

ASPEKTE DER VERSORGUNG VON MENSCHEN MIT SELTENEN ERKRANKUNGEN

Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft Therapie Seltene Erkrankungen

I. Seltene Erkrankungen - Eine gemeinsame Herausforderung

Die Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen stellt Gesundheitssysteme weltweit vor große Herausforderungen. Der Grund dafür sind die Besonderheiten seltener Erkrankungen, da Gesundheitssysteme grundsätzlich eher auf weit verbreitete Krankheiten ausgerichtet sind.

Seltene Erkrankungen haben 2 Hauptmerkmale:

1) Das jeweils sehr geringe Auftreten:

- Gemäß der europäischen Definition aus der EU-Verordnung 141/2000 betrifft eine seltene Erkrankung maximal 5 von 10.000 Personen in der EU.
- Tatsächlich ist die Prävalenz jedoch häufig noch geringer; in Deutschland tritt bei der Hälfte der bekannten seltenen Erkrankungen nicht einmal ein Fall bei 10.000 Personen auf.
- Zusammengefasst sind seltene Erkrankungen jedoch häufig; In Deutschland gibt es insgesamt mehr als 4 Millionen Menschen mit einer seltenen Erkrankung.
- Die Zahl der bekannten seltenen Erkrankungen wird auf bis zu 8.000 geschätzt!

2) Den schweren Krankheitsverlauf:

- Seltene Erkrankungen sind lebensbedrohlich oder führen zu chronischer Invalidität (EU-Verordnung 141/2000); 30% der Patienten mit seltenen Erkrankungen versterben bislang vor dem 5. Lebensjahr¹.
- Die Lebensqualität der Betroffenen ist häufig schwer eingeschränkt, was auch für die Angehörigen eine Belastung in vielerlei Hinsicht darstellt.

Für Menschen mit seltenen Erkrankungen ergibt sich eine Reihe spezifischer Herausforderungen:

- Über 80% der seltenen Erkrankungen sind genetisch bedingt und erste Symptome äußern sich häufig bereits im Kindesalter –75% der seltenen Erkrankungen betreffen Kinder¹.
- Der Weg, bis eine korrekte Diagnose gestellt wird, ist oft lang und kompliziert – in Deutschland dauert es im Durchschnitt ca. 7 Jahre¹.
- Die meisten seltenen Erkrankungen sind noch ohne kausale Therapien, die an der Ursache der Krankheit ansetzen, um den Krankheitsverlauf aufzuhalten oder zu verlangsamen. Nur etwa 200 der bis zu 8.000 seltenen Erkrankungen sind bislang therapierbar¹.
- Für eine adäquate Versorgung sind in der Regel Spezialkenntnisse und interdisziplinäre Expertise notwendig, die über die medizinische Grundversorgung hinausgehen.

Deshalb müssen für das Gesundheitssystem Lösungsansätze gefunden werden, welche die Besonderheiten seltener Erkrankungen berücksichtigen.

Dafür braucht es vor allem auch politischen Handlungswillen, der Anstoß für die Verbesserung der Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen war und ist. Beispiele hierfür sind:

- Der Nationale Aktionsplan für Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland.
- Die Verordnung 141/2000 der Europäischen Union über Arzneimittel für seltene Leiden (sog. Orphan Drugs) und ihre Berücksichtigung im AMNOG.

Die Umsetzung des politischen und gesellschaftlichen Ziels, Patienten unabhängig von der Häufigkeit der Krankheit, die bestmögliche Versorgung zur Verfügung zu stellen, bedarf weiterhin des Engagements aller beteiligten Akteure.

II. Notwendigkeit des Bestands der Orphan Drug-Regelungen im SGB V

Die geschaffenen Orphan Drug-Regelungen sind eine Erfolgsgeschichte im Sinne der Patienten

Viele Orphan Drugs stellen die erste und einzige kausale Behandlungsmöglichkeit für eine seltene Erkrankung dar. Häufig bewahren sie die Betroffenen – z.T. bereits im Kindesalter – vor schweren körperlichen Schäden und Behinderungen, retten oder verlängern Leben und verbessern die Lebensqualität.

Damit Patienten mit seltenen Erkrankungen eine wachsende Zahl an Therapien zur Verfügung steht, war und ist das mit der EU-Verordnung 141/2000 eingeführte institutionelle Anreizsystem sowie dessen Anerkennung im SGB V notwendig.

Ohne diese Rahmenbedingungen wären viele der aktuell 144 in Deutschland auf dem Markt befindlichen Orphan Drugs nicht entwickelt worden (Stand Januar 2018)^{vi}; 43 dieser Medikamente gegen seltene Krankheiten besitzen den Orphan-Status formal nicht mehr, weil er ordnungsgemäß nach zehn Jahren abgelaufen ist oder von der Firma zurückgegeben wurde.

Die gängige Kritik an den Orphan Drug-Regelungen ist unbegründet

Es gibt für Orphan Drugs per se keine vereinfachten Zulassungsbedingungen. In den Zulassungsverfahren gelten für Orphan Drugs vielmehr die gleichen Anforderungen an Sicherheit und Wirksamkeit wie für jedes andere Arzneimittel, auch bei beschleunigten Zulassungsverfahren.

Bei der Vergabe einer Orphan Drug-Designation prüft die EMA bereits den Zusatznutzen des Präparates, da es sich entweder um die einzige verfügbare Therapie handelt, oder bei einer bestehenden Alternative ein erheblicher Nutzen für die Betroffenen nachgewiesen werden muss. Diese Kriterien werden erneut durch die EMA bei der Zulassung sowie 5 Jahre nach Markteintritt geprüft. Auch der G-BA ist rechtlich an diese Bewertung gebunden^{vii}.

Deshalb erkennt der deutsche Gesetzgeber den belegten Zusatznutzen im SGB V an; es handelt sich also nicht um ein Privileg, wie G-BA und GKV-SV häufig behaupten. Durch die gesetzliche Anerkennung des europäisch geprüften Zusatznutzens wird zudem die notwendige Förderung von Orphan Drugs auf nationaler Ebene fortgesetzt und eine Doppelregulierung zum Nachteil von Orphan Drugs vermieden. Der G-BA bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens.

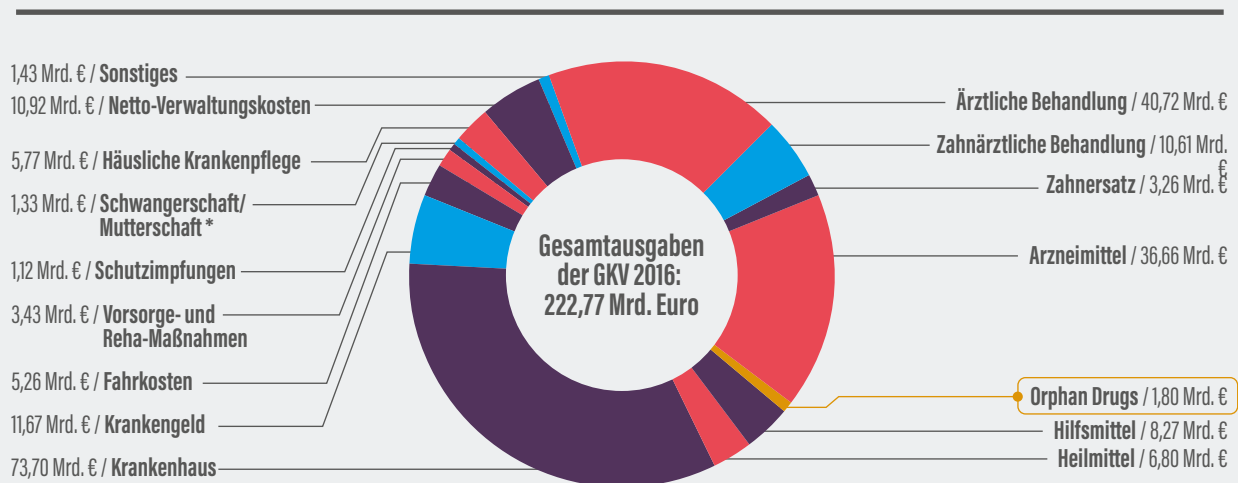
Wie bei jedem AMNOG-pflichtigen Präparat ist der Preis von Orphan Drugs in Deutschland das Ergebnis einer Preisverhandlung zwischen dem GKV-SV und dem Hersteller. Es gibt keine geänderten Rahmenbedingungen für Orphan Drugs.

Die nachhaltige Finanzierung des deutschen Gesundheitswesens wird durch die GKV-Ausgaben für Orphan Drugs nicht gefährdet

Diese beliefen sich 2016 auf 1,8 Milliarden Euro^{viii}, was:

- ca. 4,68% der GKV-Arzneimittelausgaben, 0,81% der gesamten GKV-Ausgaben^{ix} und 0,06% des Bruttoinlandsproduktes (BIP) entspricht.
- Expertenschätzungen gehen davon aus, dass die Ausgaben für Orphan Drugs maximal 6% der GKV-Arzneimittelausgaben erreichen werden und sich dann ein Plateau einstellt^x.
- Zusätzlich wird bei einem Orphan Drug bei dem der GKV Kosten von über 50 Millionen Euro pro Jahr anfallen, eine erneute und vollständige Nutzenbewertung durchgeführtⁱ. Das war bislang bei 14 (7 davon mit aktivem Orphan Drug-Status) der 144 auf dem deutschen Markt befindlichen Orphan Drugs der Fall (Stand Januar 2018). Ein Großteil der Orphan Drugs sind Nischenpräparate; 70% erzielten Jahresumsätze unter 10 Millionen Euro^{xii}.

Ausgaben für einzelne Leistungsbereiche der GKV 2016 in Mrd. Euro



* ohne stationäre Entbindung

Quelle: Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Stand 2017.

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Finanzergebnisse/KJ1_2016.pdf



Hinzuzufügen ist, dass die Kosten für Orphan Drugs (noch) steigen, da es sich um einen relativ jungen Markt mit hohem Bedarf für neue Therapien handelt. In anderen Therapiebereichen sind dagegen sinkende Kosten zu beobachten, bspw. bereits aufgrund von Patentabläufen – Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Bluthochdruck. Dadurch ergibt sich ein insgesamt unauffälliger Verlauf der GKV-Arzneimittelausgaben. Deren Anstieg seit Einführung des AMNOG bis 2017 ist schwächer als der, der GKV-Gesamtausgaben (20,3% gegenüber 25,4%). Dasselbe gilt für den Zeitraum 2006 bis 2016 (51,6% gegenüber 57,8%)¹¹.

Die ATSE fordert deshalb:

1. die Orphan Drug-Regelungen im SGB V in ihrer bestehenden Form zu erhalten, da sich diese bewährt haben. Außerdem besteht nach wie vor ein sehr hoher Bedarf an neuen Therapien für seltene Erkrankungen.
2. die belegte Sicherheit und Wirksamkeit zugelassener Orphan Drugs sowie den bei der EMA nachgewiesenen Zusatznutzen in der politischen Diskussion um Orphan Drugs stärker zu berücksichtigen. Die Nutzenbewertung hat regulatorisch keinen Effekt auf die Sicherheitsbewertung eines Präparates, die ja bereits im Rahmen der Zulassung geprüft wird.
3. den Forderungen des G-BA nach strengeren Bewertungsstufen für Orphan Drugs eine Absage zu erteilen. Den Schwierigkeiten bei Orphan Drugs, die Evidenzanforderungen von IQWiG und G-BA zu erfüllen liegt nicht mangelnde Bereitschaft der Industrie, sondern vielmehr Grenzen der Machbarkeit bei der Erzeugung entsprechender Daten zugrunde – (sehr) niedrige Patientenzahlen, fehlende Alternativtherapien, schwere und meist schnell voranschreitende Krankheiten, ethische Einschränkungen.

¹¹ Der nachgewiesene Zusatznutzen von Orphan Drugs ist unabhängig vom wirtschaftlichen Erfolg und die „GKV-Umsatzgrenze“ deshalb sachlich nicht begründet. Diese ist als „politischer Kompromiss“ einzuordnen.

III. Verbesserung der frühzeitigen Diagnose von seltenen Erkrankungen anhand des Neugeborenen-Screenings

Das Neugeborenen-Screening ist von immensem Nutzen für Patienten mit seltenen Erkrankungen

Es ist der effektivste Weg, um lange Wartezeiten bis zu einer korrekten Diagnose und einer passenden Behandlung bei seltenen Erkrankungen zu vermeiden.

- Dadurch besteht die Möglichkeit den Krankheitsverlauf zu stoppen oder zumindest zu verbessern und damit frühzeitiges Versterben zu verhindern, irreparable Schäden abzuwenden und eine Teilhabe am sozialen Leben zu ermöglichen.
- Patienten und Angehörige erhalten Klarheit, mit welcher Erkrankung sie es zu tun haben und welche Behandlungsmöglichkeiten es gibt.
- Die Anwendung unnötiger, für Patienten und Angehörige belastender sowie für unser Gesundheitssystem kostspieliger und unnötiger Diagnostik und Therapien bleibt aus.
- Die notwendige weitere Erforschung einer seltenen Erkrankung beziehungsweise des Krankheitsverlaufes wird erleichtert.

Die Kriterien für die Aufnahme neuer Zielerkrankungen in das Neugeborenen-Screening sind im SGB V klar geregelt

Der G-BA regelt die Durchführung des Neugeborenen-Screenings (Richtlinie zur Früherkennung von Krankheiten bei Kindern – Kinder-Richtlinie) und entscheidet über die Aufnahme neuer Zielerkrankungen.

Das Neugeborenen-Screening in Deutschland umfasst momentan 15 Krankheiten von denen alle selten sind (Stand Januar 2018).

Die Rahmenbedingungen für die Erweiterung des Neugeborenen-Screening in den §§ 25 und 26 SGB V besagen, dass eine Krankheit wirksam behandelbar und zweifelsfrei diagnostizierbar sein muss.

Längst werden jedoch nicht alle seltenen Erkrankungen, die diese Kriterien erfüllen im G-BA beraten

Das Aufnahmeverfahren des G-BA ist langwierig, intransparent und schwer zugänglich.

Der Vergleich der Verfahrensdauer mit der frühen Nutzenbewertung legt den Verdacht nahe, dass Kostenfragen teilweise über den möglichen Nutzen einer Screening-Methode gestellt werden: Die Bewertung des Zusatznutzens eines Arzneimittels ist in 6 Monaten abgeschlossen, die Nutzenbewertung des Screenings auf Mukoviszidose dauerte 7 Jahre.

Erfahrungswerte und Evidenz aus dem europäischen Ausland – die vorhanden sind – finden zu wenig Anerkennung in den Beratungen. Zum Vergleich: In Österreich wird beispielsweise bereits auf 27 Zielerkrankungen getestet, in Holland auf 30 und in den USA auf 55 in Deutschland dagegen – wie schon erwähnt – nur gegen 15.

Die Evidenz für den Nutzen von Screening-Programmen für seltene Erkrankungen entspricht häufig nicht – und kann auch nicht – den auf weit verbreitete Erkrankungen ausgelegten Bewertungsmaßstäben des G-BA bzw. IQWiG.

Beispielsweise sind die Patientenkollektive sehr klein und die Prävalenz der Zielerkrankung ist häufig nicht bekannt.

Um die durch ein erweitertes Neugeborenen-Screening möglichen Potentiale zur frühzeitigen Diagnose seltener Erkrankungen besser zu nutzen, fordert die ATSE:

1. eine gesetzliche Regelung für einen formalen und transparenten Prozess mit Fristen für die Beratung zur Aufnahme neuer Zielerkrankungen in das Neugeborenen-Screening – vergleichbar mit der frühen Nutzenbewertung (§35a SGB V). Die Grundlage dafür bilden könnte ein Austausch auf Initiative des BMG unter Einbeziehung des G-BA sowie der entsprechenden Fachgesellschaften (bspw. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V., Screening-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.).
2. dass der G-BA die Aufnahme aller seltenen Erkrankungen prüft, welche die gesetzlichen Kriterien erfüllen. Diese wären von den relevanten Fachgesellschaften zu benennen.
3. die Schaffung der notwendigen Bewertungsstrukturen / -ressourcen – bspw. in Form eines eigenen Gremiums beim G-BA, um eine größere Zahl in Frage kommender Screening-Methoden gleichzeitig zu prüfen.
4. eine frühzeitige Beratung und mehr Flexibilität seitens des G-BA hinsichtlich der geforderten Evidenz; speziell die Berücksichtigung der Besonderheiten seltener Erkrankungen.
5. die Förderung von Pilotprojekten in deren Rahmen auf ausgewählte seltene Erkrankungen gescreent wird. Dadurch kann Evidenz gewonnen werden, welche dem G-BA als Grundlage dient, um den Nutzen zu bewerten.

IV. Keine Verordnungssteuerung durch das Arzteinformationssystem (AIS)

Die ärztliche Therapiefreiheit muss geschützt werden und die Komplexität von Verordnungsentscheidungen Berücksichtigung finden

Wie der BPI begrüßt die ATSE das Vorhaben, Ärzte noch besser als bisher über den Nutzen und therapeutischen Stellenwert von Arzneimitteln zu informieren. Die aufbereitete Darstellung der Nutzenbewertungsbeschlüsse des G-BA soll Ärzte in ihrer Arzneimittelauswahl unterstützen, nicht jedoch deren Basis oder gar Vorgabe sein. Eine Vermischung von Arzneimittelinformation und Verordnungssteuerung ist zu vermeiden.

Der Vorschlag des GKV-SV, die Vermittlung von Verordnungsvorgaben über ein Ampelsystem im AIS, ist eine unrealistische und verkürzte Darstellung der komplexen Zusammenhänge hinter ärztlichen Verordnungsentscheidungen. Zudem wird der Zweck der G-BA-Bewertung überdehnt.

Die frühe Nutzenbewertung ist ein Instrument zur Preisfindung und methodisch sowie juristisch nicht für die Verordnungssteuerung geeignet

Wie durch den Gesetzgeber im Entwurf des AMNOG begründet, soll von der frühen Nutzenbewertung, im Gegensatz zu den medizinischen Leitlinien keine verordnungslenkende Wirkung ausgehen. Die folgende Übersicht verdeutlicht dies:

Frühe Nutzenbewertung	Medizinische Leitlinien
Ziel: Grundlage für die Findung eines wirtschaftlichen Preises für die Erstattung durch die GKV (§130b SGB V)	Ziel: Unterstützung der Entscheidung über die angemessene medizinische Behandlung
Perspektive: <ul style="list-style-type: none"> • Generell abstrakt • Bewertung anhand von künstlichen Subgruppen gegenüber einer gewählten Vergleichstherapie • Absoluter Evidenzanspruch („nur beste Evidenz“) 	Perspektive: <ul style="list-style-type: none"> • Unterstützung individueller Therapieentscheidungen • Ausrichtung an der Versorgungsrealität; Berücksichtigung breites Spektrum therapeutischer Alternativen • Relativer Evidenzanspruch („bestverfügbare Evidenz“)
Bewertung des Wissensstandes zu einem Zeitpunkt - statisch	Kontinuierliche Aufnahme neuer Erkenntnisse - dynamisch

Zudem kann eine Bewertung auf der Kollektivebene – wie die frühe Nutzenbewertung – es nicht leisten, die durch den Arzt zu beurteilenden patientenindividuellen Faktoren zu berücksichtigen. Sie ist deshalb weder als Therapieempfehlung, noch als Instrument zur Verordnungssteuerung geeignet.

 **Damit der Arzt durch das AIS gut und umfassend informiert und nicht in seiner Therapiefreiheit eingeschränkt oder kontrolliert wird, fordert die ATSE:**

1. Zur Vermeidung der Fehldeutung von G-BA-Nutzenbewertungsbeschlüssen soll in deren Abbildung im AIS:
 - a. bei Orphan Drugs ein Hinweis enthalten sein auf die europäische Definition von Orphan Drugs aus der EU-Verordnung 141/2000 sowie darauf, dass Orphan Drugs ihren Zusatznutzen bereits bei der EMA belegt haben und dieser im SGB V anerkannt wird.
 - b. die konkrete Bedeutung der Bewertungskriterien erläutert werden. Häufig falsch verstanden werden die Bewertungsergebnisse
 - „Zusatznutzen nicht belegt“ (Das Vorliegen oder Nichtvorliegen eines Zusatznutzens nicht endgültig geklärt. Der medizinische Nutzen ist gegeben und überwiegt das Risiko. Das Präparat ist damit mindestens eine Therapiealternative in der Versorgung. Es könnte ggf. auch – zumindest für manche Patienten – das Mittel der Wahl sein.)
 - und „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“ (Zusatznutzen gegeben, aber Ausmaß (noch) nicht zu bestimmen)
 - c. eine Klarstellung erfolgen, dass die frühe Nutzenbewertung ein Instrument der Preisfindung und kein Mittel der Therapieempfehlung oder gar Verordnungssteuerung ist.
 - d. kurz und übersichtlich dargestellt werden, ob bei einem nicht-belegten Zusatznutzen die vorgelegten Daten aufgrund der formalen methodischen Vorgaben überhaupt nicht bewertet wurden: was meistens der Fall ist.
2. dass im AIS keine Angaben zu der Wirtschaftlichkeit eines Präparates enthalten sein sollen. Mit der Vereinbarung eines Erstattungsbetrages zwischen dem GKV-SV und dem Hersteller ist für den Arzt die Verordnungssicherheit über das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet gegeben. Durch Wirtschaftlichkeitsangaben droht zudem eine Überlagerung der individuellen patientenorientierten Behandlung.
3. zur Darstellung des Standes der medizinischen Wissenschaft im AIS vielmehr die aktuellen Leitlinien / Therapieempfehlungen der wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaften zu berücksichtigen. Die ATSE schließt sich hier dem Umsetzungsvorschlag des BPI an.

IV. Quellen

- I. Häussler B. & Preuß K.-J. (2012). Seltene Helden – Orphan Drugs in Deutschland. S. 3-4.
- II. EURORDIS-Factsheet „What is a Rare Diseases“ [https://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_RD.pdf; 25.01.2018]
- III. EURORDIS-Factsheet „What is a Rare Diseases“ [https://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_RD.pdf; 25.01.2018]
- IV. Holm Graessner (Geschäftsführer des Zentrums für seltene Erkrankungen in Tübingen) im Kölner Stadt-Anzeiger [<https://www.ksta.de/ratgeber/gesundheit/-seltene-krankheiten-der-lange-weg-zur-diagnose-4874978>; 25.01.2018]
- V. Factsheet Seltene Erkrankungen auf der Pharma Fakten-Website [https://www.pharma-fakten.de/fileadmin/user_upload/Fact-Sheets/factsheet_seltene_erkrankungen.pdf; 25.01.2018]
- VI. Website des vfa [<https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/orphan-drugs-list>; 25.01.2018].
- VII. Schickert J. & Schmitz A.: „Orphan Drug in der schnellen Nutzenbewertung nach dem §35a SGB V“. In: Häussler B. & Preuß K.-J. (Hrsg.): Seltene Helden – Orphan Drugs in Deutschland. Düsseldorf: Fachverlag der Verlagsgruppe Handelsblatt GmbH, 2013. S. 115-149.
- VIII. Schwabe U., Paffrath D., Ludwig W.-D., Klauber J. (2017). Arzneiverordnungs-Report 2017. S. 21.
- IX. GKV-Kennzahlen auf der Website des GKV-SV [https://www.gkv-spitzenverband.de/gkv_spitzenverband/presse/zahlen_und_grafiken/gkv_kennzahlen/gkv_kennzahlen.jsp; 25.01.2018].
- X. Schey C., Milanova T., Hutchings A. (2011). Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010 – 2020, in: Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6:62.
- XI. Website des vfa [<https://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/artikel-wirtschaft-politik/was-der-orphan-drug-status-fuer-ein-medikament-bedeutet.html>; 26.01.2018].
- XII. Eigene Berechnungen auf der Basis der Finanzergebnisse der GKV aus den Jahren 2006 bis 2016, [<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/finanzergebnisse.html>, 25.01.2018].