der EU-Maßnahmen auch den deutschen Patienten zugutekommen. Dank dieser Unterstützer, im Geiste der EU-Vorschriften sowie in Anerkennung der speziellen Umstände, unter denen Orphan Drugs entwickelt werden, fanden in den vergangenen Jahren eine Reihe von Bestimmungen zu Orphan Drugs Eingang in die nationale Gesetzgebung in Deutschland.

Die Wichtigsten davon sind folgende:

- Orphan Drugs können vom verpflichtenden Herstellerrabatt auf Arzneimittel gegenüber den Krankenkassen befreit werden, wenn das Unternehmen nachweisen kann, dass es ansonsten seine Ausgaben für Entwicklung und Forschung nicht mehr finanzieren könnte (vgl. §130a Abs. 9 SGB V).
- Seit dem 1. Januar 2011 verlangt das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG), dass alle neuen Medikamente eine frühe Nutzenbewertung mit anschließenden Erstattungsbetragsverhandlungen zwischen dem Hersteller und dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen (GKV-SV) durchlaufen. Für von der EMA anerkannte Orphan Drugs mit einem jährlichen Umsatz von weniger als 50 Mio. Euro gilt der medizinische Zusatznutzen in Übereinstimmung mit der COMP-Bewertung auf EU-Ebene als belegt. Dennoch hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), der über den Zusatznutzen eines neuen Medikamentes entscheidet, auch für Orphan Drugs immer noch das Ausmaß des Zusatznutzens festzulegen. Dieses Ausmaß ist eines der Kriterien für die darauffolgenden Erstattungsbetragsverhandlungen, die auch für Orphan Drugs verpflichtend sind.
  Wenn die Grenze von 50 Mio. Euro Jahresumsatz überschritten wird, muss sich das Produkt einem erneuten Nutzenbewertungsverfahren unterziehen, bei dem der Hersteller erneut den Zusatznutzen seines Orphan Drugs gegenüber dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nachweisen muss. Im Rahmen dieser (zweiten) Nutzenbewertung durch den G-BA wird auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) konsultiert. Nach dem G-BA-Beschluss zum Zusatznutzen folgen wiederum Erstattungsbetragsverhandlungen.

5. Verstärkte Auswirkung gesundheitspolitischer Maßnahmen auf die Forschung und Entwicklung von Orphan Drugs und Ultra-Orphan Drugs

Grundsätzlich finden die Anliegen von Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen aufgrund ihrer geringen Anzahl im Rahmen von politischen Initiativen, die sich in der Regel an den Bedürfnissen und Herausforderungen größerer Patientengruppen orientieren, noch zu wenig Beachtung. So haben zum Beispiel Kostenbegrenzungsmaßnahmen im Arzneimittelbereich wie der von Mitte 2010 bis Ende 2013 geltende, erhöhte gesetzliche Herstellerrabatt von 16%, üblicherweise einen signifikant größeren, negativen Einfluss auf kleine, forschungsorientierte Biotechnologie-Unternehmen und die Entwicklung von Orphan Drugs. Gleichzeitig entfallen weniger als 3,5% der Arzneimittelausgaben in Deutschland auf Orphan Drugs.

„Durch eine Erhöhung des Zwangsrabattes für die Hersteller von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen würden alle bisherigen Fördermaßnahmen konterkariert.
[...] Da zudem meist kleine und mittlere Herstellerfirmen diese Arzneimittel herstellen, die von dem Zwangsrabatt besonders hart betroffen sind, wäre die Forschung und Produktion dieser Arzneimittel besonders gefährdet.
[...] Bis vor wenigen Jahren wurden kaum Orphan Drugs entwickelt. Seit der Verabschiedung des Orphan Drug Acts durch die EU vor 10 Jahren und den damit verbundenen finanziellen Anreizen und Förderprojekten wurden bereits viele Arzneimittel für seltene Erkrankungen zugelassen.“

Wolfgang Zöller,
ehem. Patientenbeauftragter der Bundesregierung,
in einer Pressemitteilung von 2010

Hinzu kommt, dass die 2011 eingeführte frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen auf Medikamente zur Behandlung weitverbreiteter Krankheiten ausgelegt ist: Obwohl Orphan Drugs vom Nachweis des Zusatznutzens befreit sind, haben die vom IQWiG in der frühen Nutzenbewertung angewandten Studienanforderungen und Methoden bereits im Fall von Pirfenidon 2011 gezeigt, dass sie keine ausreichende Differenzierung erlauben und Orphan Drugs daher nicht angemessen bewerten können: Damals hatte das IQWiG dem Orphan Drug Pirfenidon keinen Zusatznutzen zuerkannt. Das war vor allem darauf zurückzuführen, weil

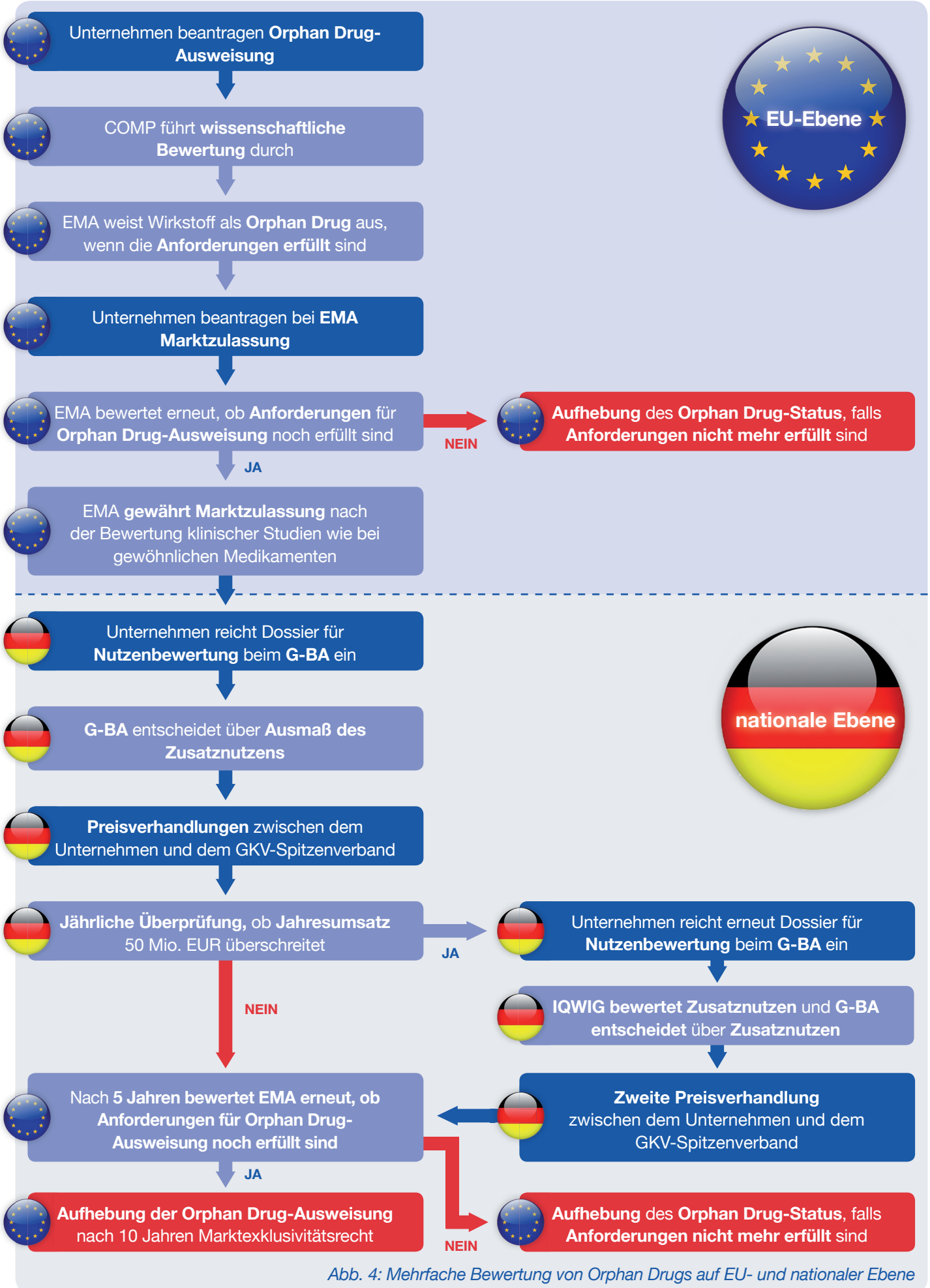

Abb. 4: Mehrfache Bewertung von Orphan Drugs auf EU- und nationaler Ebene

die IQWiG-Methodik nicht hinreichend berücksichtigt, dass Orphan Drugs zur Behandlung von seltenen Erkrankungen eingesetzt werden, bei denen qua Definition überhaupt keine alternativen Therapieformen existieren – und damit durch Zulassung als wirksam erachtete Orphan Drugs für Patienten immer einen Mehrwert haben. Darüber hinaus zweifelte das IQWiG aber auch die Validität der eingereichten Studien an. Weil aber die wenigen Patienten mit seltenen Erkrankungen oft über die ganze Welt verteilt sind, kann dadurch nicht die sonst übliche Anzahl an Studienteilnehmern erreicht werden. Dieses Problem wird auch im Nationalen Aktionsplan angesprochen und die Durchführung eines Methodenprojekts vorgeschlagen, in welchem Kriterien zur Bewertung und Auswertung von Studien mit geringer Teilnehmerzahl im Hinblick auf die Erstellung von Leitlinien entwickelt werden sollen (Nr. 25).

Im Fall Pirfenidon setzten sich politische Entscheidungsträger aus Deutschland dafür ein, die Errungenschaften der EU und der nationalen Maßnahmen für seltene Erkrankungen zu bewahren. Sie machten deutlich, eine Aushöhlung der Prinzipien, die zu einer signifikant besseren Gesundheitsversorgung von Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen geführt haben, nicht zu dulden. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgte schließlich dem erklärten Willen des Gesetzgebers und hat seitdem von einer Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des Zusatznutzens von Orphan Drugs abgesehen. Wenn Orphan Drugs einen Jahresumsatz von 50 Mio. Euro überschreiten, wird in einer erneuten Nutzenbewertung durch den G-BA das IQWiG konsultiert.

Da der nachhaltige Zugang zu wirksamen Therapien für Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen ein gemeinsames Ziel der nationalen und europäischen Gesundheitspolitik geworden ist, müssen die besonderen Rahmenbedingungen in der Erforschung und Entwicklung von Orphan Drugs in allen relevanten politischen Vorhaben und Maßnahmen entsprechend Berücksichtigung finden – und, wo nötig, Ausnahmeregelungen geschaffen werden. Dies steht auch im Einklang mit der EU-Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden sowie den darauf aufbauenden politischen Regelungen auf nationaler und EU-Ebene und würdigt den besonderen Beitrag der Hersteller von Orphan Drugs, die sich ansonsten vernachlässigten Patientengruppen zuwenden.

Das trifft natürlich auch auf die EU-Gesetzgebung zu, die in den letzten zwei Jahrzehnten in Europa gesetzgeberisch eine Vorreiterrolle auf dem Gebiet der seltenen Erkrankungen gespielt hat. Die EU-Institutionen knüpfen hier an, wie der *Call for Action to address rare and ultra-rare diseases needs* (siehe Annex 2 für den gesamten „Call for Action“) von Abgeordneten des Europaparlaments zeigt: Die Abgeordneten erinnern darin an die erfolgreichen Maßnahmen und Gesetzgebung auf dem Gebiet der seltenen Erkrankungen und Orphan Drugs und die daraus resultierenden nationalen Regularien für Patienten mit seltenen Erkrankungen. Zudem weisen sie auf den Bedarf einer spezifischeren Herangehensweise für äußerst seltene Erkrankungen hin, bei denen sich die Herausforderungen aufgrund noch geringerer Prävalenzen noch größer darstellen – insbesondere bei der Durchführung klinischer Studien.

Mit dem Vorschlag einer neuen Definition für äußerst seltene Erkrankungen konkretisierten die Abgeordneten die bisherige Herangehensweise der EU im Umgang mit seltenen Erkrankungen und entwickeln damit die politischen Rahmenbedingungen für die Bedürfnisse der betroffenen Patienten weiter. Gleichzeitig betonen die Abgeordneten in ihrem Call for Action, wie bedeutend es ist, auch zukünftig die Bedürfnisse von Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen in der relevanten EU-Gesetzgebung wie auch in den nationalen Aktionsplänen zu berücksichtigen.

Im Rahmen der im Mai 2014 verabschiedeten Verordnung 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln fand ihr Anliegen nun Berücksichtigung: Dort werden verstärkte Anstrengungen in der klinischen Forschung zur Entwicklung neuer Arzneimittel für seltene und äußerst seltene Erkrankungen gefordert, wobei wegen der Seltenheit und Schwere der Erkrankungen sowie fehlender Behandlungsalternativen die Fristen zur Überprüfung streng eingehalten und angemessene, fachliche Expertise einbezogen werden sollen. Äußerst seltene Erkrankungen werden darüber hinaus in der Verordnung erstmals EU-weit definiert, und zwar als solche lebensbedrohliche oder zu chronischer Invalidität führende Erkrankungen, die weniger als 1 von 50.000 Personen in der Europäischen Union betreffen.

6. Expertenempfehlungen

Expertenempfehlung 19

➔ Eine bestimmte Summe der verfügbaren Forschungsgelder sollte ausschließlich der Unterstützung der Erforschung von seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen an spezialisierten Kompetenzzentren vorbehalten sein. So kann vermieden werden, dass Projekte zur Erforschung von seltenen Krankheiten mit Vorhaben zur Erforschung weit verbreiteter Krankheiten – bei denen die positiven Auswirkung auf Patienten, zumindest nummerisch, immer höher eingestuft wird – im Wettbewerb stehen.

Expertenempfehlung 20

➔ Die Gesundheitspolitik sollte weiterhin die besonderen Bedingungen und Herausforderungen bei der Erforschung und Entwicklung von Orphan und Ultra-Orphan Drugs berücksichtigen, damit der Zugang der Patienten zu diesen meist lebensrettenden Arzneimitteln sichergestellt bleibt. Dies betrifft sowohl die bestehenden regulatorischen Rahmenbedingungen als auch die zukünftige Gesetzgebung. Dabei sollten politische Initiativen einer genauen Prüfung unterzogen werden, ob sie die Bedürfnisse der Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen ausreichend berücksichtigen und/oder möglicherweise über die Maßen die Erforschung und Entwicklung von Orphan und Ultra-Orphan Drugs erschweren. Im Besonderen betrifft dies die AMNOG-Nutzenbewertung hinsichtlich der IQWiG-Studienanforderungen und der Eignung von Vergleichstherapien sowie den weitgehend undifferenzierten Herstellerrabatt, der besonders gravierende Auswirkungen auf kleine Unternehmen haben kann, die sich auf die Forschung und Entwicklung von Orphan und Ultra-Orphan Drugs spezialisiert haben.

V. Regelungsbedarf: Übersicht über alle Expertenempfehlungen

In Anbetracht der besonderen Bedürfnisse von Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen und anknüpfend an die erfolgreiche Politik der Europäischen Union und Deutschlands in den letzten Jahren, die eine signifikante Verbesserung des Wissens sowie der Diagnose- und Behandlungsmethoden bewirkte, empfiehlt die Expertengruppe – unter Berücksichtigung und in Erweiterung der zu unterstützenden Maßnahmenvorschläge des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit Seltenen Erkrankungen – die folgenden Maßnahmen, damit sich die Situation der betroffenen Menschen weiter verbessert:

Expertenempfehlung 1

➔ Die Einführung einer Definition für seltene Erkrankungen durch die EU-Verordnung 141/2000 war ein wichtiger Schritt, um die Situation der davon betroffenen Menschen zu verbessern. Dies gilt insbesondere hinsichtlich eines besseren Zugangs zu wirksamen Therapien dank der damals eingeführten Erleichterungen in der Forschung und Entwicklung von Orphan Drugs. Insofern sollte die Fortentwicklung der politischen Rahmenbedingungen auf EU-Ebene – wie jüngst mit der EU-weit harmonisierten Definition von äußerst seltenen Erkrankungen als solche mit einer Prävalenz von 1:50.000 im Rahmen der Verordnung über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln geschehen – auch in Deutschland Berücksichtigung finden.

Expertenempfehlung 2

➔ Öffentliche Gesundheitspolitik sollte grundsätzlich und kontinuierlich die besonderen Bedingungen und Bedürfnisse von Menschen mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen berücksichtigen, und zwar sowohl bei der Überarbeitung relevanter, existierender Regularien als auch bei der Ausarbeitung zukünftiger Gesetzesvorhaben. Nur so können die bereits erzielten Erfolge auf diesem Gebiet bewahrt und die politischen Rahmenbedingungen zum Wohle der Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen ausgestaltet werden.

Expertenempfehlung 3

➔ Einbeziehung der Diagnose von noch nicht diagnostizierten Patienten mit hoch komplexem und schwierig zu diagnostizierendem Krankheitsbild in die Regelung von §116b SGB V, wodurch eine ausreichende Finanzierung komplexer Diagnosestellungen bisher nicht beschriebener, seltener und äußerst seltener Erkrankungen sichergestellt wird. Die im Nationalen Aktionsplan vorgesehenen Pilotprojekte zu Gründen von Diagnoseverzögerungen und der Entwicklung Diagnose-unterstützender Praxissoftware sind zu begrüßen, doch muss kurzfristig die Finanzierung einer qualifizierten Diagnosestellung bei hochkomplexen Verdachtsfällen durch medizinische Spezialisten sichergestellt werden.

Expertenempfehlung 4

➔ Um frühere, korrekte Diagnosen zu ermöglichen, sollten die Bundesärztekammer sowie entsprechende Verbände weiterer Gesundheitsberufe für die stärkere Berücksichtigung von seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen in die Ausbildungs-Curricula von Ärzten und anderen Gesundheitsberufen sorgen, um sie hinsichtlich bestimmter Warnhinweise und Charakteristika seltener Erkrankungen stärker zu sensibilisieren und zu schulen. Ebenso sollten seltene Erkrankungen häufiger Bestandteil medizinischer Fort- und Weiterbildungen sein. Aufgrund der Vielzahl der verschiedenen Krankheitsbilder muss hierbei der Fokus auf Suchstrategien sowie der Kenntnis der kundigen, spezialisierten Zentren für seltene Erkrankungen bzw. der noch aufzubauenden, zentralen Informationsstrukturen liegen. Die Maßnahmen hierzu im Nationalen Aktionsplan werden ausdrücklich begrüßt, wobei sie nicht allein auf die Ärzteschaft begrenzt bleiben sollten. Vielmehr sollte auch anderes medizinisches Personal berücksichtigt werden, das oft in viel intensiverem Kontakt mit den Patienten steht und daher für bestimmte Warnhinweise sensibilisiert sein sollte. Ein Beispiel hierfür stellen Hebammen dar, welche bei Kenntnis charakteristischer Warnhinweise die möglichst frühe Diagnose erblich bedingter, seltener Erkrankungen unterstützen könnten.

Expertenempfehlung 5

➔ Durchführung einer generellen Informationskampagne zu seltenen Erkrankungen (z.B. durch die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), die hier über eine große Expertise verfügt) und Unterstützung weiterer Maßnahmen und Aktivitäten, welche zu mehr Informationen zu seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen in den Medien beitragen. So führen z.B. Artikel oder Rundfunkbeiträge über schwierige Patientenfälle und lange Diagnoseprozesse regelmäßig dazu, dass sich eine Reihe von Lesern / Hörern / Zuschauern selbst darin wiederfinden und schließlich eine seltene Erkrankung bei ihnen diagnostiziert wird. Das im Nationalen Aktionsplan vorgesehene Zentrale Informationsportal ist unabdingbar für alle bereits diagnostizierten Patienten und aufgeklärten Ärzte, doch vermag es nicht, die vielen unerkannten Fälle ohne jegliche Verdachtsdiagnose zu erreichen.

Expertenempfehlung 6

➔ Die im Nationalen Aktionsplan vorgeschlagene Erstattung von Diagnostik mittels Next-Generation-Sequencing-Verfahren (NGS) wird begrüßt. Der Gemeinsame Bundesausschuss sollte darüber hinaus die Erweiterung des Neugeborenen-Screenings auf solche genetisch bedingten seltenen Erkrankungen prüfen, für die verlässliche Tests sowie effektive Behandlungsmethoden existieren. Dabei sollten, wo möglich, auch kosteneffektive Diagnosemethoden berücksichtigt werden, die erste Hinweise auf mögliche seltene Erkrankungen liefern können (z.B. Urin-Teststreifen). Zudem sollte die Integration von Fragebögen in die U-Untersuchungen von Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen angedacht werden, die typische Muster von seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen zutage fördern helfen.

Expertenempfehlung 7

➔ Klärung und Schutz vor möglichen negativen versicherungsrechtlichen Konsequenzen für Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen, insbesondere hinsichtlich der Zugangsmöglichkeiten zu Lebensversicherungen und Berufsunfähigkeitsversicherungen. Es ist zu erwarten, dass durch bessere Verfügbarkeit genetischer Diagnostik die Zahl der Personen mit erkannten genetischen Mutationen zunimmt und diesen dann der Abschluss entsprechender Versicherungspolicen erschwert oder gar unmöglich gemacht wird, selbst wenn der Nachweis einer genetischen Veränderung keinen unmittelbaren Einfluss auf das Versicherungsrisiko besitzt.

Expertenempfehlung 8

➔ Überprüfung der Einführung fachlich geschulter Case Manager bei den Krankenkassen, die im Falle von schwierigen, lange unklar diagnostizierten Patienten Zugriff auf alle Diagnose-relevanten Informationen erhalten und so die Patienten im Verdachtsfalle zu einem kompetenten Zentrum für seltene Erkrankungen leiten (allerdings bedarf es hier wohl einer Überprüfung und möglicherweise Änderung der Datenschutzvorgaben).

Expertenempfehlung 9

➔ Einrichtung eines zentralen, leicht auffindbaren und öffentlich bekannten Informationsportals (z.B. einer Webseite), auf dem sowohl Ärzte als auch Patienten verständliche und überprüfte Informationen und Ratschläge auffinden können, die eine erste Bewertung der Wahrscheinlichkeit für eine bestimmte seltene Erkrankung zulassen und überdies den Kontakt zu den entsprechenden, spezialisierten Zentren herstellen. Die im Nationalen Aktionsplan vorgesehene Struktur des Zentralen Informationsportals unter Nutzung des deutschen Orphanet-Portals erscheint hierfür geeignet zu sein.

Expertenempfehlung 10

➔ In Ergänzung eines zentralen Informationsportals sollte eine Reihe von spezialisierten Ambulanzen – in Analogie zum erfolgreichen Modell der *„Schmerzambulanzen“* – zur Diagnose von seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen aufgebaut werden, die sich speziell Verdachtsfällen mit schwieriger Diagnosestellung widmen. Diese Abteilungen könnten integraler Bestandteil eines jeden anerkannten Zentrums für seltene Erkrankungen sein und die Patienten nach einer ersten Untersuchung und Einschätzung an Kollegen der jeweils spezialisierten Zentren für die endgültige Diagnose und Therapieempfehlung überweisen.

Expertenempfehlung 11

➔ Der Aufbau eines Versorgungsnetzes wie im Nationalen Aktionsplan vorgesehen wird begrüßt, weil hierdurch ein allgemein anerkannter Standard für interdisziplinäre Zentren mit einer spezifischen Expertise geschaffen wird, im Rahmen dessen eine qualitätsgesicherte medizinische Versorgung von Menschen mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen erbracht werden kann. Die auf bestimmte Indikationsgebiete spezialisierten, anerkannten Zentren sollten – auch seitens der Krankenkassen anerkannt – weitgehend von unnötiger Bürokratie beim Off-Label-Use befreit werden.
Alternativ könnte dies auch über die ASV erreicht werden, indem der §116b SGB V grundsätzlich auf alle seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen erweitert wird, wobei der G-BA hierzu pragmatische, schnell umsetzbare Regelungen bzgl. der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte medizinische Versorgung zu treffen hätte.

Expertenempfehlung 12

➔ Die Einrichtung der anerkannten Versorgungszentren sollte in Analogie zur Krankenhausfinanzierung durch die Länder erfolgen.

Expertenempfehlung 13

➔ Die Diagnose und Behandlung von seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen könnte Teil des Risikostrukturausgleichs der Krankenkassen werden, wodurch die Kosten für diese außergewöhnlichen (und häufig chronisch kranken) Patienten für einzelne Krankenkassen reduziert würden. Dies könnte auch die Ablehnungsraten notwendiger medizinischer Maßnahmen bei Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen senken helfen.

Expertenempfehlung 14

➔ Ausgaben für Reisen zu Kompetenzzentren und – falls nötig – der Aufenthalt von Eltern und/oder Verwandten während einer stationären Behandlung sollten in voller Höhe von den Krankenkassen übernommen werden. Rehabilitation sollte als ein wichtiger Teil der Therapie verstanden und daher entsprechend für schwerkranke Patienten und ihre nahen Verwandten finanziert werden.

Expertenempfehlung 15

➔ Das Konzept der Case-Manager sollte weiterentwickelt werden hin zu allgemeinen Fürsprechern der Patienten und ihrer Familien, damit diese in den schwierigsten und verzweifelten Lebensabschnitten in allen administrativen Fragen beraten und unterstützt werden können.

Expertenempfehlung 16

➔ Das Fachwissen über und Verständnis für seltene Erkrankungen bei den Krankenkassen muss gestärkt werden. Insofern wird der entsprechende Maßnahmenvorschlag im Nationalen Aktionsplan für eine bessere Koordinierung der MDK-Gemeinschaft begrüßt. Allerdings sollte hier zudem eine nationale, übergreifende Abteilung mit speziellen Kompetenzen im Bereich der seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen angedacht werden, wodurch auch eine bessere Vergleichbarkeit und Einheitlichkeit in der Bewertung von Therapieanfragen erreicht würde: Diese sollte insbesondere über Anträge für Off-Label-Use nach Indikationen geordnet prüfen und entscheiden. Die bisherige Praxis der dezentralen Entscheidung durch den lokalen Sachbearbeiter der zuständigen Krankenkasse oder des lokalen MDK hat sich als häufig nicht sachgerecht erwiesen. Diese Aufgaben könnten vom Medizinischen Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (MDS) übernommen werden.

Expertenempfehlung 17

➔ Stärkung der Kompetenzbildung und finanziellen Mittel für Patientenselbsthilfegruppen, die bei der Betreuung von Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen. Dies umfasst auch, wie im Nationalen Aktionsplan anerkannt, ihren wichtigen Beitrag zur wissenschaftlichen und klinischen Forschung, die sie durch ihre aggregierten, patientennahen Erfahrungen sowie den Zugang zu Patientennetzwerken unterstützen.

Expertenempfehlung 18

➔ Patienten sollte die Teilnahme an lokalen, durch spezialisierte Behandlungszentren ausgerichteten Patienten-Angehörigen-Veranstaltungen erleichtert werden, da diese ihnen nicht nur sozial und psychisch bei der Bewältigung ihres Leidens helfen, sondern sie auch medizinisch im Management ihrer Erkrankung schulen. Derzeit können diese nur dank der Finanzierung vonseiten der Industrie durchgeführt werden – ein finanzielles Engagement der Krankenkassen scheint aber nicht nur angesichts des Patientennutzens angebracht, sondern könnte darüber hinaus die sehr aufwändige (Compliance-)Bürokratie obsolet machen.

Expertenempfehlung 19

➔ Eine bestimmte Summe der verfügbaren Forschungsgelder sollte ausschließlich der Unterstützung der Erforschung von seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen an spezialisierten Kompetenzzentren vorbehalten sein. So kann vermieden werden, dass Projekte zur Erforschung von seltenen Krankheiten mit Vorhaben zur Erforschung weit verbreiteter Krankheiten – bei denen die positiven Auswirkung auf Patienten, zumindest nummerisch, immer höher eingestuft wird – im Wettbewerb stehen.

Expertenempfehlung 20

➔ Die Gesundheitspolitik sollte weiterhin die besonderen Bedingungen und Herausforderungen bei der Erforschung und Entwicklung von Orphan und Ultra-Orphan Drugs berücksichtigen, damit der Zugang der Patienten zu diesen meist lebensrettenden Arzneimitteln sichergestellt bleibt. Dies betrifft sowohl die bestehenden regulatorischen Rahmenbedingungen als auch die zukünftige Gesetzgebung. Dabei sollten politische Initiativen einer genauen Prüfung unterzogen werden, ob sie die Bedürfnisse der Patienten mit seltenen und äußerst seltenen Erkrankungen ausreichend berücksichtigen und/oder möglicherweise über die Maßen die Erforschung und Entwicklung von Orphan und Ultra-Orphan Drugs erschweren. Im Besonderen betrifft dies die AMNOG-Nutzenbewertung hinsichtlich der IQWiG-Studienanforderungen und der Eignung von Vergleichstherapien sowie den weitgehend undifferenzierten Herstellerrabatt, der besonders gravierende Auswirkungen auf kleine Unternehmen haben kann, die sich auf die Forschung und Entwicklung von Orphan und Ultra-Orphan Drugs spezialisiert haben.

VI. Anhänge

1. Literatur und Quellen

Wesentliche Dokumente und Quellen:

- Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) (2011).
- Australian Therapeutic Goods Regulations (1990).
- Empfehlung des Rates – vom 8. Juni 2009 für eine Maßnahme im Bereich seltener Krankheiten (2009).
- Entscheidung des Bundesverfassungsgerichts vom 6. Dezember 2005 (Aktenzeichen 1 BvR 347/98) – das sog. „Nikolausurteil“ (2005).
- Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen – Gendiagnostikgesetz (2010).
- Health for Growth – Proposal for the 3rd multi-annual programme 2014-2020. Europäische Kommission (2011).
- Japanese Pharmaceutical Affairs Act & Drug Fund for Adverse Reaction Relief & Research Promotion Act (1993).
- Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit Seltenen Erkrankungen in Deutschland – Forschungsbericht im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie der Leibniz Universität Hannover (2009).
- Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen – Handlungsfelder, Empfehlungen und Maßnahmenvorschläge. Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Bildung und Forschung und Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (2013).
- Qualitätskriterien für Kompetenzzentren für seltene Krankheiten in den Mitgliedstaaten – EUCERD Empfehlungen (2011).
- Richtlinie 2011/24/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 9. März 2011 über die Ausübung der Patientenrechte in der grenzüberschreitenden Gesundheitsversorgung (2011).
- Richtlinie zur Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres. Gemeinsamer Bundesausschuss (2011).
- Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) (1989).
- Startschuss für das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE). Gemeinsame Pressemitteilung. Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Bildung und Forschung und Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (2010).
- Stellungnahme der Bundesärztekammer zum Konsultationspapier der Europäischen Kommission „Seltene Krankheiten – Eine Herausforderung für Europa“ (2008).
- US Orphan Drug Act (1983).
- Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (1999).
- Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (2014).
- Versorgungsstrukturgesetz (VStG) (2012).
- Zwangsrabatt darf nicht zu Lasten seltener Erkrankungen gehen. Pressemitteilung zur Erhöhung des Zwangrabattes. Wolfgang Zöller, ehemaligen Patientenbeauftragten der Bundesregierung (2010).

Auswahl relevanter Organisationen und Programme:

- Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE)
- Berliner Transitionsprogramm für den Übergang von chronisch kranken Jugendlichen in die Erwachsenenmedizin
- Bundesärztekammer (BÄK)
- Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)
- Bundesministerium für Gesundheit (BMG)
- Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)
- ERA-Net for Research Programmes on Rare Diseases

- European Medicines Agency (EMA)
- European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS)
- European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD)
- Forschungsrahmenprogramme (FRP) der Europäischen Kommission
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)
- Horizont 2020, EU-Forschungsrahmenprogramm von 2010
- Institut für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen (IMPP)
- International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC)
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
- Medizinischer Dienst der Krankenversicherung (MDK)
- Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (MDS)
- Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE)
- Nationales Institut für Gesundheit und Klinische Exzellenz (NICE)
- Orphanet
- Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV)
- U.S. Food and Drug Administration (FDA)
- Walisische Medizinische-Strategie-Arbeitsgruppe (AWMSG)
- Zentrales Informationsportal über seltene Erkrankungen (ZIPSE)

2. Call for Action to address rare and ultra-rare diseases needs

The European Union has successfully developed policies and legislation on rare diseases and orphan medicinal products since the Regulation 141/2000 on Orphan Medicinal Products. These initiatives have resulted in more favourable national policies for patients with rare diseases, whose treatment needs were previously neglected due in part to the low prevalence of their condition. Importantly, European action has helped encourage and facilitate fundamental- and clinical- research in this field, leading to the development of therapies treating these rare diseases. This success illustrates how EU legislation can have a direct positive impact on patients' lives.

EU policies have enabled a greater focus on and a better understanding of rare diseases, and experience has highlighted the need for a more specific approach to ultra-rare diseases – diseases with an even lower prevalence and often constituting greater challenges. In particular, the unique difficulties involved in performing clinical trials for ultra-rare conditions and ensuring patients' timely access to the therapies suggest that a more specific policy approach is required.

While the EU definition on rare diseases introduced by the Regulation 141/2000 is satisfactory and should not be changed, we believe that a definition for ultra-rare diseases is necessary to refine our approach to and address the needs of the rare diseases community. Some Member States have already begun to develop such definitions at national level. In order to avoid incoherent approaches and potential inequalities between Member States, an EU-wide definition is warranted in order to contribute to the overall successful EU rare diseases policies. Whilst many aspects of healthcare provision remain a national competence, a fragmented approach to ultra-rare diseases must be avoided as the EU has shown the benefits of a common approach in the rare disease field.

Ignoring patients' needs because of the low prevalence of their condition is fundamentally inconsistent with the spirit of all EU initiatives in the field of rare diseases. If patients are unable to access therapies, which are being developed specifically for their condition, efforts at EU and national level to develop supportive rare disease policies would be seriously undermined. Therefore, the following actions should be supported by the European Parliament, European Commission and European Council:

- Continue to initiate policies in the field of rare and ultra-rare diseases so as to adapt to this field's evolution since the adoption of the Regulation 141/2000 on orphan medicinal products. These should notably harmonise the definition of ultra-rare diseases and ultra-orphan medicinal products as to avoid a fragmented approach across the EU, and put in place appropriate supportive measures for ultra-rare conditions thereby ensuring patients' access to the therapies they need in a timely manner.

- The lower the prevalence, the more difficult it is to open and successfully conduct a clinical trial. The upcoming revision of the clinical trials directive 2001/20/EC should therefore put in place a system addressing the unique challenges and issues posed by studying rare and ultra-rare diseases. An appropriate regulatory framework should adapt timelines and requirements for opening clinical trials as to factor in the life-saving potential of the therapy being investigated.
- EU Member States must ensure that EU policies in the field of rare and ultra-rare diseases actually translate into patients' access to diagnosis, care and treatment by developing and implementing forward-looking national plans on rare diseases, as recommended by the Council of the European Union's recommendations on an action in the field of rare diseases.

Signatories:

Dr. Thomas Ulmer
Member of the European Parliament (EPP, Germany)

Mrs. Françoise Grossetête
Member of the European Parliament (EPP, France)

Dr. Cristian-Silviu Buşoi
Member of the European Parliament (EPP, Romania)

Mrs. Marina Yannakoudakis
Member of the European Parliament (ECR, UK)

Dr. Claudiu Ciprian Tănăsescu
Member of the European Parliament (S&D, Romania)

Dr. Philippe Juvin
Member of the European Parliament (EPP, France)

Mr. Christopher Fjellner
Member of the European Parliament (EPP, Sweden)

Mrs. Amalia Sartori
Member of the European Parliament (EPP, Italy)

Mrs. Pilar Ayuso
Member of the European Parliament (EPP, Spain)

Mr. Seán Kelly
Member of the European Parliament (EPP, Ireland)

Mr. Thomas Mann
Member of the European Parliament (EPP, Germany)

Dr. Anja Weisgerber
Member of the European Parliament (EPP, Germany)

Dr. Anna Záborská
Member of the European Parliament (EPP, Slovakia)

Titelbild – www.istockphoto.com: © tBoyan

Herausgeber
Rohde Public Policy Deutschland
Schumannstraße 14b
10117 Berlin