



Stellungnahme der Bundesärztekammer zum Konsultationspapier der Europäischen Kommission Seltene Krankheiten – Eine Herausforderung für Europa

14.02.2008

Allgemeine Bemerkungen

Die Bundesärztekammer begrüßt grundsätzlich die Initiative der Europäischen Kommission, die Forschung zu seltenen Krankheiten, die Betreuung der Patienten und die Entwicklung neuer Therapien zu koordinieren und zu fördern. Die herausragenden Verdienste der europäischen Staaten auf dem Gebiet der seltenen Krankheiten können durch eine entsprechende Initiative zum Wohle der Patienten weiter vorangetrieben werden. Denn gerade Patienten, die unter einer seltenen Krankheit leiden, benötigen präzise Diagnosen, hochwertige Behandlungen und fundierte Informationen. Da z. B. Molekularbiologie und Humangenetik im Bereich seltener Erkrankungen während der letzten Jahre enorme Fortschritte gemacht haben, lohnt es sich, diese Erkrankungen vermehrt auf europäischer Ebene zu erforschen.

Die Bundesärztekammer weist darauf hin, dass die Medizin bereits über ein großes Wissen zu den seltenen Krankheiten verfügt. Bei der Konzeption einer Öffentlichkeitsarbeit sollte bedacht werden, dass bei den meisten Menschen durch Informationen zu einer Krankheit, von der sie nicht selber betroffen sind, Solidarität mit den Betroffenen erzeugt werden kann. Darüber hinaus eröffnen pharmakotherapeutische Durchbrüche bei seltenen Krankheiten bisweilen auch Behandlungsoptionen für weitere Krankheiten („spin-off“).

Grenzüberschreitende Versorgung hat zusätzliche Erschwernisse für Patienten zur Folge. Die Bundesärztekammer würde es daher begrüßen, wenn dem Transfer von Wissen in spezifischen länderübergreifenden Netzwerken Vorrang vor der Mobilität der Patientinnen und Patienten eingeräumt würde.

Antworten auf die Fragen der Europäischen Kommission

Frage 1: Ist die gegenwärtige EU-Definition von „seltene Krankheit“ zufriedenstellend?

Die Definition einer seltenen Krankheit von weniger als 5 pro 10.000 wird grundsätzlich als sinnvoll angesehen. Erkrankungen mit einer Prävalenz im Bereich des Schwellenwertes von 5 pro 10.000 (z. B. Guillain-Barré-Syndrom) sollten ebenfalls einbezogen werden, da ihr frühzeitiges Erkennen und eine gezielte Behandlung vergleichbar schwierig sind wie bei einer *seltene Krankheit*.

Die Bundesärztekammer weist auf die Notwendigkeit der Unterscheidung zwischen der Inzidenz (Anzahl neuer Fälle pro 10.000 Personen und pro Zeiteinheit) und der Prävalenz (Bestand an Fällen pro 10.000 Personen und pro Zeiteinheit) seltener Krankheiten hin. Bei Aussagen zur Häufigkeit von seltenen Krankheiten sollte konsequent zwischen Prävalenz und Inzidenz unterschieden werden, denn die entsprechenden Angaben können zu sehr unterschiedlichen Aussagen führen: Wenn eine Krankheit frühzeitig letal ist, dann ist die Prävalenz sehr viel niedriger als die Inzidenz.

Frage 2: Sind Sie der Meinung, dass es dringend erforderlich ist, die Kodifizierung und Klassifizierung in diesem Bereich zu verbessern?

Das bessere Kodieren und Klassifizieren von seltenen Krankheiten ist wichtig und die vorgesehene enge Zusammenarbeit mit der WHO bei der Überarbeitung der ICD wird begrüßt. Hierbei sollte aber berücksichtigt werden, dass aufgrund von zunehmenden Genotypisierungen zahlreiche seltene Krankheiten mehr und mehr in Untergruppen unterteilt werden, die hinsichtlich Diagnose, Therapie und Prognose differenziert werden müssen. Hier wird es kontinuierlichen Nachbesserungsbedarf geben. Als Beispiele sind die aktuellen Untergruppenbildungen der Cystischen Fibrose und des Morbus Crohn auf der Grundlage neuer Genotypisierungen zu nennen. Morbus Crohn Patienten, die das NOD2-Gen tragen bilden hinsichtlich Therapie und Prognose eine eigenständige Untergruppe, ebenso hängen Therapie und Prognose von Patienten mit Cystischer Fibrose von deren CFTR-Genotyp ab.

Frage 3: Wäre ein europäisches Verzeichnis seltener Krankheiten eine Hilfe im Umgang mit seltenen Krankheiten für das einzelstaatliche oder regionale System Ihres Landes?

Die Bundesärztekammer würde die Einrichtung von Registern für seltene Krankheiten begrüßen. Dies würde nicht nur Aussagen zur Prävalenz seltener Krankheiten ermöglichen, sondern könnte auch Aussagen zu Unterschieden der Behandlung und dem Behandlungserfolg seltener Krankheiten zwischen den Ländern der Gemeinschaft ermöglichen. Ein Perso-

nenbezug der gespeicherten Daten müsste durch Anonymisierung sicher ausgeschlossen werden.

Zu erwägen wäre darüber hinaus die Implementierung eines Meldesystems von Symptomkonstellationen, deren Ursache nicht aufgeklärt wurde. Mit Hilfe entsprechender Datenbanken könnten EDV-gestützte Expertensysteme diagnostische Hilfestellung geben.

Frage 4: Sollten die europäischen Referenznetzwerke dem Wissenstransfer Vorrang einräumen? Oder eher der Mobilität der Patienten? Oder beidem? Wenn ja, wie?

Nach der Bewertung der Bundesärztekammer wäre es am wichtigsten für die Patientenbetreuung und die Forschung, dass in den einzelnen Staaten Referenzzentren für spezielle seltene Krankheiten eingerichtet werden und einer kontinuierlichen Qualitätskontrolle unterliegen. Die Schaffung eines European Reference Network für jede einzelne seltene Krankheit wäre eine große Hilfe. Ein nationales Referenzzentrum für eine bestimmte seltene Krankheit, das Mitglied des European Reference Network ist, sollte ein Qualitätssiegel durch die EU bekommen. Das Ergebnis eines European Reference Network wäre, dass es für jede seltene Krankheit in Europa ein Netzwerk gibt, zu dem sich nationale Referenzzentren zusammengeschlossen haben.

Ein Zusammenschluss der nationalen Referenzzentren bietet die besten Voraussetzungen für koordinierte, ggf. kooperative Aktivitäten auf dem Gebiet der Grundlagen- bzw. klinischen Forschung (Multicenter-Studien) und die Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Strategien für die klinische Versorgung der Patienten mit seltenen Krankheiten. Redundanzen in der Forschung bzw. Planung klinischer Studien könnten somit vermieden bzw. verringert werden. Gleichzeitig böte sich die Möglichkeit, unter Einbeziehung von nationalen Referenzzentren, European Reference Network, Fachgesellschaften und Patientenorganisationen EU-weit abgestimmte Leitlinien und systematische Übersichtsarbeiten zu erarbeiten und auch bei seltenen Krankheiten Evidenz-basierte Entscheidungen in der Diagnostik und Therapie zu treffen. Es ist wichtig, dass in jedem nationalen Referenzzentrum entsprechend der Konzeption von „Comprehensive Care Centers“ immer alle medizinischen Fachdisziplinen repräsentiert sind, die für die Diagnostik und Behandlung der betreffenden Krankheit erforderlich sind. Aufgrund der hohen Anforderungen an ein Referenzzentrum bietet es sich an, die nationalen Referenzzentren an Universitäten anzugliedern. Die zuständige Universität sollte bestätigen, dass sie bereit ist, ein nationales Referenzzentrum zu beherbergen und Verantwortung zu übernehmen. Sehr wichtig ist hierbei der Aspekt der Langfristigkeit.

Grenzüberschreitende Versorgung hat zusätzliche Erschwernisse (Sprachprobleme, Probleme auf Grund kultureller Unterschiede und unterschiedlicher Regelungen der Bezahlung von Leistungen) für Patienten zur Folge. Die Bundesärztekammer würde es daher begrüßen,

wenn dem Transfer von Wissen in spezifischen länderübergreifenden Netzwerken Vorrang vor der Mobilität der Patientinnen und Patienten eingeräumt würde. Wo immer möglich sollten auch regionale Versorgungsstrukturen zwischen den einzelnen Mitgliedsstaaten zur Geltung kommen.

Frage 5: Sollten in diesem Bereich Online- und elektronische Hilfsmittel eingesetzt werden?

Aus Sicht der Bundesärztekammer sind elektronische Informationssysteme unverzichtbar u. a. für die Etablierung von Registern zu seltenen Krankheiten; eine Registrierung der europäischen Studien zu seltenen Krankheiten ist zu empfehlen. Der Zugang zu öffentlichen Studienregistern für Patienten bzw. Patientenorganisationen könnte die Akzeptanz und Rekrutierung von Patienten für klinische Studien zu neuen diagnostischen und therapeutischen Strategien bei seltenen Krankheiten verbessern. Ein Personenbezug der gespeicherten Daten müsste durch Anonymisierung sicher ausgeschlossen werden.

Über diese elektronischen Hilfsmittel könnten auch unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei seltenen Krankheiten systematisch erfasst werden. E-Technologien sind auch hilfreich in der Prävention von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bzw. Medikationsfehlern (z.B. Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen, Dosierungsfehler) bei der Verordnung neuer Wirkstoffe zur Behandlung seltener Krankheiten.

Die bisherigen Erfahrungen mit diagnosespezifisch ausgerichteten papiergebunden „Befundordnern“ unter Kontrolle von Patienten mit seltenen Erkrankungen legen nahe, dass auch die elektronische Umsetzung im Rahmen elektronischer Gesundheitsakten für die Patienten von erheblichem Nutzen sein kann. Dabei sind technische wie auch rechtliche Rahmenbedingungen zu schaffen, die den Zugriff unbefugter Dritter auf die Daten wirksam verhindern und den betroffenen Patienten selbst eine Handhabung des elektronischen Mediums ermöglichen. Zur verbesserten Behandlung von Patienten mit seltenen Krankheiten in Notfallsituationen kann ein elektronischer Notfalldatensatz beitragen. Bei der Entwicklung und Nutzung von E-Health im Bereich der seltenen Krankheiten sind Aspekte des Datenschutzes sowie hinreichend restriktive Regelungen hinsichtlich des Zugriffs auf die oben genannten Register besonders wichtig. Kommerzieller Missbrauch (z. B. unaufgeforderte Bereitstellung von Hilfsangeboten bzw. Werbung für neue diagnostische oder therapeutische Strategien) wie auch Zugriffe anderer unbefugter Dritter auf Patientendaten müssen unbedingt verhindert werden.

Jedes European Reference Network für eine bestimmte seltene Krankheit sollte für die Implementierung und Aufrechterhaltung der jeweiligen elektronischen Informationssysteme zuständig sein.

Frage 6: Wie kann der Zugang zu qualitativ hochwertigen Tests für seltene Krankheiten weiter verbessert werden?

Die Bundesärztekammer begrüßt die Entwicklung von klar formulierten, transparenten EU-weit geltenden Normen und Verfahren, die einen grenzüberschreitenden Austausch von Blut- bzw. Gewebeproben von Patienten und entsprechender diagnostischer Tests ermöglichen. Angesichts des zunehmenden Stellenwertes von zielgerichteten (targeted) medikamentösen Therapiestrategien bzw. von Biopharmazeutika zur Behandlung von seltenen Krankheiten ist die EU-weite Verfügbarkeit exakter diagnostischer Tests und die Etablierung von nationalen bzw. internationalen Referenzlaboratorien besonders wichtig, um anhand geeigneter, qualitativ hochwertiger Tests bzw. Biomarker-Diagnostik und prognostische Einschätzung seltener Krankheiten zu verbessern. Darüber hinaus werden valide Tests bzw. Biomarker für die Beurteilung des Therapieansprechens auf neue Wirkstoffe dringend benötigt.

Aus dem vorgelegten Konsultationspapier ist die Absicht der Europäischen Kommission erkennbar, die Qualität von Laboruntersuchungen im Bereich seltener Krankheiten durch Akkreditierungs- bzw. Zertifizierungsverfahren sichern zu wollen. Die Bundesärztekammer weist darauf hin, dass das Instrument der Zertifizierung bzw. Akkreditierung ungeeignet ist, die Qualität der diesbezüglichen Untersuchungen zu sichern. In Deutschland haben sich die Qualitätsanforderungen der ärztlichen Weiterbildung sowie das MTA-Gesetz bewährt. In diesen Regelungen werden der Zugang zu Laboruntersuchungen und die notwendige Qualifikation der Untersucher geregelt. Die Bundesärztekammer weist des Weiteren auf die lange Tradition von Richtlinien zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (incl. Ringversuchen) hin, die in Deutschland seit vielen Jahren gesetzlich verpflichtend sind. Eine Novelle der Richtlinie zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen wurde im November 2007 vom Vorstand der Bundesärztekammer verabschiedet und sieht eine Ausweitung auf wesentliche Elemente von Qualitätsmanagement vor. Eine zusätzliche Akkreditierung der entsprechenden Laboratorien ist in Deutschland entbehrlich. Eine europaweite Pflichtakkreditierung wird daher von der Bundesärztekammer abgelehnt. Nur für Mitgliedsstaaten, in denen durch spezifische nationale Regelungen eine ausreichende Qualitätssicherung der entsprechenden Laboruntersuchungen nicht gewährleistet ist, könnten subsidiär entsprechende Akkreditierungsregelungen angezeigt sein. Diese subsidiären Regelungen dürfen jedoch nicht dazu führen, dass überlegene Verfahren der Qualitätssicherung durch das Fehlen einer europäischen Akkreditierung diskriminiert werden.

Frage 7: Sehen Sie einen dringenden Bedarf an einer Bewertung eines möglichen Bevölkerungsscreenings auf EU-Ebene?

Bezogen auf die Einführung eines Bevölkerungsscreenings für seltene Krankheiten jenseits der Neugeborenenperiode ist grundsätzlich darauf hinzuweisen, dass der Nutzen von Screeningprogrammen wissenschaftlich belegt sein muss. Neben den möglichen therapeutischen Konsequenzen weiterer Untersuchungen sind hierbei die Sensitivität und Spezifität der Testverfahren von besonderer Bedeutung. Auch auf die Notwendigkeit einer adäquaten Aufklärung insbesondere bei positiven Befunden ist hinzuweisen. Studien zum Nutzen von Bevölkerungsscreening-Programmen unter Evaluation möglicher Risiken fehlen weitgehend.

Als positives Beispiel eines Bevölkerungsscreenings wird auf den hohen Standards und die Erfolge des Neugeborenencreenings¹ in Deutschland hingewiesen. Eine Ausweitung des Neugeborenencreenings auf weitere Krankheiten wird derzeit für nicht notwendig erachtet.

Ausführungen zum Stellenwert der Primärprävention

Die Bundesärztekammer begrüßt, dass im vorgelegten Papier auf den Stellenwert der Folsäureprophylaxe hingewiesen wird. Es wird u. a. empfohlen, in diesem Kontext auch auf die Notwendigkeit einer Jodprophylaxe während der Schwangerschaft und Stillzeit hinzuweisen. Insgesamt sollte der Stellenwert der Primärprävention gestärkt werden (Impfungen, Fluoridprophylaxe, Vitamin D-Prophylaxe).

Frage 8: Stellen Sie sich als Lösung des Problems des Zugangs zu Arzneimitteln für seltene Leiden eine einzelstaatliche Lösung oder eine Lösung auf EU-Ebene vor?

Aus Sicht der Bundesärztekammer sollten Entscheidungen und Maßnahmen der primären Prävention bei seltenen Erkrankungen den European Reference Networks zugeordnet werden.

Im Zusammenhang mit der in der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vorgesehenen Harmonisierung des Binnenmarktes für neue Arzneimittel und einem zentralisiertem Verfahren auch für die Zulassung von neuen Arzneimitteln bei seltenen Krankheiten sollte der Zugang auf EU-Ebene geregelt werden. Ein wichtiges Ziel der laufenden bzw. geplanten Aktivitäten im Bereich der seltenen Krankheiten muss es sein, den bisher häufig praktizierten Off-Label- bzw.

¹ Beim erweiterten Neugeborenencreening in Deutschland wird auf die folgenden Zielkrankheiten gescreent: Hypothyreose, Adrenogenitales Syndrom, Biotinidasemangel, Galaktosämie, Phenylketonurie, Hyperphenylalaninämie, Ahornsirupkrankheit, Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel, Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel, Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel, Carnitinzyklusdefekte, Glutaracidurie Typ I, Isovalerianacidämie (Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres [Kinder-Richtlinien] zur Einführung des erweiterten Neugeborenen-Screenings vom 21.12.2004 (BAanz. Nr. 60 [S. 4833] vom 13.03.2005)

Unlicensed Use von Arzneimitteln bei seltenen Krankheiten zu reduzieren. Hierzu sind kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von neuen Arzneimitteln für seltene Krankheiten („orphan drugs“) erforderlich, deren Design sich eindeutig an den Bedürfnissen der Patienten orientieren sollte. Der „compassionate use“ von Arzneimitteln bei Patienten mit seltenen Krankheiten, die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufrieden stellend behandelt werden können, sollte in EU-weit koordinierten Programmen erfolgen. Das in der o. g. Verordnung vorgesehene Gutachten der EMEA über die Bedingungen für die Verwendung und die Bereitstellung des jeweiligen Arzneimittels sowie über die Zielpatienten sollte in enger Abstimmung mit dem zuständigen European Reference Network erfolgen. Eine schnelle Umsetzung der EG-Verordnung zum „compassionate use“ in das nationale Arzneimittelrecht ist bei seltenen Krankheiten, für die keine oder nur wenige Arzneimittel zur Verfügung stehen, von besonderer Bedeutung.

Die pharmazeutische Industrie hat in den letzten Jahren verstärkt Arzneimittel für seltene Krankheiten (z.B. metabolische Krankheiten wie Mukopolysaccharidose und Glykogenspeicherkrankheiten des Muskels, Tumore) entwickelt und für einige dieser Arzneimittel nach Zulassung allerdings rasch eine Ausweitung der Anwendungsgebiete beantragt. Diese neue Strategie (Entwicklung von „Nichebuster“ anstatt „Blockbuster“) sollte bei Entscheidungen zur Finanzierung klinischer Studien bzw. des „compassionate use“ bei seltenen Krankheiten berücksichtigt werden.

Im Zusammenhang mit dieser Frage muss darauf hingewiesen werden, dass sich die rechtlichen Instrumente zur Erstattung von Arzneimitteln im europäischen Vergleich erheblich unterscheiden. Es werden verschiedene Instrumente zur Kostendämpfung verwendet und es besteht in einigen Mitgliedsstaaten die Möglichkeit, die (öffentlichen) Arzneimittelausgaben durch die Aufnahme (Positivliste) bzw. den Ausschluss (Negativliste) bestimmter Arzneimittel in den Leistungskatalog zu regeln. Eine europaweit einheitliche Bewertung des Nutzens bzw. der Risiken neuer Arzneimittel für die Behandlung seltener Krankheiten sollte deshalb angestrebt werden.

Frage 9: Sollte die EU eine Verordnung zu Medizingeräten und Diagnostika für seltene Krankheiten erlassen?

Aus Sicht der Bundesärztekammer würde es genügen, Expertengruppen, die sich wissenschaftlich mit bestimmten seltenen Krankheiten befassen, einen finanziellen Anreiz zu bieten, damit diese sich für die Entwicklung neuer Diagnostik- und Therapie-Verfahren engagieren. Hierzu sind langfristige Programme mit Netzwerkcharakter erforderlich.

Frage 10: Welche Art von spezialisierten sozialen und pädagogischen Diensten für Patienten mit seltenen Krankheiten und deren Familien sollte auf EU-Ebene und auf einzelstaatlicher Ebene empfohlen werden?

Soziale und pädagogische Dienste sollten angemessen als Bestandteil der Referenzzentren festgelegt werden.

Frage 11: Welches Führungs- und Finanzierungsmodell wäre für Archive, Datenbanken und Biobanken geeignet?

Datenbanken, Biobanken und Archive sollten unter der Obhut der European Reference Networks stehen. Nur dann ist ein optimaler Nutzen gewährleistet. Behördliche Strukturen werden als nicht angemessen bewertet.

Als Finanzierungsmodell wird ein Antrags- / Begutachtungs- / Bewilligungsverfahren für öffentliche Fördermittel empfohlen.

Frage 12: Wie sehen Sie die Rolle der Partner (Industrie und Wohlfahrtsverbände) in einer Gemeinschaftsmaßnahme zu seltenen Krankheiten? Welches Modell wäre am besten geeignet?

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. Patientenorganisationen sollten als feste Kooperationspartner der European Reference Networks fungieren und in alle Aktivitäten der Networks einbezogen werden. Dabei ist die öffentliche Finanzierung der Patientenorganisationen entscheidend, um Interessenkonflikte bzw. ökonomisch motivierte Einflussnahme zu verhindern.

Die Kooperation von Industrie, Patientenorganisationen, gemeinnützigen und öffentlichen Institutionen muss grundsätzlich den Prinzipien der Transparenz und der Unabhängigkeit aller Partner folgen.

Frage 13: Halten Sie es ebenfalls für sinnvoll, Aktionspläne zu erstellen? Wenn ja, sollten diese in Ihrem Land auf einzelstaatlicher oder regionaler Ebene erstellt werden?

Die Bewertung von Aktionsprogrammen kann nur für einzelne Krankheiten erfolgen. Bei der Konzeption entsprechender Programme ist darauf zu achten, dass die entsprechenden Zentren über ausreichende Patienten bzw. Patientendaten verfügen, um verwertbare Ergebnisse zu erzielen.

Frage 14: Sind Sie der Meinung, dass es erforderlich ist, eine neue Europäische Agentur für seltene Krankheiten zu gründen und im Jahre 2009 eine Machbarkeitsstudie in Auftrag zu geben?

Die Bundesärztekammer würde die Einrichtung eines wissenschaftliches „Advisory Committee on Rare Diseases (EU-Beratungsausschusses für seltene Krankheiten)“ grundsätzlich begrüßen. Ihr sollte eine Machbarkeitsstudie vorausgehen, die Auftrag des Beratungsausschusses definiert und Vorschläge für die Umsetzung enthält sowie den zu erwartenden Nutzen darstellt.

Der Arbeitsauftrag einer Europäischen Agentur für seltene Krankheiten erschließt sich aus dem Konsultationspapier nicht hinreichend bzw. wird nicht ausreichend von der Aufgabe des EU-Beratungsausschusses abgegrenzt.