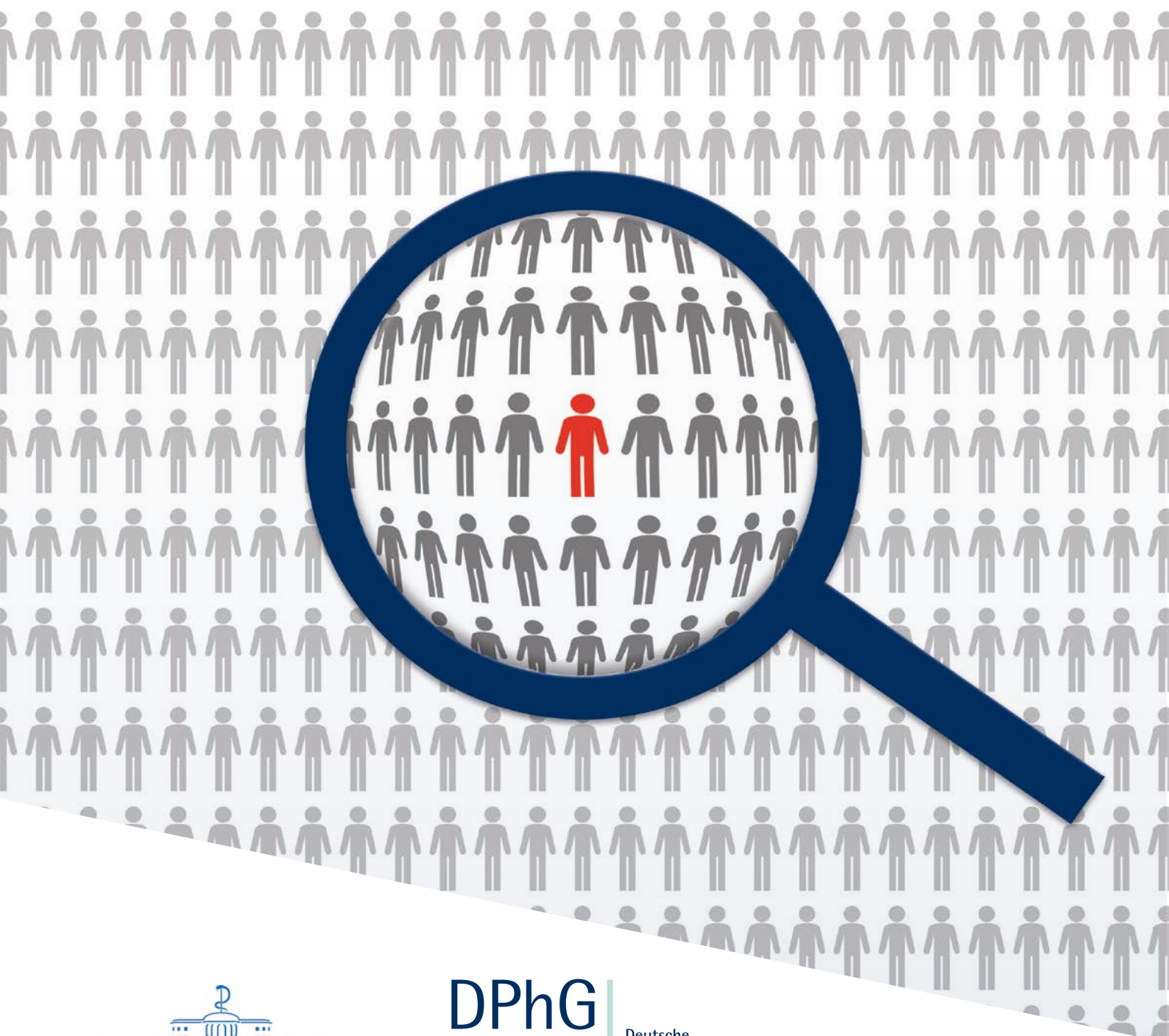


ABSCHLUSSSTATEMENT

SELTENE ERKRANKUNGEN – IM SPANNUNGSFELD ZWISCHEN RAHMENBEDINGUNGEN UND THERAPEUTISCHEN HERAUSFORDERUNGEN



Gemeinsam die Erfolge bei der Therapie Seltener Erkrankungen fortsetzen

ABSCHLUSSTATEMENT BASIEREND AUF DEM EXPERTENTREFFEN AM 28. 09. 2021 IN FRANKFURT AM MAIN

Eine Seltene Erkrankung liegt nach Definition der EU dann vor, wenn nicht mehr als ein halbes Promille der Bevölkerung daran leidet. Wenngleich rund 80 Prozent dieser Krankheiten genetisch bedingt sind, wird bei vielen Patienten erst im Erwachsenenalter die richtige Diagnose gestellt, nach einer langen Krankheitsgeschichte bei verschiedensten Ärzten mit unterschiedlichen Diagnosen. Seltene Erkrankungen, von denen es ca. 6.000-8.000 verschiedene gibt, sind häufig unheilbar und bringen lebenslange Beeinträchtigungen mit sich. Für mehr als 95 Prozent von ihnen gibt es noch keine medikamentöse Therapieoption.

Dass heute aber immerhin fünf Prozent aller Seltenen Erkrankungen medikamentös behandelt werden können, ist auch der EU-Verordnung Nr. 141 aus dem Jahr 2000 über Arzneimittel für Seltene Leiden zu verdanken. In den USA war eine entsprechende Verordnung, der *Orphan Drug Act*, bereits 1983 in Kraft getreten. Beide Verordnungen haben zum Ziel, durch wirtschaftliche Anreize und regulatorische Erleichterungen die Attraktivität der überdurchschnittlich anspruchsvollen Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln gegen Seltene Erkrankungen für die pharmazeutische Industrie zu steigern. Aus diesem Grund räumt die EU-Verordnung jedem Unternehmen, das ein *Orphan Drug (OD)* in der EU zur Zulassung bringt, ein Marktexklusivitätsrecht von bis zu zehn Jahren nach Zulassung des Arzneimittels ein. In dieser Zeit wird keinem anderen Unternehmen eine Zulassung für ein ähnliches Arzneimittel auf demselben therapeutischen Anwendungsgebiet erteilt – es sei denn, dieses wäre besser wirksam oder verträglich oder würde helfen, einen Versorgungsengpass zu überwinden. Der Erfolg der EU-Verordnung 141/2000 ist bemerkenswert: Während vor ihrem Erlass in Europa nur fünf OD-ähnliche Medikamente zur Verfügung standen, wurden seither über 190 ODs zugelassen.

Jedoch ist die Marktverfügbarkeit von ODs in den einzelnen EU-Mitgliedsstaaten extrem unterschiedlich. Von den 47 ODs, die zwischen 2016 und 2019 in Europa zugelassen wurden, waren im Durchschnitt aller Mitgliedsstaaten nur 19 Medikamente verfügbar, also lediglich 41 Prozent. Deutschland rangiert mit 96 Prozent an der Spitze, Polen und die baltischen Staaten mit Werten zwischen 13 und 2 Prozent am Ende dieser Spanne. Die Gründe dafür sind vielschichtig. Sie haben mit Unterschieden in den regulatorischen Anforderungen und Gesundheitsausgaben, den lokalen Ressourcen der Pharmaunternehmen und den Geschwindigkeiten der Preis- und Erstattungsverhandlungen zu tun. Die Aufnahme eines Medikaments in die Erstattungsliste entscheidet in der Regel über dessen Verfügbarkeit.

In ihrer Arzneimittelstrategie für Europa kündigte die Europäische Kommission an, neben der Verordnung

Nr. 141/2000 über Arzneimittel für Seltene Erkrankungen auch die Kinderarzneimittelverordnung Nr. 1901/2006 auf den Prüfstand zu stellen, um die Verfügbarkeit, Zugänglichkeit und Erschwinglichkeit von ODs zu gewährleisten.

Vor diesem Hintergrund veranstaltete das House of Pharma & Healthcare zusammen mit der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft ein Expertentreffen, bei dem der Status quo der Versorgung von Patienten mit Seltenen Erkrankungen analysiert und Vorschläge zu deren Verbesserung – sowohl europäisch als auch national – diskutiert wurden. Nach einhelliger Auffassung der teilnehmenden Experten sollte es mit Blick auf Seltene Erkrankungen bei der Gestaltung der europäischen Arzneimittelstrategie vor allem darauf ankommen,

- zuverlässige Diagnosen schneller zu stellen
- Anreize für die Forschung zu schaffen und neue Arzneimittel effektiver zu entwickeln
- Therapie und Versorgung besser zu koordinieren
- Kommunikation und Erwartungsmanagement gemeinsam zu forcieren
- den guten Zugang zu ODs in Deutschland zu bewahren und den Zugang in anderen EU-Ländern zu verbessern.

Schnellere Diagnostik

Noch zu oft dauert es viele leidvolle Jahre, bevor Patienten mit einer Seltenen Erkrankung eine richtige Diagnose erfahren. Die Fortschritte der Labormedizin, vor allem bei der Sequenzierung ganzer Genome, sowie die Verfeinerung der Bildgebung und der Bioinformatik können die Diagnose Seltener Erkrankungen enorm erleichtern. Hinzu kommen die Chancen der fortschreitenden Digitalisierung und der intelligenten Vernetzung von Krankenakten. Allerdings erschweren die Arbeitsverdichtung im medizinischen Alltag und die an diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG) ausgerichteten Krankenhäuser die Diagnose einer Seltenen Erkrankung. Das zeigt sich besonders in der Kinderheilkunde, die im deutschen Krankenhaussystem oft nur als Appendix eines auf Erwachsene ausgerichteten Klinikwesens betrachtet wird. Dabei manifestieren sich Seltene Erkrankungen meist im Kindes- und Jugendalter.

- Für eine Hochleistungspädiatrie, die Seltene Erkrankungen schnell erkennen und behandeln kann, müsste das DRG-System grundlegend reformiert werden. Der Faktor Zeit muss besser honoriert werden.
- Im Medizin- und Pharmaziestudium sollte mehr Wissen über Seltene Erkrankungen vermittelt werden.
- Das Neugeborenencreening für Seltene Erkrankungen sollte ausgeweitet werden, sobald ein sicheres Nachweisverfahren zur Verfügung steht. Ein positives

Beispiel hierfür ist die jüngst eingeführte Früherkennungsuntersuchung auf q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA).

- Patientendaten sollten krankheitsspezifisch in gut funktionierenden und zugänglichen Registern erfasst werden.
- Biomaterialdatenbanken im Hinblick auf Seltene Erkrankungen sollten stärker ausgebaut werden.

Effektivere Arzneimittelentwicklung

Aufgrund der geringen Patientenzahl ist die Entwicklung von ODs eine wissenschaftliche und wirtschaftliche Herausforderung. Das gilt angesichts spärlicher Fachliteratur und weniger Blut- und Gewebeproben schon für die präklinische Hypothesenbildung und Identifikation molekularer Angriffspunkte. Mehr noch gilt es für die Konzeption und Organisation randomisierter, kontrollierter klinischer Studien. Deren Design zu entwerfen, Indikatoren für den Therapieerfolg festzulegen und Patienten zu rekrutieren, ist aufwendig und teuer. Um neue Wirkstoffe gegen Seltene Erkrankungen zu entdecken und zu entwickeln, kann der Schulterschluss zwischen privaten und öffentlichen Geldgebern in Open Science-Modellen auf globaler Ebene eine Option darstellen. Ein Beispiel dafür ist das 2004 gegründete *Structural Genomics Consortium (SGC)* und der assoziierte *Agora Open Science Trust*. In diesem Modell wird Innovation durch den *Orphan Drug-Status* und Marktexklusivitätsrechte, jedoch nicht durch Patente geschützt. Das Wegfallen der Geheimhaltungsaufgaben erlaubt ein offenes und kollaboratives Modell mit akademischen Partnern und der pharmazeutischen Industrie.

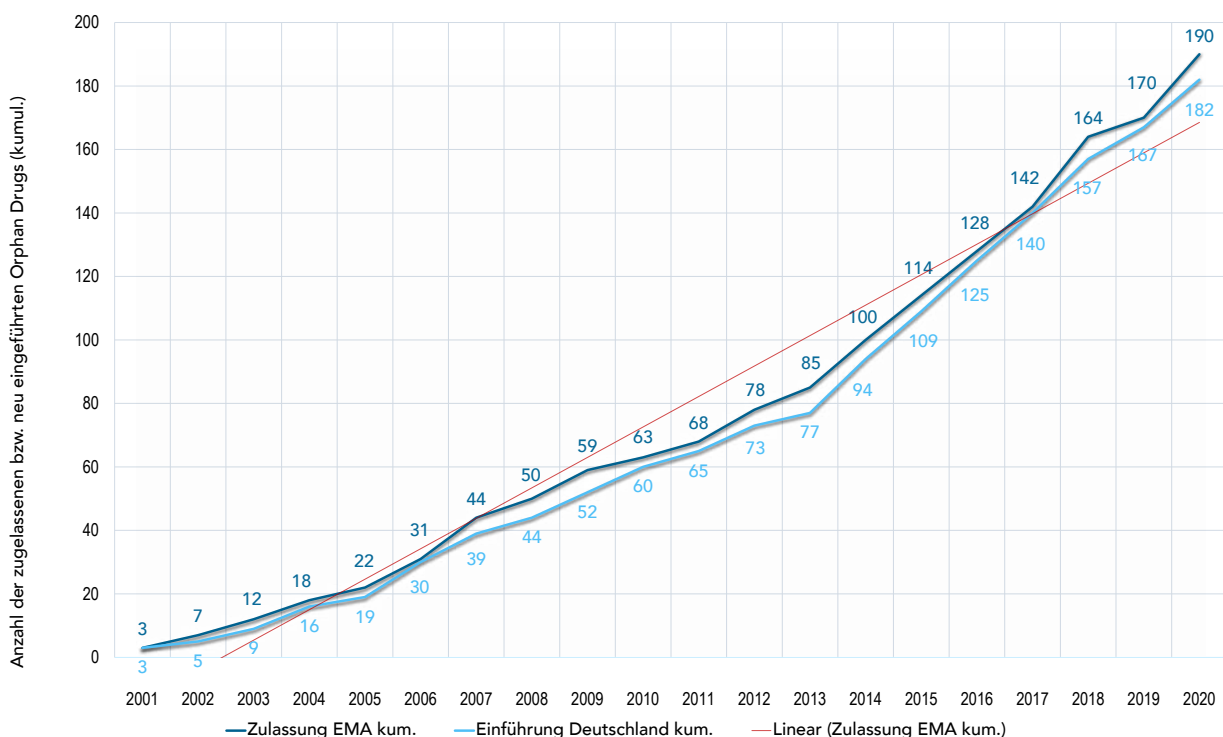
- Bestehende Incentives und die dadurch erreichte Forschungsaktivität müssen erhalten werden. Das Absenken der Prävalenzgrenze oder ein kumulatives Prävalenzkriterium würde die Anreize zur Innovation stark mindern.

- Unternehmen tragen im Gegenzug die soziale Verantwortung, die von ihnen erfolgreich entwickelten ODs unter Berücksichtigung der regionalen Zugangsbedingungen auf den Markt zu bringen.
- Eine offene, präkompetitive Kooperation in öffentlich-privaten Partnerschaften kann die Entwicklung erschwinglicher ODs erheblich beschleunigen.
- Es sollten innovative Finanzierungssysteme für Ultra Orphans entwickelt werden, die es den Kostenträgern ermöglichen, die hohen Einmal- oder Dauerkosten zu tragen.
- Der Zugang zu Versorgungsdaten des geplanten Forschungsdatenzentrums sollte auch der Privatwirtschaft ermöglicht werden.

Koordiniertere Therapie und Versorgung

Die verzögerte Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) in das DRG-System erschwert die Therapie Seltener Erkrankungen in der Klinik. Dieses Problem der NUB-Lücke wird vom Gesetzgeber bereits adressiert. In Deutschland ist der Zugang zu ODs im Gegensatz zu vielen anderen europäischen Staaten grundsätzlich gewährleistet. Die 34 Zentren für Seltene Erkrankungen sind jedoch überlastet. Sehr vielen Patientenanfragen steht eine mangelnde finanzielle Unterstützung durch die Kostenträger gegenüber. Zu schnell und offensichtlich ohne vertiefende Prüfung lehnt der Medizinische Dienst der Krankenkassen Anträge zum *Off-Label Use* bewährter Medikamente ab. Ein *Repurposing* solcher Medikamente ist auf Grund regulatorischer Rahmenbedingungen aufwendig und wirtschaftlich kaum umsetzbar.

- Zugangshindernisse zu ODs in der EU sollten auf Länderebene von allen Stakeholdern gemeinsam analysiert werden, um dann gemeinsam Lösungen zu finden.



- Das klinische Netzwerk der Zentren für Seltene Erkrankungen in Deutschland sollte stärker unterstützt und um Knotenpunkte im ambulanten Bereich ergänzt werden.
- *Off-Label Use* (sofern es kein zugelassenes Arzneimittel gibt) und *Repurposing* zugelassener Medikamente sollten erleichtert werden.

Kommunikation und Erwartungsmanagement

Die mediale Berichterstattung über Seltene Erkrankungen und die Information über Durchbrüche bei deren Behandlung ist nicht immer sachlich. Sie weckt vielmehr oft übertriebene Erwartungen. Um diese Situation nachhaltig zu verbessern, sollten die forschenden pharmazeutischen Unternehmen einen kontinuierlichen Dialog mit den medizinischen Fachgesellschaften und den relevanten Patientenorganisationen führen. So können sie eine gemeinsame Sprache für eine sachgerechte Kommunikation mit der Öffentlichkeit finden. Ein Teilaspekt dieser Kommunikation sollte die rapiden differentialdiagnostischen Fortschritte der Krebsmedizin betreffen. Dort ermöglichen die Methoden der Molekularbiologie durch das Aufspüren individueller Genmuster inzwischen eine so feinkörnige Diagnostik, dass sich einst einheitlich benannte Tumore, wie etwa das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom, als eine Vielzahl individuell verschiedener Tumorentitäten darstellen.

Zweifelloos wurde im Umgang mit Seltenen Erkrankungen, stimmten die Experten abschließend überein, in den vergangenen 20 Jahren viel erreicht. Um diesen Innovationserfolg fortzuschreiben, bedarf es transparenter und langfristig vorhersehbarer Rahmenbedingungen für Forschung, Entwicklung, Marktverfügbarkeit und Versorgung in ganz Europa.

Die nachfolgend genannten Teilnehmer der Expertenrunde haben zur Ausarbeitung des Statements beigetragen und unterstützen die darin formulierten Empfehlungen:

Prof. Dr. Beatrice Bachmeier, Frankfurt a. M.
 Prof. Dr. Henning Blume, Frankfurt a. M.
 Prof. Dr. Theodor Dingermann, Frankfurt a. M.
 Gregor Disson, Frankfurt a. M.
 Prof. Dr. Robert Fürst, Frankfurt a. M.
 Prof. Dr. Bertram Häussler, Berlin
 Anke Heuser, Langen (Hessen)
 Prof. Dr. Dr. Christoph Klein, München
 Prof. Dr. Stefan Knapp, Frankfurt a. M.
 Peter Kuiper, Neu-Isenburg
 Dr. Hubertus Cranz, Bonn
 Prof. Dr. Jochen Maas, Frankfurt a. M.
 Dr. Otto Quintus Russe, Frankfurt a. M.
 Prof. Dr. Manfred Schubert-Zsilavec, Frankfurt a. M.
 Joachim Sproß, Freiburg
 Katja Standke, Berlin
 Dr. Sabine Sydow, Berlin
 Dr. Magnus Walter, Ludwigshafen
 Dr. Mario Wurglics, Frankfurt a. M.

Eine Vertreterin des Bundesministeriums für Gesundheit nahm als unabhängige Beobachterin am Expertentreffen teil. Dr. Martina Schübler-Lenz, Paul-Ehrlich-Institut, hat zu regulatorisch-wissenschaftlichen Fragen beraten.

IMPRESSUM

Herausgeber:
House of Pharma & Healthcare
Theodor-W.-Adorno-Platz 1
60323 Frankfurt am Main
info@houseofpharma.de
www.houseofpharma.de

Deutsche Pharmazeutische
Gesellschaft e.V.
Varrentrappstr. 40-42
60486 Frankfurt am Main
info@dphg.de
www.dphg.de

„Investitionen in Ihre Zukunft“



Investitionen des House of Pharma & Healthcare
wurden von der Europäischen Union aus
dem Europäischen Fonds für regionale Entwicklung
und vom Land Hessen kofinanziert.