



KONZEPTPAPIER

Erster Entwurf von Maßnahmenvorschlägen für einen Nationalen Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen

Arbeitsgruppe 4 (Forschung) NAMSE

AG-Leitung: Prof. Dr. Stefan Mundlos, Prof. Dr. Jürgen Fritze

Erstellt durch Arbeitsgruppe 4 des NAMSE

Unter Mitwirkung von:

F. Albert, G. Alsmeier, B. Berressem, Prof. Dr. J. Boos, A. Dworschak, Dr. R. Elbers, Dr. Chr. Fritsch Prof. Dr. J. Fritze, Prof. Dr. V. Gieselmann, Prof. Dr. A. Günther, Prof. Dr. B. Horsthemke, PD Dr. K. Jurkat-Rott, Prof. Dr. D. Körholz, K.-H. Klingebiel, Dr. K. Maric-Horstmeyer, Prof. Dr. S. Mundlos, Prof. Dr. J. Roth, PD Dr. B. Noack, Prof. Dr. Dr. H. Raspe, Dr. J.-M. Schenk Prof. Dr. L. Schöls, Prof. Dr. E. Schulze-Bahr, Dr. Stief, Dr. M. Walger

Präambel:

Das vorliegende Papier spiegelt die Diskussionen in der Arbeitsgruppe wieder. Alle hier aufgeführten Maßnahmenvorschläge sind unter diesem Vorbehalt zu sehen und hatten vorläufigen Charakter. Die endgültigen, im Konsens formulierten Maßnahmenvorschläge finden Sie im Nationalen Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (www.namse.de).

Inhalt

Hintergrund und Einführung	1
1. Forschungsbereiche.....	2
1.1 Grundlagenforschung.....	4
1.1.1 Ursachenforschung und Genetik.....	4
1.1.2 Pathophysiologie und Krankheitsmechanismen	5
1.1.3 Pharmakaentwicklung und Präklinische Forschung	5
1.2 Klinische Forschung.....	7
1.2.1 Entwicklung von Testsystemen	7
1.2.2 Therapiestudien.....	7
1.2.2.1 Zulassungsstudien	7
1.2.2.2 Investigator-Initiated-Trials (IIT).....	8
1.2.2.3 Therapieoptimierungsstudien	10
1.3 Versorgungsforschung.....	12
1.3.1 Aktuelle Versorgungssituation bei SE.....	12
1.3.2 Psychosoziale Probleme von SE-Patienten.....	12
1.3.3 Versorgungsbedarfe klären, Über-, Unter- und Fehlversorgung analysieren.....	12
1.3.4 Gezielte Veränderungen der SE-Versorgung beraten und evaluieren.....	13
1.4 Normative Aspekte und ethische Fragestellungen	13
2 Strukturelle Voraussetzungen zur Forschung an SE.....	14
2.1 Strukturen der akademischen Forschung	14
2.2 Zentrenbildung	15
2.2.1 Forschungsaufgaben an SE-Zentren.....	16
2.3 Kooperation von Akademia und Industrie	16
2.4 Zusammenarbeit mit internationalen Partnern.....	17

Hintergrund und Einführung

Selten ist gar nicht so selten: Allein in Deutschland leiden etwa vier Millionen Menschen an einer seltenen Erkrankung, schätzt die Weltgesundheitsorganisation (WHO). Laut EU-Definition wird eine Erkrankung als selten eingestuft, wenn nicht mehr als fünf von 10.000 Menschen davon betroffen sind. Aber es gibt etwa 5.000 bis 8.000 verschiedene Erkrankungen dieser Art. Etwa 80 Prozent der seltenen Erkrankungen sind genetisch bedingt. Meistens machen sie sich schon im Kindesalter bemerkbar.

Am 8.3.2010 wurde das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltene Erkrankungen (NAMSE) gegründet. Neben dem Bundesministerium für Gesundheit, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung und der ACHSE e.V. - sind 23 weitere wichtige Akteure des Gesundheitswesens und der Wissenschaft im Bündnis vertreten. Das NAMSE ist ein Koordinierungs- und Kommunikationsgremium, das die Aufgabe hat, bestehende Initiativen zu bündeln, Forscher, Ärzte, Patientenselbsthilfeverbände und die Industrie, Informationen für Ärzte und Patienten zusammenzuführen und eine bessere Patientenversorgung für Menschen mit seltenen Erkrankungen auf den Weg zu bringen.

Das Bündnis soll ausgehend von bereits bestehenden Strukturen und anhand europäischer Erfahrungen Vorschläge für einen nationalen Aktionsplan für Seltene Erkrankungen (SE) erarbeiten. Dies wird in vier Arbeitsgruppen geleistet werden, darunter eine zur Forschung. Die AG 4 (Forschung) soll Hintergrundinformationen sammeln, bestimmte Problempunkte identifizieren, diese bearbeiten und Lösungsvorschläge erarbeiten.

Forschung an seltenen Erkrankungen. Seltene Erkrankungen (SE) sind ein großes Forschungsfeld und einem sehr heterogenem Wissensstand. In vielen Bereichen stellt die Erforschung von seltenen Erkrankungen eine Eintrittspforte zum grundlegenden Verständnis von biologischen Prozessen und deren Pathomechanismen dar, indem SEs, im Gegensatz zu häufigen Erkrankungen, meist auf wenige Einzelfaktoren zurück zu führen sind, die dann intensiv und umfassend erforscht werden können, hat die Erforschung von SEs auch großen Einfluss auf unser generelles Verständnis über Krankheit und ist somit auch wichtig für das Verständnis von häufigen Erkrankungen. Die Forschungslandschaft in Deutschland in Bezug auf die SE ist vielfältig und wenig strukturiert. Forschung findet dort statt, wo lokales Interesse besteht und ist bezogen auf Personen und nicht Strukturen. Es finden sich viele gute und sehr gute Initiativen, lokale Expertisen und Aktivitäten, aber wenig übergreifende Koordination.

Ein weiteres Phänomen ist es, dass nur ein kleiner Teil der ca. 6000 bekannten seltenen Erkrankungen intensiv beforscht wird. Dies legt eine kürzlich publizierte Analyse der Datenbank von OrphaNet (Anhang 1), nahe: so wurden in Europa ca. 5000 Forschungsprojekte zu ca. 2000 Erkrankungen identifiziert (die Mehrzahl zu genetischen Fragen), ca. X Register zu ca. 400 Erkrankungen¹, ca. 600 klinische Studien zu ca. 300 Erkrankungen. Auch wenn die Datenbasis dieser Analyse sicher nicht vollständig ist, gibt sie doch ein Schlaglicht auf die Forschungssituation.

Forschung an SE wird über eine Reihe von Fördermaßnahmen unterstützt, die besonders den Grundlagenbereich und die Förderung von Einzelprojekten betreffen. Das BMBF fördert X Verbundprojekte zu SE. Ähnliche Projekte werden auch von der EU gefördert.

¹ <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf> (aktuellere Daten?)

1. Forschungsbereiche

Sachstand: Ziel des NAMSE muss die Verbesserung der Gesundheit, Lebensbedingungen und Lebensqualität von Menschen mit SE und ihrer Angehörigen sein. Hierauf sollte die Forschung direkt und indirekt ausgerichtet werden. Zu einer direkten, spürbaren Verbesserung für den Patienten und seine Angehörigen führen dabei Fortschritte in Diagnostik, Therapie und Versorgung. Diese werden aber nur durch eine gleichzeitige Förderung der Grundlagenforschung (Krankheitsursachen, Pathophysiologie) der präklinischen (wie z.B. Überprüfung von Thesen an gezielt entwickelten Tiermodellen) sowie der klinischen Forschung (z.B. Entwicklung von Pharmaka, Versorgungsforschung) zu erzielen sein. Außerdem erfordert die Seltenheit der Erkrankungen Zentrum- und Netzbildungen, um repräsentative Kohorten zu bilden und medizinische Erfahrung zu generieren, die Realität der Patientenversorgung im Gesundheitssystem abzubilden und Versorgungskonzepte zu erarbeiten. Kleine Fallzahlen und dadurch begrenzte Evidenz ist ein grundlegendes Problem bei SE, das besonderer Beachtung bedarf. Ethische Aspekte bei SE müssen bearbeitet werden, insbesondere bei der für genetisch-bedingte Erkrankungen wichtigen Genomanalyse, aber auch bei der Ressourcenverteilung im Gesundheitswesen.

Hiermit sind die wesentlichen Forschungsgegenstände und –Ziele umrissen. Die Förderung sollte jedoch die spezifischen, wechselseitigen Bedingtheiten der Einzelfaktoren mit im Blick behalten. Diese sind vereinfachend im beigefügten Diagramm skizziert. Hieraus wird evident, dass es eines komplexen *Workflows* bedarf, der Grundlagen- und klinische Forschung sowie Versorgungsforschung einbezieht, um eine translationale Medizin zu realisieren, die als verbesserte Lebensbedingungen bei den Patienten ankommt.

Besonderes Augenmerk muss darauf gerichtet werden, dass nicht der „Forschungsfluss“ hin zu einer Therapieentwicklung durch strukturelle Mängel an einem Punkt steckenbleibt, wodurch aufwendige Vorarbeiten sinnlos würden. Die Forschungsförderung sollte daher eine Priorisierung auf überzeugende (im Sinne von umsetzbare) translationale Gesamtkonzepte legen. Besondere Förderung würden in diesem Konzept Projekte verdienen, die Lücken schließen, die für eine erfolgreiche Verbesserung von Diagnostik, Therapie oder Versorgung erforderlich sind bei bereits bestehenden erheblichen Vorarbeiten. Ein Beispiel wäre das Fehlen von Biomarkern und Daten zum natürlichen Erkrankungsverlauf bei einer Erkrankung mit neu aufgedeckter Pathophysiologie und daraus resultierenden, neuen Therapieoptionen. Auf der anderen Seite muss unser Wissen auch für die Krankheiten erweitert werden, über die wir derzeit noch sehr wenig wissen, z.B. weil sie sehr selten sind, da nur so diesen Patienten, die einen großen Teil der SE ausmachen, geholfen werden kann.

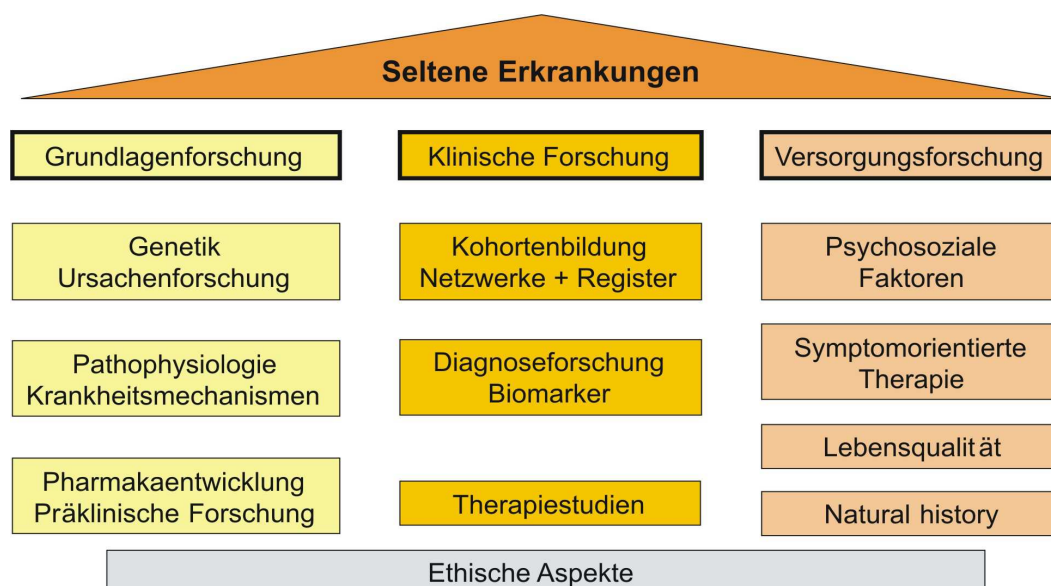


Abbildung 1: Forschungsbereiche im Bereich der SE

Forschungsthemen: Es ergeben sich zusammenfassend folgende Forschungsthemen, die möglichst in sich ergänzenden Verbänden bearbeitet werden sollten.

Im Bereich der Grundlagenforschung:

- Ursachenforschung / Genetik seltener Erkrankungen.
- Pathophysiologische Grundlagen und Entwicklung von in-vitro und in-vivo Modellen sowie Identifizierung krankheitsmodifizierender Faktoren
- präklinische Forschung mit Entwicklung Target-spezifischer Compounds

Im Bereich der klinischen Forschung:

- Entwickeln von Registern/Software/IT-Struktur zur Erstellung von Registern und Bearbeitung von Kohorten, sowie zur Schaffung von Netzwerken.
- Entwicklung neuer und effizienter, diagnostischer Methoden einschließlich Biomarker.
- Durchführung klinischer Therapie-Studien.

Im Bereich der Versorgungsforschung:

- Erforschung psychosozialer Faktoren.
- Erforschung und Entwicklung symptom-orientierter Therapie.
- Untersuchungen zur Lebensqualität.
- Studien zum natürlichen Erkrankungsverlauf sowie zur Behandlung im Alltag (Versorgungsepidemiologie)

Ein weiterer wichtiger Aspekt, der alle Bereiche umspannt, betrifft ethische Fragen:

- Diagnostik durch Genomanalyse und deren ethische Konsequenzen.
- Ressourcenbereitstellung im Gesundheitswesen für SE.

1.1 Grundlagenforschung

1.1.1 Ursachenforschung und Genetik

Sachstand: Seltene Krankheiten sind überwiegend, wenn auch nicht ausschließlich, genetisch bedingt. Für etwa 2.000 der etwa 8.000 seltenen Krankheiten wurden in den letzten 25 Jahren die ursächlichen Gene identifiziert. Neue Verfahren der Genomanalyse (Sequenzierung, array-CGH (Array-comparative genomic hybridization zur Aufdeckung von Variation)) tragen erheblich zur Beschleunigung der Krankheitsgenidentifizierung bei und ermöglichen damit völlig neue Zugänge zur Erforschung und Identifikation von Mutationen bei genetischen Krankheiten. Ergänzt werden diese Verfahren durch andere Hochdurchsatzmethoden, wie der Proteomanalyse. Mit Hilfe dieser Verfahren sollte es gelingen, die Zahl der unbekannt SE drastisch zu verringern, molekulare Diagnostik zielgerichtet durchzuführen und neue Diagnostika und Therapeutika zu entwickeln. Der Vergleich von genetischen Normvarianten (sog. Polymorphismen) ermöglicht zudem, weitere genetische Faktoren auf die Variabilität der Erkrankungsausprägung und Erkrankungsverlauf zu untersuchen, die zukünftig eine diagnostische und therapeutische Stratifizierung („Individualisierte Medizin“) erlauben soll.

Darüber hinaus ist die Ursachenforschung bei SEs von unschätzbarem Wert für die biologische Grundlagenforschung. Über die Identifikation von Krankheitsgenen werden zusätzliche Erkenntnisse über unser Genom und dessen Funktion gewonnen. Die Identifikation von Krankheitsgenen ermöglicht zudem Zugriff auf Signalwege, die auch bei häufigen Erkrankungen eine Rolle spielen.

Ziel: Identifikation der Ursachen der meisten, genetisch-bedingten SE bis zum Jahr 2020 (analog zu IRDiRC Empfehlung).

Hochdurchsatzverfahren zur Ursachenforschung und Genomanalyse sind aufwendig und benötigen besondere Expertise. Die Geräte sind teuer in der Anschaffung und Wartung. Für einen effizienten Einsatz ist es daher notwendig, die Methoden zu bündeln und an geeigneten Zentren zur Verfügung zu stellen. Es ist wünschenswert, Methoden und Gerätespezifikationen unmittelbar auf die Anforderungen zu adaptieren und gezielt einzusetzen, um eine verbesserte Translation zu ermöglichen. Dieses ist beim einem Vorhalten der Technologie an anderen Standorten oder bei anderen Indikationen (wie z.B. für die Krebsforschung) wenig hilfreich. Die Anwendung von Verfahren der Genomanalyse bei SEs stellt spezielle Herausforderungen an die Technologie, die nur durch eine gezielte Anwendungsforschung unter enger Einbeziehung der Klinik angegangen werden kann. Für diese Technologien müssen finanzielle Mittel bereitgestellt werden, die Anschaffung und Unterhalt und den Einsatz der Geräte für die SE-Forschung ermöglichen. Ähnliche Initiativen sind in anderen Ländern wie den USA, England und Frankreich schon etabliert worden.

Empfehlung: Für eine zielgerichtete und nachhaltige Genomforschung bei SE sind folgende Rahmenbedingungen notwendig:

- Ausbau von NGS-Plattformen und begleitende Infrastruktur an SE-Referenzzentren (Typ A) mit Standardisierung von NGS-Untersuchungen zwischen den Zentren und Zusammenarbeit bei der Bearbeitung von biologischem Material
- Entwicklung von bioinformatischen Analysetools und Algorithmen zur Beurteilung von natürlicher Varianz vs. pathogener Varianz mit einer hohen Sensitivität und Spezifität, Aufbau und Registrierung („road mapping“) von
 - spezifische SE-Genomreferenz-Datenbanken
 - Aufbau von dezentralen, standardisierten Datenbanken an SE-Einrichtungen (Referenzzentren oder Fachzentren; Typ A und B), die Genom- und Phänotyp-Informationen von SE-Patienten enthalten,
- Definition der medizinisch-ethischen Rahmenbedingungen für Forschungsprojekte im Umgang mit der generierten Genominformation, die z.B. unerwartete Veranlagungen für weitere monogene oder lebensbegrenzende Erkrankungen prädiktiv offenbaren kann.

Maßnahmen:

Förderung der o.g. Rahmenbedingungen durch Verbund-, Schwerpunkt- und Einzelverfahren

Zeitschiene: Kurzfristig

1.1.2 Pathophysiologie und Krankheitsmechanismen

Sachstand: Aufgrund der oft monogenen Ursachen eignen sich SE besonders zur Erforschung von Krankheitsmechanismen, da in diesem Fall eindeutige Erkenntnisse zur molekularen Funktion, zu zell- oder organspezifischen Effekten bzw. zur pathophysiologischen Bedeutung der betroffenen Genprodukte bzw. der beteiligten Stoffwechselwege gewonnen werden können. Zudem kann die Erforschung von SE auch zu einem wichtigen Erkenntnisgewinn für häufigere, oft multifaktoriell bedingte Erkrankungen führen, insbesondere wenn pathophysiologische Pathways gemeinsam sind., was daher einen hohen, wissenschaftlichen Erkenntniswert hat, der über die SE weit hinausgeht.

Zur Erforschung von SEs insbesondere für deren komplexe Pathologie sowie therapeutische Maßnahmen sind in der Regel Anwendung und Nutzung tierexperimenteller Modelle erforderlich.

Jüngste Entwicklungen erlauben es, z.B. aus der Haut von Patienten mit SE versus geeigneter Kontrollen induzierbare pluripotente (und humane, also autologe) Stammzellen (IPS) zu entwickeln, um diese unter in vitro-Bedingungen in das interessierende Zielgewebe (z.B. Herzmuskel) zu differenzieren und somit bereits wesentliche Erkenntnisse zur Funktion der betroffenen Genprodukte und der Krankheits-relevanten Pathomechanismen an humanem Zellen zu gewinnen. Solche autologen Zell- oder Organmodelle könnten zukünftig zudem sehr hilfreich zur präklinischen Identifizierung von Wirkstoffkandidaten und Optimierung regenerativer oder korrekativer Therapiestrategien im Rahmen von Hochdurchsatzverfahren (*high throughput screening*) sein.

Ziel: Aufklärung von Krankheitsmechanismen beginnend bei wissenschaftlich besonders aussichtsreichen, SEs.

Empfehlung:

- Etablierung und Untersuchung von geeigneten SE in vivo Modellsystemen;
- Akzeptanz der Notwendigkeit von in vivo Modellsystemen für die Erforschung von SEs. Beschleunigung der Genehmigungsverfahren
- Etablierung und Untersuchung von geeigneten in vitro Modellsystemen, insbesondere IPS.
- Förderung von enger inhaltlicher und struktureller Vernetzung von Grundlagenforschung mit klinischen Studiengruppen und den aus der Versorgung und klinischer Forschung etablierten Biobanken

Maßnahmen:

- Weiterführung der Forschungsförderung zu SEs, die die Etablierung von Tier- und Zellmodellen beinhaltet

Zeitschiene: Kurzfristig

1.1.3 Pharmakaentwicklung und Präklinische Forschung

Sachstand: Präklinische Forschung wird sowohl von der pharmazeutischen Industrie, als auch akademischen Einrichtungen betrieben. Oft ist es sehr schwierig, eine direkte Partnerschaft von Akademia mit der Industrie zu erreichen, weil das Risiko des Scheiterns in der Anwendung noch sehr hoch und dadurch der kommerzielle Wert der Projekte gering ist.

Forschende pharmazeutische Unternehmen betreiben seit Jahren Einrichtungen für Hochdurchsatz-Screening (HTS) und zunehmend auch kleine und mittlere Unternehmen aus der Biotechnologiebranche, die sich auf das Finden neuer Wirkstoffe spezialisiert haben. Für akademische Forschungseinrichtungen ist der Zugang zum Hochdurchsatz-Screening über nur wenige – in Deutschland z.Z. drei - nichtkommerzielle Institutionen möglich.

Forschende pharmazeutische Unternehmen haben hauseigene „Drug and Drug Target Datenbanken“ aufgebaut. Verschiedene kommerzielle und nichtkommerzielle Angebote kommen hinzu. Mit Hilfe der Datenbanken ist es möglich, für definierte Targets die dazu passenden Substanzen, als auch für vorgegebene Substanzen entsprechende Targets zu finden. Idealerweise wäre der Forschung ein möglichst breiter Zugang zu möglichst vielen Datenbanken förderlich. Solche Konstruktionen bedingen allerdings einen großen Regelungsbedarf hinsichtlich der geistigen Urheberrechte.

Seltene Erkrankungen weisen im Gegensatz zu den häufigen eine klarer definierte Ursache auf, sind also z.B. eher monogenetisch als multigenetisch und weniger bis gar nicht durch äußere Einflüsse und Lebensgewohnheiten beeinflusst. Dies hat in vielen Fällen zur Folge, dass sich Zielstrukturen und Wirkprinzipien, wenn sie erst einmal gefunden und charakterisiert sind, durch Therapeutika mit deutlicheren Effekten beeinflussbar sind und der Wirksamkeitsnachweis statistisch leichter zu führen ist. Für diese Erkrankungen ist ein fehlendes oder nicht funktionierendes Enzym oder Substrat als Ursache bekannt.

Ziel: Bessere Kooperation von Industrie und akademische Einrichtungen um die vorhanden Ressourcen besser zu nutzen und der Stagnation bei der Anzahl jährlich neu entwickelter Arzneimittel zu begegnen. Dies wird nur auf Basis der Kooperationsfähigkeit, Kooperationswilligkeit aller Beteiligten und der Anerkennung der Professionalität des jeweiligen Partners gelingen.

Empfehlungen:

- Beginn mit monogenetischen Krankheiten
- Förderung, Ausbau und intensivere Nutzung von Translationalen Entwicklungszentren
- Etablierung von Trainingsprogrammen für translationale Forscher und Förderung des Wissensaustauschs
- Kooperation von akademischen und industriellen Forschungslaboratorien, Aufbau neuer Formen von „Public Private Partnership“ aufbauen, damit Screening-Einrichtungen umfassender betrieben werden können
- Verstärkter Austausch von „Drug und Drug Target Informationen“
- Intensivierung der Forschung in nicht-onkologischen Indikationen

Maßnahmen :

- Einrichtung einer Kooperationsplattform durch die NAMSE-Geschäftsstelle zwischen Akademia und Industrie (z.B. verknüpft mit der Forschungsunion)
- Einbeziehung der Patientenselbsthilfe im Sinne eines Multi-Stakeholder-Prozesses
- Einbeziehung von kleinen und mittelständigen Unternehmen

Zeitschiene: kurzfristig

1.2 Klinische Forschung

1.2.1 Entwicklung von Testsystemen

Sachstand: SE bieten sich besonders zur Entwicklung von Testverfahren zur Diagnose an, wenn diese monogen genetisch bedingt sind. Hier bieten sich enorme Entwicklungsmöglichkeiten, die ganz wesentlich durch die Entwicklung in der Genomik und Bioinformatik vorangetrieben werden. Neue Verfahren der Genomanalyse sollten es ermöglichen, in praktisch allen monogen bedingten SEs eine ursächliche molekulare Diagnosestellung vornehmen zu können. Dies wird enormen Wissenszuwachs in der Ursachenforschung, aber auch in der Vorhersage und therapeutischen Stratifizierung bringen. Ferner wird die gewonnene Information durch translationale Forschungsprojekte direkt zur Anwendung kommen. Nicht-genomische Testverfahren stellen wichtige Ergänzung dar, zur in-vitro Diagnostik von seltenen Krankheiten stehen aber wegen fehlendem Einsendungspotential und Mangel an geeignetem klinischem Probenmaterial auf Herstellerseite kommerzielle CE-gekennzeichnete IVD-Kits dem Markt häufig nicht zur Verfügung. Viele Testsysteme werden daher nur im wissenschaftlichen Umfeld angewandt. Bei der Entwicklung von Biomarkern, z.B. zur Verlaufskontrolle, stellen die niedrigen Fallzahlen ebenso eine Herausforderung dar.

Ein weiteres Problem ist die Erstattungsfähigkeit von Testverfahren für SE. Ohne eine entsprechende Erstattungsfähigkeit ist der Anreiz zur Entwicklung neuer Verfahren gering. Auf der anderen Seite können sehr individualisierte Testverfahren hohe Kosten verursachen die im momentanen System nur schlecht abzubilden sind bzw. zu unkalkulierbaren Kosten führen können.

Empfehlungen:

- Entwicklung von neuen Testverfahren zur Diagnosestellung bei SE
- Verbesserte Translation der Erkenntnisse von Ursachenforschung insbesondere im Bereich der Genomanalyse
- Forschungsprojekten zur klinischen Validierung von Testverfahren
- Vernetzung mit Hochdurchsatzzentren zur Entwicklung von effizienten und kostengünstigen Testsystemen
- Entwicklung von Biomarkern, z.B. zur Verlaufskontrolle und Diagnostik
- Finanzierung von aufwändiger Diagnostik durch die Krankenversorgung
- Problemlösung für Finanzierung noch unzureichend klinisch validierter Testsysteme und Biomarker für den Markt

Maßnahmen:

- Auflage eines SE-Förderprogramms zur Erforschung und Entwicklung von neuen Testsystemen
- Regelungen von Erstattung und Zugang zu aufwändiger SE-Diagnostik
- Prüfung der praktischen Umsetzbarkeit des §137e für diagnostische Verfahren bei seltenen Erkrankungen und ggf. Entwicklung eines Konzepts zur besseren Berücksichtigung seltener Erkrankungen im Sinne des §137

Zeitschiene: mittelfristig

1.2.2 Therapiestudien

1.2.2.1 Zulassungsstudien

Thema: Studiendesign – Endpunkte von Studien

Sachstand: Bei seltenen Krankheiten muss für jedwede Therapie wie bei allen anderen Krankheiten Wirksamkeit und Unbedenklichkeit mit etablierten methodischen Standards nachgewiesen werden (Guideline on Clinical Trials in Small Populations, (CHMP/EWP/83561/2005) der EMA). Das gilt für pharmakologische Therapie, Medizinprodukte und andere Therapieansätze gleichermaßen. Es muss sich also grundsätzlich um prospektive, randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studien mit a priori begründeter Fallzahl handeln mit klinisch relevanten Endpunkten. Von Zulassungsbehörden vorgegebene bzw. akzeptierte Endpunkte entsprechen nicht zwangsläufig denjenigen, die für den Anspruch auf Übernahme der Kosten durch die gesetzliche Krankenversicherung (§ 35b SGB V: Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität) vorausgesetzt werden. Bei seltenen Krankheiten kann der Wirksamkeitsnachweis auf Ebene solcher Patienten-relevanter Endpunkte unmöglich sein (historische Beispiele: M. Fabry, M. Gaucher, M. Pompe), indem die Behandlungsdauer bis zum Erreichen solcher Endpunkte mit der praktischen Durchführbarkeit von Zulassungsstudien unvereinbar ist. Deshalb wurden z.B. biochemische Endpunkte als Surrogatendpunkte für die Zulassungsstudien akzeptiert. Surrogatendpunkte müssen biologisch gut begründet sein, ihr prädiktiver Wert für einen klinisch relevanten Endpunkt sollte bereits bewiesen sein. Anderenfalls sind Studien mit klinisch relevanten Endpunkten als sekundäre/tertiäre Zielvariablen – z.B. im Rahmen einer open label long-term extension der auf Surrogatendpunkte zielenden Studie – zur Validierung durchzuführen. Patientenregister können die Identifizierung von Surrogatendpunkten erleichtern. Bereits gut begründete Surrogatendpunkte könnten an zentraler Stelle registriert und zertifiziert werden, so dass eine Verlässlichkeit für die Planung klinischer Studien gegeben wäre. Derzeit besteht ein breiter Mangel an validierten Surrogatendpunkten.

Ziel: valide Surrogatparameter sind verfügbar und können planungssicher verwendet werden

Handlungsempfehlungen: Konsentierung und nachfolgende Validierung von Surrogatparametern für seltene Erkrankungen

Maßnahmen:

- Auflegen eines Europäischen Programms zur Konsentierung von Surrogatparametern: BfArM initiiert bei der EMA die Einrichtung einer mit unabhängigen, internationalen Experten besetzten Arbeitsgruppe, die – am besten in Abstimmung auch mit der FDA – die Verfügbarkeit von international anerkannten, patientenrelevanten, in Zulassungsstudien erreichbaren Endpunkten oder ersatzweise validierten Surrogatparametern für seltene Krankheiten in einem systematisierten Prozess prüft und bei bisher fehlenden, erreichbaren patientenrelevanten Endpunkten auf Basis systematischer Literaturrecherchen wissenschaftlich begründete Surrogatendpunkte konsentiert und entsprechend der Entwicklung der Wissenschaft pflegt.
- Auflegen eines Europäischen Förder-Programms zur Validierung von durch die EMA-Arbeitsgruppe konsentierten Surrogatparametern in Studien nach allgemeinen Förderrichtlinien

Zeitschiene: kurzfristig und mittelfristig

1.2.2.2 Investigator-Initiated-Trials (IIT)

Thema: Finanzierung von IIT

Sachstand: Für die Finanzierung von Investigator-Initiated-Trials (IIT) sind derzeit grundsätzlich nur Gelder des BMBF und noch begrenzter der DFG zugänglich, wobei auch die pharmazeutische Industrie bedeutsame Beiträge leistet, was aber die Anerkennung solcher Studien als unabhängig in Frage stellen kann. Sofern es sich um Anwendungsbeobachtungen bzw. nicht-interventionelle Studien (d. h. Anwendung entsprechend der ärztlichen Praxis oder der Zulassung und nicht

entsprechend einem vorab festgelegten Prüfplan; s. auch § 4 Abs. 23 Satz 3 AMG) verkehrsfähiger Arzneimittel, verkehrsfähiger Medizinprodukte, sonstiger zugelassener Therapieverfahren in zugelassener Indikation handelt, werden die Kosten der Behandlung von den Kostenträgern (GKV, PKV, Beihilfe) übernommen, nicht aber die Kosten der Studienlogistik (Datenerhebung, Qualitätssicherung, Datenauswertung). Klinische Prüfungen, die Vorhaben mit einer Intervention darstellen, sind Experimente am Menschen, weshalb hier auch die Behandlungskosten grundsätzlich zunächst nicht zu Lasten der Kostenträger gehen. Ausnahmen davon können bestehen, wenn die Prüfpräparate zugelassene Arzneimittel sind, die den Anforderungen der §§ 2 und 12 SGB V entsprechen. Auch können gem. § 35c Abs. 2 SGB V die Kosten für die Arzneimittel auch in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten erstattet werden, wenn der G-BA nicht widerspricht (bislang wurden nur die Arzneimittelkosten für zwei Studien übernommen). Kostenträger sollten aber Interesse an der Durchführung solcher Studien haben, sofern aus ökonomischen Motiven Interessierte nicht existieren, die Studien keine letztlich ökonomischen Ziele verfolgen bzw. nicht zu Ergebnissen führen, die ökonomisch verwertet werden (z.B. in Form einer Arzneimittelzulassung). Wenn allerdings kein ökonomisch interessierter Antragssteller existiert, kann es nicht zu einer Zulassung (z.B. in Form einer Indikationserweiterung) kommen, selbst wenn die Studienergebnisse eine Zulassung erlauben würden. Solange es keine Zulassung gibt, kann ein Einsatz zu Lasten der GKV höchstens im Off-Label Gebrauch erfolgen. *Führen Ergebnisse aus IIT zu Zulassungen (z.B. Indikationserweiterungen), so ist die Frage unbeantwortet, inwieweit der Nutznießer den beteiligten Zentren, ggf. den beteiligten Universitäten, und den Forschern die Aufwände zu erstatten haben könnte einschließlich einer Honorierung der Ideengeber*. Gemäß § 8 Absatz 1 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG, entsprechend in der Bundespflegesatzverordnung, BPfIV) sind bei Patienten, die im Rahmen einer klinischen Studie – auch Arzneimittelstudie - behandelt werden, die Regelleistungsentgelte dem jeweils zuständigen Krankenversicherer (GKV, PKV, usw.) in Rechnung zu stellen. Dies gilt gemäß amtlicher Begründung auch für Placebo-kontrollierte Studien. Die Kosten der Studienlogistik können aber nicht zu Lasten der Versicherer gehen. Die Krankenhausbehandlung muss auch unabhängig von der Studie medizinisch notwendig sein, d.h. ein Patient darf nicht allein aus Gründen der Studie krankenhausbedürftig sein.

Ziel: Minderung der Bürokratieaufwände bei IITs, um der besonderen Bedeutung von ITTs bei SE gerecht zu werden, die sich daraus ergibt, dass die geringe Zahl betroffener Personen die einzelne SE für die Industrie ökonomisch unattraktiv machen kann

Handlungsempfehlungen:

- Rechtliche Prüfung der arzneimittelrechtlichen und ökonomischen Verwertungsmöglichkeiten von IITs
- Spezialisierung von Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS) auf seltene Krankheiten mit einem Forschungsbudget

Maßnahmen:

- BMBF lässt in einem Rechtsgutachten die arzneimittelrechtlichen und ökonomischen Verwertungsmöglichkeiten der Ergebnisse von IITs klären und initiiert ggf. angezeigte Gesetzgebung

Zeitschiene: kurzfristig

- Spezialisierung von Klinischen Studienzentren auf spezifische Gruppen seltener Erkrankungen mit definiertem Budget für klinische Prüfungen und transparentem Verfahren der Ressourcenallokation

Zeitschiene: kurzfristig und langfristig

1.2.2.3 Therapieoptimierungsstudien

Thema: Off-Label-Use (Einsatz verkehrsfähiger Arzneimittel in nicht zugelassener Indikation) – Therapieoptimierungsforschung

Sachstand: Bei seltenen Krankheiten ist naturgemäß damit zu rechnen, dass etwaige Pharmakotherapie – jedenfalls wenn die Zulassung des Arzneimittels nosologisch formuliert ist – außerhalb der zugelassenen Indikation – off-label – verordnet wird. Sofern der off-label-use unter stationären Bedingungen erfolgt, ist die Finanzierung grundsätzlich gewährleistet, da nach § 137c SGB V das nach §§ 108 ff SGB V zugelassene Krankenhaus alle Leistungen erbringen darf, die nicht ausdrücklich durch den G-BA untersagt sind. Sie ist allerdings auch unter stationären Bedingungen nur insoweit gewährleistet, als die Kosten des off-label-use in somatischen Einrichtungen in der jährlichen Kalkulation des DRG-Systems nach § 17b Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG) bzw. künftig auch des Entgeltsystems für psychiatrische und psychosomatische Einrichtungen nach § 17d KHG berücksichtigt wurden.

Unter ambulanten Bedingungen dürfen entsprechend dem Urteil des Bundessozialgerichts vom 19.03.2002 (B 1 KR 37/00 R) Arzneimittel in nicht zugelassener Indikation grundsätzlich nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden, es sei denn die folgenden Bedingungen sind gleichzeitig erfüllt: Es handelt sich um eine schwerwiegende (lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende) Erkrankung, bei der keine andere Therapie verfügbar ist, und auf Grund der Datenlage besteht die begründete Aussicht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) zu erzielen ist. Für diesen Fall bezieht sich der Off-Label Gebrauch ausschließlich auf ein (nicht zugelassenes) Anwendungsgebiet des ansonsten unverändert angewendeten Arzneimittels. Denn nur damit ist „zumindest die Basis für eine ausreichende Arzneimittelsicherheit geschaffen und damit einem Grundanliegen des AMG und auch des Krankenversicherungsrechts Rechnung getragen“. Mit dem Urteil des Bundessozialgerichts vom 19.10.2004 (B 1 KR 27/02 R) ist off-label-use zu Lasten der GKV „bei extrem seltenen Erkrankungen, für die wissenschaftliche Studien schon mangels ausreichender Fallzahlen ausscheiden“, sinngemäß zulässig, wenn die Behandlung eine die Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung betrifft.

Zur Klärung der Frage, ob „auf Grund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg zu erzielen ist“, wurden mit Errichtungserlass von 2002, später zusätzlich auf gesetzlicher Grundlage des § 35b Abs. 3 SGB V (GMG 2003; § 35c SGB V i. d. F. d. AMNOG 1.1.2011) und weiteren Errichtungserlassen des BMG (2005 und 2009) beim BfArM zunächst eine, im Jahr 2005 drei und seit 2011 vier Expertengruppen Off-Label eingerichtet und fortentwickelt. Diese prüfen auf Basis von Einzelaufträgen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die jeweilige wissenschaftliche Evidenz für den off-label-use. Inzwischen galten zahlreiche Aufträge seltenen Krankheiten; die Kommissionen konnten nur das Fehlen angemessener Evidenz (Studien) feststellen. Das führte fast zwangsläufig dazu, dass der G-BA den off-label-use untersagte. Dadurch wird gerade bei seltenen Krankheiten das Problem, den betroffenen Menschen wirksame Therapie zur Verfügung zu stellen, nicht gelöst, sondern verschärft.

§ 35c Absatz 2 SGB V (i. d. F. d. AMNOG 1.1.2011) sieht deshalb grundsätzlich die Möglichkeit der Durchführung klinischer Studien vor, in denen zumindest die Arzneimittelkosten von der GKV zu tragen sind. Gemäß § 35c Absatz 2 SGB V „haben Versicherte Anspruch auf Versorgung mit zugelassenen Arzneimitteln in klinischen Studien, sofern hierdurch eine therapierelevante Verbesserung der Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung im Vergleich zu bestehenden Behandlungsmöglichkeiten zu erwarten ist, damit verbundene Mehrkosten in einem angemessenen

Verhältnis zum erwarteten medizinischen Zusatznutzen stehen, die Behandlung durch einen Arzt erfolgt, der an der vertragsärztlichen Versorgung oder an der ambulanten Versorgung nach den §§ 116b und 117 SGB V teilnimmt, und der Gemeinsame Bundesausschuss der Arzneimittelverordnung nicht widerspricht. Eine Leistungspflicht der Krankenkasse ist ausgeschlossen, sofern das Arzneimittel auf Grund arzneimittelrechtlicher Vorschriften vom pharmazeutischen Unternehmer kostenlos bereitzustellen ist“. Von den Möglichkeiten des § 35c(2) SGB V wird bisher anscheinend kaum Gebrauch gemacht, bzw. die gestellten Anträge wurden seitens des G-BA nur in bislang zwei Fällen bewilligt.

Die BSG-Urteile haben für die private Krankenversicherung und Beihilfe (Beamtenrecht) keine unmittelbare Relevanz; hier gilt der Schutz der medizinisch notwendigen Heilbehandlung; danach kann off-label-use unter den Schutz der PKV fallen, wenn keine andere Therapie verfügbar ist und auf Grund der Datenlage begründete Aussicht (also überzufällige Wahrscheinlichkeit) besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg zu erzielen ist. Gemäß Urteil des Bundesgerichtshofes (BGH IV ZR 133/95 vom 10.07.1996) kann „bei schweren, lebensbedrohenden oder lebenszerstörenden Erkrankungen“ die nicht auszuschließende Erfolgsmöglichkeit – also letztlich die Expertenmeinung – ausreichen, um einen Anspruch zu begründen. Dies hat das Bundesverfassungsgericht (sog. Nikolaus-Urteil, Beschluss vom 06.12.2005 1 BvR 347/98) für die gesetzliche Krankenversicherung für „Fälle einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankung“ grundsätzlich nachvollzogen.

Indem die gesetzlichen und privaten Krankenversicherer und die Beihilfestellen die Kosten für off-label-use bei seltenen Krankheiten wahrscheinlich häufig ohnehin tragen und für den off-label-use meist unzureichende Evidenz verfügbar ist, sollte von den Krankenversicherern ein Interesse erwartet werden, dem Evidenzmangel abzuhelpfen, also ein Interesse an der Durchführung methodisch angemessener Studien.

Ziel: soweit rechtfertigende Evidenz im Sinne des Bundessozialgerichts (Urteil vom 19.03.2002, Az: B 1 KR 37/00 R) fehlt und die Voraussetzungen des Urteils des Bundesverfassungsgerichts (sog. "Nikolausbeschluss" des Bundesverfassungsgerichts vom 06.12.2005, Az: 1 BvR 347/98) nicht erfüllt sind, erfolgt off-label-use grundsätzlich nur noch in methodisch angemessenen Studien, grundsätzlich in RCTs, wenn dies unvertretbar ist in offenen Studien mit Vergleich gegen historische Kontrollen oder über Register

Handlungsempfehlungen, Maßnahmen:

- Erfassung des Umfangs des off-label-use bei seltenen Krankheiten anhand der Daten nach § 303a ff SGB V i.V.m. der Datentransparenzverordnung des BMG vom 10.09.2012 durch das BfArM oder vom BfArM beauftragte Institutionen
- Ranking der seltenen Krankheiten nach dem Umfang des off-label-use anhand der Daten nach § 303a ff SGB V i.V.m. der Datentransparenzverordnung des BMG vom 10.09.2012 durch das BfArM
- Beauftragung durch den G-BA der Expertenkommissionen nach § 35c Absatz 1 SGB V mit systematischen Literaturrecherchen und –synthesen der Evidenz in der Reihenfolge des Umfangs des off-label-use; nach Bedarf Einrichten zusätzlicher Expertenkommissionen nach § 35c Absatz 1 SGB V.
- Überprüfung der Anforderungen an die Evidenz und die Voraussetzungen an § 35c Absatz 2 SGB V durch den G-BA
- Prüfung der rechtlichen Grundlagen für die Finanzierung der Kosten von Studien zum Thema off-label-use
- Etablierung einer Infrastruktur für die off-label-Studien durch auf SE spezialisierte klinische Studienzentren

Zeitschiene: kurzfristig und langfristig

1.3 Versorgungsforschung

1.3.1 Aktuelle Versorgungssituation bei SE

Sachstand: Die medizinische Versorgung von SE-Kranken muss sich an den individuellen wie typischen Problemprofilen der Betroffenen orientieren. Deren Komplexität und teilweise Heterogenität macht auf der Versorgerseite ein Netzwerk von Angehörigen eng mit einander kooperierender Berufsgruppen unter fachärztlicher Koordination erforderlich: verschiedene ärztliche (auch operative) Disziplinen, Pflege, Physio- und Ergotherapie, Psychotherapie, (Sozial)Pädagogik, Logopädie, Rehabilitation, Rechtsberatung, technische Berufe u.a. müssen zusammenarbeiten. Die Versorgung selbst von klassisch ausgeprägten SE-Fällen ist in Deutschland in Umfang, Dichte und Qualität sehr unterschiedlich. Relevante Einflussfaktoren dürften - neben den fachlichen Kompetenzen ihrer Behandler - die Wohnregion und Nähe zu einem Kompetenzzentrum, die soziale Situation und die psychosozialen Kompetenzen der Betroffenen und ihrer Angehörigen sein.

Ziel: Erhebung der aktuellen Versorgungssituation von Kranken unterschiedlicher SE-Gruppen unter Berücksichtigung der genannten ökologischen und psychosozialen Faktoren.

Empfehlungen: Dies erfordert neben der Berücksichtigung der wichtigsten Problembereiche und der für sie „zuständigen“ Therapeuten wiederum einen Zugang zur „wahren“ Prävalenz der Erkrankungen und zu Kranken aus dem gesamten Spektrum ihrer klinischen Verläufe sowie alters- etc. –angepasste Erhebungstechniken und –instrumente.

1.3.2 Psychosoziale Probleme von SE-Patienten

Sachstand: Die psychosozialen Probleme von SE-Kranken sind den Betroffenen, ihren Ärzten und anderen Therapeuten bekannt. Das bedeutet jedoch nicht, dass es hier schon zu wissenschaftlich belastbaren und für die Versorgungsplanung ausreichenden Systematisierungen, Quantifizierungen und Verlaufsbeobachtungen gekommen wäre. Für praktisch alle SEs fehlen entsprechende Surveys und Kohortenstudien.

Ziel: Durchführung und handlungsorientierte Auswertung gezielter qualitativer und epidemiologischer Studien im Sinne eines umfassenden Assessments der regelhaft komplexen Problemlagen

Empfehlungen: Durchführung von Studien an repräsentativen Stichproben aus dem gesamten Spektrum der klinischen Erscheinungsformen und Schweregrade der SEs durchgeführt werden.

1.3.3 Versorgungsbedarfe klären, Über-, Unter- und Fehlversorgung analysieren

Sachstand: Die Feststellung von Versorgungsbedarfen (nicht Forschungsbedarfen!) setzt 1. Die Kenntnis über die relevanten klinischen und psychosozialen Probleme der Betroffenen voraus, 2. definierte Ziele, die die Richtung und Endpunkte gewünschter Veränderungen dieser Probleme angeben, und 3. die Kenntnis von Strukturen und Interventionen, die nach der besten vorliegenden Evidenz geeignet sind, diese Ziele tatsächlich und mit möglichst wenig „Kollateralschäden“ zu erreichen. Damit sich auch Wertfragen angesprochen, die der rechtlichen und ethischen Reflexion bedürfen. Eine neue Aufgabe stellt sich der Bedarfsabschätzung für atypische, abortive und erst spät im Leben auffällig werdende Verläufe, die durch die modernen molekulargenetischen Screeningmethoden in zunehmender Zahl erkannt werden. Welcher präventive, therapeutische oder rehabilitative Bedarf ergibt sich für sie aktuell und in der Zukunft?

Ziel: Evidenzbasierte und konsentiertere Festschreibung von Versorgungsbedarfen für das gesamte klinische Spektrum der verschiedenen SE. Vor diesem normativen Hintergrund Bewertung der aktuellen Versorgung nach den drei vom Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion entwickelten Bewertungskategorien (Über-, Unter- Fehlversorgung)

Empfehlung: Ausarbeitung von klinischen Leitlinien sowie Versorgungspfaden für typische Fall- und Problemkonstellationen nach dem Standard wenigstens von S2-Leitlinien. Der Ausarbeitung von Versorgungspfaden mit der Feststellung der für ihren Erfolg notwendigen strukturellen, prozeduralen, rechtlichen und finanziellen Voraussetzungen sollte der Vorzug gegeben werden.

1.3.4 Gezielte Veränderungen der SE-Versorgung beraten und evaluieren

Sachstand: NAMSE zielt auf die Weiterentwicklung und Optimierung der Versorgung von Menschen mit SE. Ein chronisches Defizit der deutschen Situation ist, dass Veränderungen im Gesundheitswesen in aller Regel ohne wissenschaftliche Beratung, Begleitung und Evaluation erfolgen. Als Beispiele können die unkontrollierte Einführung von DMPs und des Mammographie- und Hautkrebsscreenings gelten.

Ziel: Beratung, Begleitung und unabhängige Evaluation z.B. der Zentrenbildung in Hinblick auf ihre epidemiologischen (Ausschöpfung der Prävalenz in definierten Räumen), klinischen, psychosozialen (Akzeptanz, Zufriedenheit) und ökonomischen Effekte.

Empfehlung: Bildung einer längerfristig arbeitenden multidisziplinären versorgungswissenschaftlichen Arbeitsgruppe zur Begleitung der geplanten Veränderungen in der Versorgung von SE-Kranken

Maßnahmen Versorgungsforschung:

- Workshop zur Erfassung des IST-Zustandes und Problemdefinition für die Situation bei den SEs in Deutschland
- Etablierung und Integration von Versorgungsforschung in SE-Zentren
- Rotationsstellen für Kliniker, die VF betreiben
- Nachwuchsakademien für VF im Bereich der SE
- Förderung durch die DFG, BMBF, BMG

Zeitschiene: kurzfristig

1.4 Normative Aspekte und ethische Fragestellungen

Genomdiagnostik

Sachstand: Problemstellungen im Kontext der umfassenden Genomsequenzierungen, die generelle Frage des Verständnisses von Krankheit in Abgrenzung zu Normalität und Individualität und der resultierenden Konsequenzen müssen diskutiert und geklärt werden.

Ziel: Diskussion um Erfassung, Speicherung und Information von genomischen Daten.

Empfehlung: Etablierung von Forschungsaktivitäten und Diskussionsforen zu ethischen Fragen im Kontext genetischer Erkrankungen sowie Verankerung ethischer Begleitforschung in möglichst allen Forschungsprojekten zu den spezifischen Teilaspekten.

Therapieentwicklung

Sachstand: Zu den Spezifika, die Werturteile bei seltenen Erkrankungen erschweren, gehört auch die Begrenztheit empirischer Aussagen. Kleine Fallzahlen werden selten zu mit gleicher Sicherheit wahrheitsnahen Forschungsergebnissen führen wie große Fallzahlen. Diese ungleichen Restunsicherheiten können aber für normative Entscheidungen von Bedeutung sein. Im Bereich der Arzneimittelentwicklung für seltene Erkrankungen (Orphan Disease Regulation) wurde versucht, die Motivation pharmazeutischer Unternehmen durch ökonomische Anreize zu fördern.

Ziel: Entwicklung und ethische Beurteilung von Verfahren für die Erprobung in sehr kleinen Kohorten.

Empfehlung: Etablierung von Forschungsaktivitäten zu ethischen und technischen Fragen zur Beurteilung und Durchführung von Studien mit kleinen Kohorten.

Maßnahmen:

- Fokussiertes Förderprogramm zu normativen Aspekten und ethischen Fragestellungen im Einzel- und Verbundverfahren.
- Aktivierung der Ressortforschung der Bundesoberbehörden in Bezug auf ethische Implikationen bisheriger Zulassungsverfahren für Medikamente für seltene Erkrankungen – regulatorische Ziele, empirische Daten, ethische Einordnung.
- Etablierung von Diskussionsforen zu ethischen Fragen seltener Erkrankungen mit dem Ziel, gezielt Stellungnahmen (Konsensudokumente) zu erarbeiten.
- Etablierung ethischer Fragen zu seltenen Erkrankungen in vorhandenen Strukturen (z.B. Ethikrat) und an SE-Zentren.
- Direkte Zusammenarbeit mit Betroffenenverbänden in allen o.g. Punkten.

Zeitschiene: kurzfristig

2. Strukturelle Voraussetzungen zur Forschung an SE

2.1 Strukturen der akademischen Forschung

Sachstand. Die Erforschung und Versorgung von SEs hat seit jeher zu den Aufgaben und Interessen der Universitäten gehört. SEs erfordern in der Regel hochspezialisierte Behandlung und ärztliche Expertise, die oft nur an den Universitäten vorhanden ist. Auf der anderen Seite sind SEs für die Forschung oft von besonderem Interesse, da durch sie wichtige biomedizinische Zusammenhänge erforscht und aufgedeckt werden können. Forschung an SE ist daher ein wichtiger Bestandteil der universitären biomedizinischen Wissenschaft.

Allerdings hat an den Universitäten hat über die letzten Jahre auf Grund von Sparzwängen eine Fokussierung von Forschungsaktivitäten und klinischer Expertise stattgefunden. Die meisten Universitätsklinika konzentrieren ihre Aktivitäten auf Kernbereiche, die im Wesentlichen durch lokale Stärken/Schwächen vorgegeben werden und sich dadurch in vielen Bereichen überschneiden. So finden sich viele Universitäten mit Schwerpunkten in den Neurowissenschaften, der Herzkreislaufkrankungen, oder der Onkologie, während andere Gebiete nur selten abgebildet sind. Forschung in diesen Schwerpunktbereichen bezieht sich im Allgemeinen auf häufige Erkrankungen. Zudem findet auf Grund von ökonomischen Vorgaben findet im klinischen Bereich zunehmend ein Verdrängungsprozess statt, weil für immer mehr Krankhäuser die finanzielle Leistungsbilanz vordergründig wird. Dies führt auch dazu, dass Professuren zunehmend nach monetären Gesichtspunkten berufen werden und klinische Wissenschaftler, die sich mit SE beschäftigen, geringere Chancen als andere haben, die sich mit häufigeren und/oder ökonomisch relevanten Erkrankungen beschäftigen.

Ein wesentliches Problem in der Versorgung von Patienten mit SEs sind mangelnde Therapieoptionen. Um die Situation zu verbessern muss auf der einen Seite das Wissen über spezifische SE verbessert werden. Auf der anderen Seite müssen Strukturen und Mittel vorhanden sein, die z.B. klinische Studien ermöglichen und so eine Translation von Wissen in die medizinische Praxis fördern. An vielen Universitäten ist die Situation verbessert worden, z.B. durch die Gründung von Translationszentren, es besteht auf diesem Gebiet aber erheblicher Nachholbedarf.

Ziel: Verbesserung der SE-Forschung in akademischen und nicht-akademischen Institutionen

Handlungsempfehlungen, Maßnahmen:

- Bildung von Strukturen die SE-Grundlagenforschung zusammen mit klinischer Forschung und Patientenversorgung nachhaltig ermöglichen
- Förderung von SE-Forschung und ihrer klinischen Anbindung

Zeitschiene: mittelfristig

2.2 Zentrenbildung

Sachstand: Viele der o.g. Probleme würden sich durch die Schaffung von ausreichend finanzierten Zentren angehen lassen. Durch die Bildung eines Zentrums rückt das Thema sowohl für die Universitäten („environment creation“), wie auch für die Öffentlichkeit in den Vordergrund und bekommt Präsenz („public recognition and awareness“). Nur durch eine solche Zentrenbildung kann das Thema längerfristig sich gegen die anderen Hauptthemen unter den allgemein bestehenden Sparzwängen (lokal und bei Mittelgebern) behaupten. Durch eine Nachhaltigkeit der Förderung können akademische Stellen geschaffen werden, die sich dem Thema widmen. Dadurch werden Karrierechancen für junge Wissenschaftler eröffnen, was zur Konsequenz hat, dass sich mehr Wissenschaftler mit dem Thema beschäftigen. Durch eine Zentrenbildung könnten wissenschaftliche und diagnostische Plattformen angeboten werden, die für andere Labore/Kliniken als Referenz fungieren können bzw. die Hochtechnologie vorweisen, die zur Erforschung und Diagnosestellung genutzt werden kann. Die momentane vorhandene Zersplitterung und damit Ineffizienz könnte ebenfalls durch eine Zentrenbildung verbessert werden. Durch eine Zentrenbildung kann ein zentrales Problem der SE angegangen werden, die geringe Zahl der Patienten. Durch Koordinierung und den Aufbau einer Datenbank (Register und/oder Probenbank) könnten Patienten in die entsprechenden Zentren weitergeleitet werden, wo sie in wissenschaftlichen Studien untersucht und betreut werden. Vor kurzem wurden erste solcher Zentren gebildet, jedoch liegen noch keine verlässlichen Erfahrungswerte hinsichtlich der Effektivität und Wirksamkeit vor. Die Finanzierung dieser Zentren ist unklar.

Ziel:

- Verbesserung der strukturellen Voraussetzungen für die Forschung an seltenen Erkrankungen durch Bildung von Zentren
- Verknüpfung von Forschung mit der Versorgung, durch Bündelung von Patienten und medizinischer Expertise in Zentren
- Vernetzung von Zentren und Experten für eine verbesserte Forschung und Versorgung.
- strukturelle und nachhaltige Förderung bzw. Finanzierung

Handlungsempfehlungen, Maßnahmen:

Schaffung von Zentren für Seltene Erkrankungen (sog. SE-Zentren) nach dem in AG3 erarbeiteten Modell und unter Berücksichtigung der im Folgenden aufgeführten Forschungsaspekte.

Zeitschiene: kurzfristig bis mittelfristig

2.2.1 Forschungsaufgaben an SE-Zentren

Sachstand: Forschung an SE muss ein zentraler Aspekt von SE-Zentren sein. Nur durch eine Kombination von Forschung mit Krankenversorgung lässt sich der dringend benötigte translationale Effekt erreichen, der für eine Verbesserung der Versorgung notwendig ist. Um SE-Zentren in ihrer Funktion zu definieren müssen ihre Aufgaben bestimmt werden.

Ziel: Definition von Forschungsaufgaben für SE-Zentren

Zentren geben sich ein Forschungskonzept, das sich sowohl auf die Aufgaben als auch auf die Strukturen bezieht, das die 3 Bereiche der Säulen abbildet, wobei die wesentlichen Punkte lokal abgebildet sein müssen:

Empfehlung:

Forschungsaufgaben müssen sich obligat aus den drei Säulen zusammensetzen (obligat) von Typ A Einrichtungen unter qualifizierter Zusammenarbeit mit der Patientenselbsthilfe: auf der Grundlage der Abbildung um die drei Bereiche zu verknüpfen

- Erforschung von Genetik und/oder Pathogenese von SE
- Grundlagenforschung zur Funktion von Genen bzw. Mutationen, Proteinen und deren Interaktion
- Methodische Entwicklung und Aufbau von Registern und Biobanken
- Erforschung verbesserter Diagnostikmethoden (Diagnostik für alle 5000 – 8000 SE), Integration von Bioinformatik
- Entwicklung neuer, individualisierter Therapiekonzepte
- Translationsforschung (von der präklinischen Forschung inkl. klinische Studien)
- Durchführung klinischer Studien (Langzeit-/Verlaufsstudien, Beobachtungsstudien, Phase I-III Studien, Therapieoptimierungsstudien, interventionell/nicht-interventionell)
- Versorgungsforschung
- Vernetzung mit anderen Zentren/Expertenteams
- Erforschung ethischer Aspekte (optional)

2.3 Kooperation von Akademia und Industrie

Sachstand: Für die meisten seltenen Erkrankungen stehen derzeit keine kausalen Therapien zur Verfügung. Die Entwicklung von neuen Therapien ist teuer und erfordert Verfahren und Methoden, die primär von der Industrie oder in Kooperation mit ihr zu leisten sind. Prinzipiell erfordert die Entwicklung eines Medikamentes im Bereich der SE gleiche Anforderungen und einen zeitlichen, materiellen und finanziellen Aufwand in der gleichen Größenordnung wie im Bereich der Volkskrankheiten. Den Kosten steht aber zunächst eine ungleich geringere Anzahl an zu behandelnden Patienten gegenüber. Neue Kooperationsformen zwischen Wissenschaft und Industrie sind sinnvoll, um patho-physiologisches Expertenwissen im Bereich der SE mit industriellem know-how zu kombinieren, um ein Optimum an möglichen Therapieentwicklungen zu erreichen.

Ziel:

- Verbesserung der Interaktion und Kooperation von Industrie und Akademie
- Verbesserung der Effizienz der Forschung an SE durch Interessensbündelung von Forschungsvorhaben in Industrie und Akademie und somit Schließen der „Translationalen Lücke“

- Verbesserung der strukturellen Voraussetzungen für die Forschung an SE durch engeren Informationsaustausch und Verkürzung der Translationszeiten

Empfehlungen / Maßnahmen :

- Gründen von Informationsplattformen
- Verbesserung der Akzeptanz von Kooperationen zwischen Industrie und akademischen Einrichtungen
- Schaffung eines nationalen Gremiums zur Förderung neuer gemeinsamer SE-Forschungsaktivitäten
- Ausschöpfung vorhandener und Schaffung neuer, internationaler Kooperationsmöglichkeiten

Zeitschiene: mittelfristig

2.4 Zusammenarbeit mit internationalen Partnern

Sachstand: Die Problematik der seltenen Erkrankungen reicht über nationale Grenzen hinaus. Etliche Erkrankungen können nicht einmal durch Bündelung nationaler Kapazitäten adäquat erforscht werden. Daher ist eine verstärkte internationale Kooperation für die erfolgreiche Forschung zu seltenen Erkrankungen unabdingbar. Bereits seit 2003 beteiligt sich das BMBF an der ERA-Net Initiative „E-Rare“ zur besseren Abstimmung von Forschungsförderorganisationen in Europa und EU-assozierten Staaten, die inzwischen in E-Rare-2 bis 2014 weitergeführt wird. Seltene Erkrankungen stellen außerdem einen wichtigen Themenschwerpunkt im siebten Rahmenprogramm (2007-2013) der Europäischen Kommission dar. In den ersten 4 Bekanntmachungen 2007-2010 wurden bereits 50 Verbundprojekte mit über ca. 237 Mio. € gefördert. Über 100 Mio. € sind für weitere Projekte in der 2011 veröffentlichten Bekanntmachung vorgesehen. Darüber hinaus hat die EU-Kommission gemeinsam mit dem US National Institute of Health (NIH) 2010 das International Rare Disease Research Consortium (IRDiRC) gegründet. Ziel des Konsortiums ist, bis 2020 die Entwicklung von 200 neuen Therapien für seltene Erkrankungen und Diagnosemittel für die meisten seltenen Erkrankungen zu ermöglichen. Neben den beiden Gründern beteiligen sich inzwischen zahlreiche weitere nationale Forschungsförderer an dieser Initiative und haben sich verpflichtet, beginnend mit 2010 jeweils mindestens 10 Mio. US\$ in 5 Jahren für die Forschungsziele von IRDiRC bereitzustellen.

Ziel: Verstärkung der internationalen Zusammenarbeit zur Erforschung seltener Erkrankungen

Handlungsempfehlungen, Maßnahmen:

Strategische Weiterentwicklung der Forschungsförderung zur internationalen Kooperation im Bereich seltene Erkrankungen durch geeignete Instrumente

Zeitschiene: kurzfristig