



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

# **Versorgung seltener Erkrankungen – eine Herausforderung?**

Forum Bioethik

Berlin, 25. April 2018

**Antje Behring**

**Teamleitung Frühe Nutzenbewertung, Abteilung Arzneimittel  
des Gemeinsamen Bundesausschusses**



# Versorgung, Zentren, Netzwerke

- Aufgrund der Zerstreuung der Patientenpopulationen und der Vielzahl sehr heterogener Krankheitsbilder: flächendeckende Versorgung nicht geeignet
- Bündelung für die Zusammenarbeit von Spezialisten und Austausch von Fachwissen
- Lotsenfunktion für Patienten
- Einsatz von modernen Informations- und Kommunikationstechnologien für wohnortnahe Versorgung
- Förderung des multidisziplinären Ansatzes
- Verfügbarkeit von indikationsübergreifender Diagnostik und Ressourcen



# Seltene Erkrankungen in der spezialisierten Behandlung

- neues Behandlungsangebot für Patienten, die an einer schweren oder **seltene Erkrankung leiden**: die ambulante spezialfachärztliche Versorgung – ASV.
- Die Behandlung erfolgt durch interdisziplinäre Ärzteteams in Praxen und Kliniken - zu gleichen Rahmenbedingungen ( § 116b neu).
- Der G-BA legt für jede Erkrankung fest, welche Anforderungen das ASV-Team erfüllen muss: z.B.
  - Facharztqualifikationen, Leistungen des Kernteams, der Teamleitung
  - Diagnostik
  - muss nicht selbst vorgehalten werden: Kooperation mit Einrichtungen (zum Beispiel Krankenhäusern), die das Geforderte bereitstellen, möglich.

# Seltene Erkrankungen in der spezialisierten Behandlung

erwünschte Effekt der ambulanten spezialärztlichen Versorgung (ASV) bezüglich der Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen kann derzeit nur an den Teilnahmen zur ASV festgemacht werden:

Für die seltenen Erkrankungen sind derzeit in Kraft:

- Marfan-Syndrom (Inkrafttreten: 30.06.2015)
- Pulmonale Hypertonie (Inkrafttreten: 01.06.2016)
- Tbc (Inkrafttreten: 26.08.2016)
- Mukoviszidose (Inkrafttreten: 18.03.2017)
- Morbus Wilson (Plenum: 16.03.2018) ausstehend: Nichtbeanstandung des BMG.

Die derzeitige Anzahl der ASV-Teams und die damit in der ASV behandelten Patienten ist vergleichsweise gering

















































➤ mit den vorliegenden Daten kann noch keine Einschätzung zur Bedeutung der ASV für die Versorgung seltener Erkrankungen vorgenommen werden.



# Europäische Referenznetzwerke

24 ERNs wurden  
2017 eingerichtet.

- 900 hochspezialisierte Abt.
- über 300 Krankenhäuser
- in 26 Mitgliedstaaten

ERN CRANIO	Europäisches Referenznetzwerk für kraniofaziale Anomalien und Ohren-, Nasen-, Halsstörungen (Infoblatt   – Website) <a href="http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ern/docs/emcranio_factshe...">http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ern/docs/emcranio_factshe...</a>  
Endo-ERN	Europäisches Referenznetzwerk für endokrine Krankheiten (Infoblatt   – Website)
ERN EpiCARE	Europäisches Referenznetzwerk für Epilepsien (Infoblatt   – Website)
ERKNet	Europäisches Referenznetzwerk für Nierenkrankheiten (Infoblatt   – Website)
ERN-RND	Europäisches Referenznetzwerk für neurologische Krankheiten (Infoblatt   – Website)
ERNICA	Europäisches Referenznetzwerk für hereditäre und kongenitale Anomalien (Infoblatt   – Website)
ERN LUNG	Europäisches Referenznetzwerk für Atemwegserkrankungen (Infoblatt   – Website)
ERN Skin	Europäisches Referenznetzwerk für Hautkrankheiten (Infoblatt   – Website)
ERN EURACAN	Europäisches Referenznetzwerk für Krebskrankheiten bei Erwachsenen (solide Tumoren) (Infoblatt   – Website)
ERN EuroBloodNet	Europäisches Referenznetzwerk für hämatologische Krankheiten (Infoblatt   – Website)
ERN eUROGEN	Europäisches Referenznetzwerk für urogenitale Krankheiten (Infoblatt   – Website)
ERN EURO-NMD	Europäisches Referenznetzwerk für neuromuskuläre Krankheiten (Infoblatt   – Website)
ERN EYE	Europäisches Referenznetzwerk für Augenkrankheiten (Infoblatt   – Website)
ERN GENTURIS	Europäisches Referenznetzwerk für genetisch bedingte Tumor-Risiko-Syndrome (Infoblatt   – Website)
ERN GUARD-HEART	Europäisches Referenznetzwerk für Herzkrankheiten (Infoblatt   – Website)
ERN ITHACA	Europäisches Referenznetzwerk für kongenitale Fehlbildungen und seltene geistige Beeinträchtigungen (Infoblatt   – Website)
MetabERN	Europäisches Referenznetzwerk für hereditäre Stoffwechselstörungen (Infoblatt   – Website)
ERN PaedCan	Europäisches Referenznetzwerk für Krebskrankheiten im Kindesalter (Hämatologie-Onkologie) (Infoblatt   – Website)
ERN RARE-LIVER	Europäisches Referenznetzwerk für hepatologische Krankheiten (Infoblatt   – Website)
ERN ReCONNET	Europäisches Referenznetzwerk für Bindegewebe- und muskuloskeletale Krankheiten (Infoblatt   – Website)
ERN RITA	Europäisches Referenznetzwerk für immunologische, autoinflammatorische und Autoimmunkrankheiten (Infoblatt   – Website)
ERN TRANSPLANT-CHILD	Europäisches Referenznetzwerk für Transplantation im Kindesalter (Infoblatt   – Website)
VASCERN	Europäisches Referenznetzwerk für seltene multisystemische Gefäßkrankheiten (Infoblatt   – Website)



# Diagnose

- In der ärztlichen Routine kaum Berührungspunkte mit seltenen Erkrankungen
- Komplexes Erscheinungsbild, fehlen von Leitsymptomen – verzögerte Diagnosestellung
- Diagnosewege zum Teil unbekannt, Ansatzpunkte zur Beschleunigung der Diagnosestellung sind zu ermitteln
- Bestrebungen nach besserer Klassifikation, auch bei Verdachtsdiagnosen, einheitliche Kodierung für Klinik, Forschung und Register
- Forschende Zentren für spezialisierte seltene Erkrankungen nötig
- Früherkennungsuntersuchungen, z.B. im Rahmen von Screeningprogrammen ?





# Screeningprogramme, Diagnostik

Die Angemessenheit orientiert sich bei der Bewertung der Zielerkrankung anhand der folgenden Kriterien (vgl. Wilson & Jungner 1968):

1. bedeutsames Gesundheitsproblem
2. Die Biologie muss weitgehend verstanden sein
3. Die Erkrankung muss eine identifizierbare Frühphase haben.
4. Die Behandlung im Frühstadium muss wirksamer sein als im Spätstadium.
5. Abschätzung der Richtigkeit einer Diagnose
6. geeigneter Test für die Entdeckung der Frühphase der Erkrankung
7. Der Test muss für die Bevölkerung annehmbar sein.
8. Die Untersuchungsintervalle des Screening-Tests müssen im vor hinein bekannt sein.
9. Einrichtungen (Ressourcen) müssen bereits verfügbar sein,
10. Das Risiko eines assoziierten physischen und psychischen Schadens muss bewiesenermaßen geringer sein als der Nutzen
11. Kosten/ Nutzen in einem annehmbaren Verhältnis



# Screeningprogramme, Diagnostik

Eine frühzeitige und korrekte Diagnose ist aber nur dann für den Patienten von Nutzen, wenn auch eine entsprechende Therapie gegeben ist.

## Screening von Neugeborenen zur Früherkennung der Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie (19.10.2017 Beschluss)

*Das IQWiG kommt zu dem Ergebnis, dass **mangels aussagekräftiger Evidenz Nutzen oder Schaden des Screenings auf Tyrosinämie Typ I unklar sind**. In den eingeschlossenen und ausgewerteten Studiendaten zeigt sich jedoch - bei insgesamt **geringen Fallzahlen** -, dass **bei frühem Therapiebeginn kein Kind in der Interventionsgruppe\* verstarb**. Auch ein **Leberversagen, eine Lebertransplantation oder ein HCC wurden im Gegensatz zu den Kontrollgruppen bei keinen Kindern in den Interventionsgruppen festgestellt**. Dies wird als eine **Tendenz** für einen - vom IQWiG geforderten - **dramatischen Effekt interpretiert**.*

*\*Behandlung mit Nitisinon gekoppelt mit spezieller Diät.*



# Orphan Drugs in der frühen Nutzenbewertung



# Comparing Access to Orphan Medicinal Products (OMPs) in the United Kingdom and other European countries

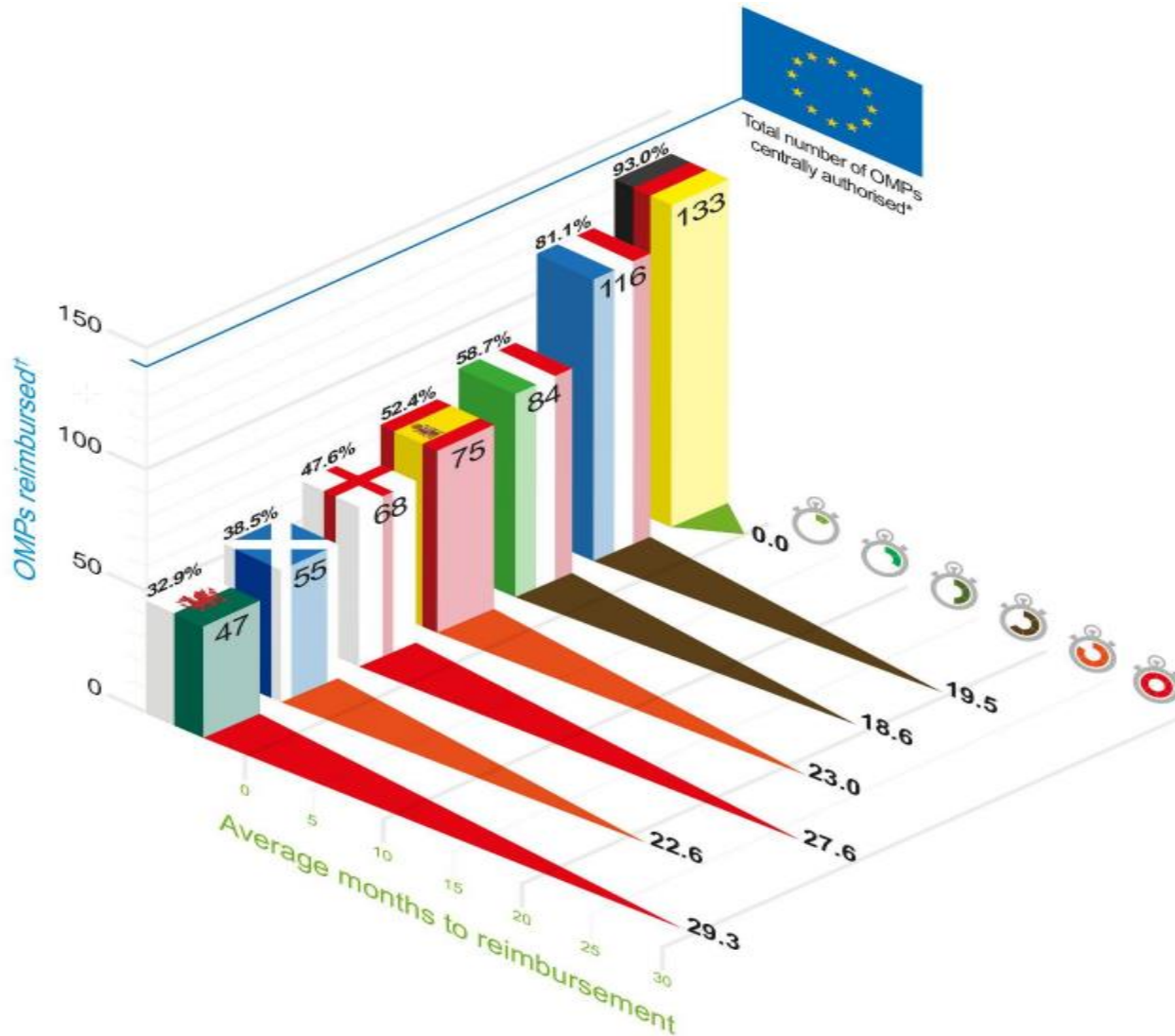
March 2017

Bernarda Zamora, François Maignen, Phill O'Neill,  
Jorge Mestre-Ferrandiz, Martina Garau



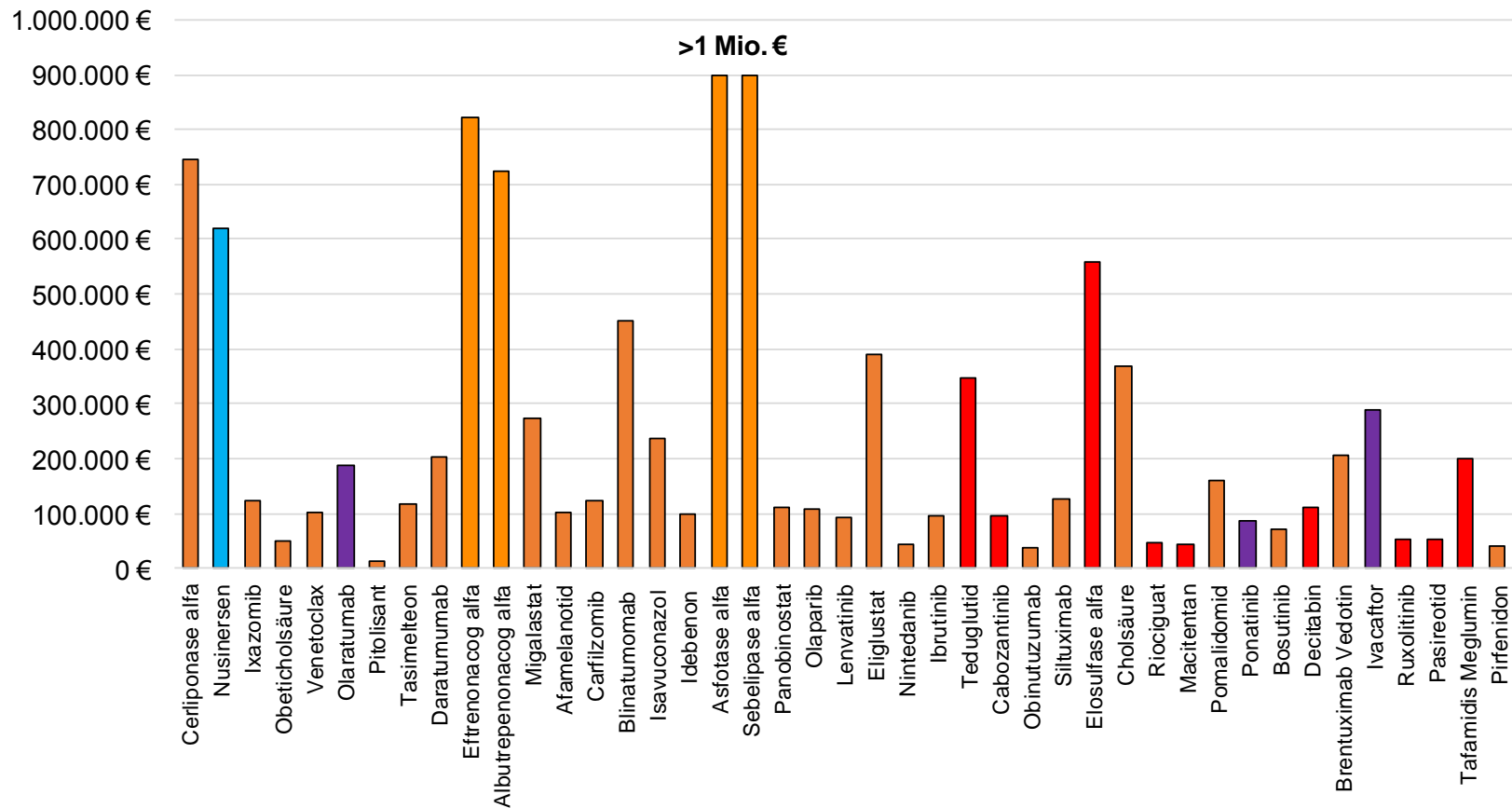
Health Economics (OHE) Research & Consulting: betreiben Forschung und bietet Beratungsdienstleistungen im Bereich der Gesundheitsökonomie und damit verbundener politischer Fragen, die sich auf die Gesundheitsversorgung und die Biowissenschaftsbranche auswirken

# Access of OMPs and average number of months to reimbursement of OMPs



# Jahrestherapiekosten von Orphan Drugs

Maximal Jahrestherapiekosten pro Patient bei Markteintritt  
(Quelle: G-BA-Beschluss)



# Definition eines Zusatznutzens in der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel (AMNOG)

- patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität, der quantitativ oder qualitativ höher ist als der Nutzen, den die zweckmäßige Vergleichstherapie aufweist. (AM-NutzenV)
- Der Zusatznutzen wird beurteilt hinsichtlich:
  - der **Aussagesicherheit** (Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt)
  - des **Ausmaßes**
    - erheblich, beträchtlich, geringer Zusatznutzen
    - nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
    - Zusatznutzen nicht belegt
    - geringerer Nutzen



# Incentives für Orphan Drugs

- spezieller Rechtsrahmen für Orphan Drugs geschaffen
- positiver Zusatznutzen garantiert, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den letzten zwölf Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt (lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen)
- vereinfachte Dossieranforderungen
- kein Vergleich gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie, die Bewertung erfolgt auf Basis der für die Zulassung eingereichten Studien



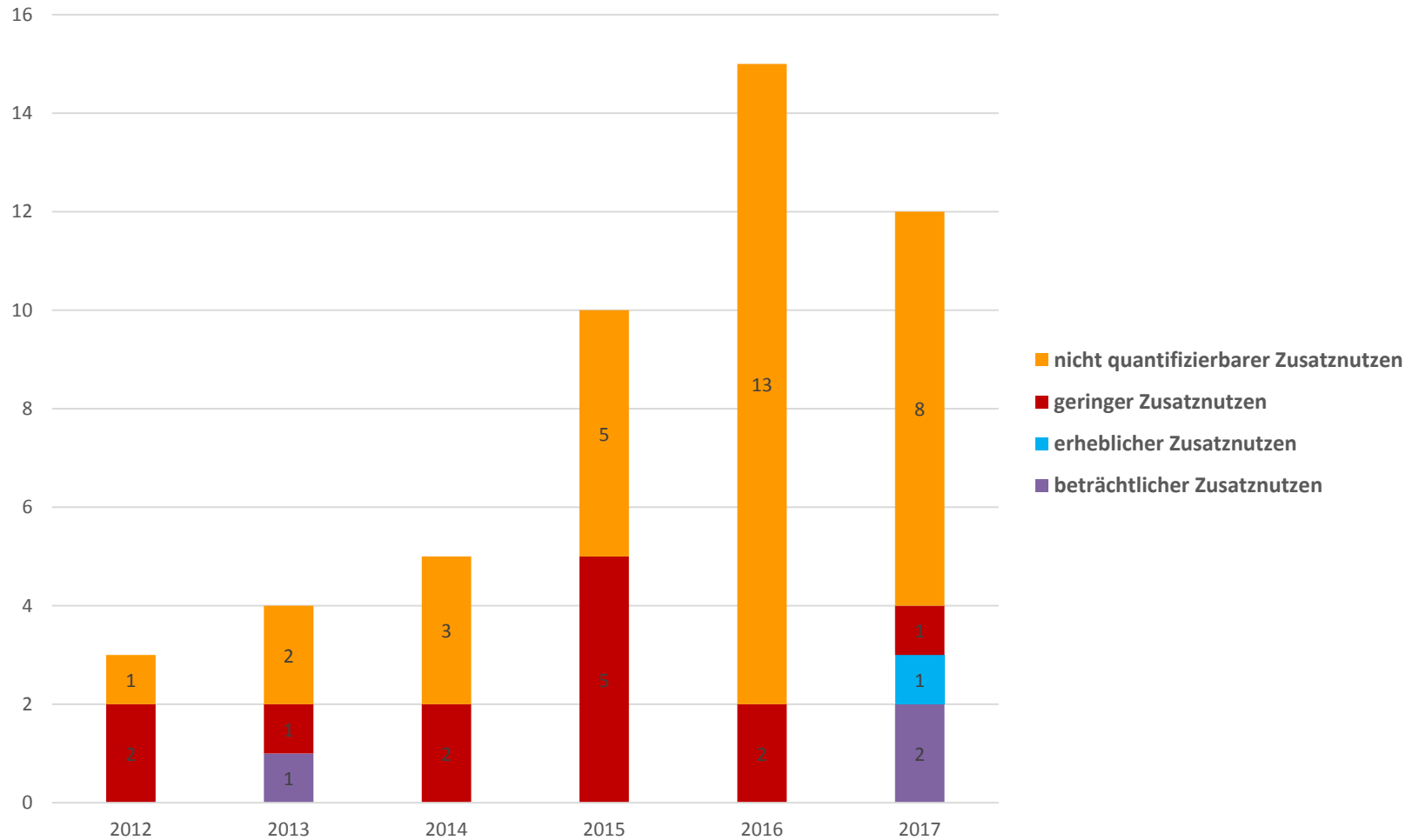


# Definition Orphan – Drug - Designation

- Ein Arzneimittel kann dann den Status als Orphan Drug erhalten, wenn weniger als 5 von 10.000 Menschen in der Europäischen Union von der Erkrankung betroffen sind,
- die Erkrankung lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität nach sich zieht und
- für sie bisher noch keine zufriedenstellende Methode für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen wurde oder das betreffende Arzneimittel für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von bedeutsamem Nutzen sein wird.



# Orphan Drugs: Anzahl der GBA-Beschlüsse mit Ausmaß des Zusatznutzens von 2012-2017



# Orphan Drug Bewertung NUSINERSEN

a) Für Patienten mit 5q-assoziiertes spinaler Muskelatrophie (5q-SMA) Typ 1:

**Ausmaß des Zusatznutzens:**

Erheblich

b) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 2:

**Ausmaß des Zusatznutzens:**

Beträchtlich

c) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 3:

**Ausmaß des Zusatznutzens:**

Nicht quantifizierbar

d) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 4:

**Ausmaß des Zusatznutzens:**

Nicht quantifizierbar



# Ergebnisse der Re-Bewertungen nach Überschreiten der 50-Mio-Grenze

Wirkstoff	Anwendungsgebiet	Orphanbewertung	erneute Bewertung	Grundlage für erneuten Beschluss
<i>Daratumumab</i>	Multiples Myelom	nicht quantifizierbarer ZN	Zusatznutzen nicht belegt	keine direkt vergleichenden Studien
<i>Carfilzomib</i>	Multiples Myelom	nicht quantifizierbarer ZN	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	randomisierte, offenen, kontrollierte Phase III-Studie: Vorteil Gesamtüberleben, positive Effekte bei Symptomatik, Anhaltspunkte für Verbesserungen in der Lebensqualität
<i>Macitentan</i>	pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)	geringer ZN	Zusatznutzen nicht belegt	randomisierte, kontrollierte, doppelblinde 3-armige Studie: Placebokontrolle nicht adäquat
<i>Ibrutinib</i>	1. chronische lymphatischer Leukämie (CLL), 2. Mantelzell-Lymphom,	nicht quantifizierbarer ZN	Mantelzell-Lymphom: Zusatznutzen nicht belegt/ Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen CCL: Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen + neue Gruppe: nicht belegt	kein (in)direkter Vergleich; offene Studie: Vorteil Gesamtüberleben; randomisierte, offene Phase-III: große Verbesserung Lebensqualität
<i>Pomalidomid</i>	Multiples Myelom	beträchtlicher ZN	Gruppe A: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen ZN, Gruppe B: ZN nicht belegt	randomisierten, aktiv kontrollierte, offene Phase-III-Studie: Vorteil Gesamtüberleben, positive Effekte Lebensqualität
<i>Ruxolitinib</i>	Splenomegalie oder Symptomen bei u.a. primärer Myelofibrose	geringer ZN	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen ZN (gegenüber BSC)	randomisierte, zweiarmige, verblindete, placebokontrollierte Phase-III-Studie: Vorteil Gesamtüberleben, deutliche Verbesserung Morbidität



# Tendenz zur Orphanisierung?

- Aufhebung der Orphan Drug Designation bei bestimmten seltenen Erkrankungen:
  1. zystische Fibrose (Lumacaftor/Ivacaftor)
  2. Hämophilie B (Nonacog beta pegol)
  3. Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Bosutinib)
  
- Keine generelle Orphanisierung erkennbar
  
- Ausnahme: bei onkologischen Indikationen



# Zusammenfassung: Orphan Drugs Bewertungen

- Relevanter (steigender) Kostenfaktor für gesetzliche Krankenkassen, unter anderem auch in der Zusatznutzenfiktion begründet
- Insbesondere bei Orphan Drugs fehlen „Leitplanken“ oder „Obergrenzen“ für Preise
- Mittelfristig wird eine normative, am Zusatznutzen orientierte, methodisch hinterlegte Ermittlung der Erstattungsbeträge benötigt.
- Zumeist wenig Hinweise auf klinische Wirksamkeit und Sicherheit, Langzeiteffekte sind unklar
- häufig fehlende Vergleichsstudien oder fehlende (ausstehende) Nachweise für einen (Zusatz)nutzen
- Befristungen der Beschlüsse stellen Zwischenlösung dar, berücksichtigen auch Anforderungen der EMA (beispielsweise Registerauflagen)
- Bei Orphan Drugs für kleine Patientengruppen mit geringer Evidenz ist eine gesetzlich vorgeschriebene Teilnahme an einem klinischen Register wünschenswert



# Berücksichtigung von Registerdaten



# Berücksichtigung von Registerdaten

## Erste Beschlüsse unter Berücksichtigung von zu erwartenden Registerdaten

- Idebenon
- Asfotase alfa
- Afamelanotid

## Aktuelles Vorgehen im Rahmen von befristeten Beschlüssen

- Auflagen und Fristen der EMA werden berücksichtigt
- Ergänzende Auflagen durch den G-BA und Beratungsangebot

*„Ergänzend zu den Anforderungen der EMA **sind zusätzliche Daten für die in Deutschland behandelten Patienten zu erfassen**. Auf diese Weise sollen für den deutschen Versorgungskontext repräsentative Daten zu patientenrelevanten Endpunkten generiert werden [...].“*





# Berücksichtigung von Registerdaten

Wesentliche Anforderungen an Registerdaten als Diskussionsgrundlage:

1. Generierung von vergleichender Evidenz muss gewährleistet sein
  - Mit indikationsspezifischen Registern werden auch Daten alternativ behandelter Patienten erfasst
  - Beginn der Datenerhebung vor dem geplanten Marktzugang (Kontrollgruppe)
2. Erhebung von Krankheitssymptomatik und Lebensqualität ist essentiell
3. Vollständigkeit der Information und der Daten
4. Register sollen repräsentative Stichprobe der GKV-Population untersuchen
5. Kompatibilität mit bestehenden Registern (Vermeidung von Doppelerfassungen)

Bislang kein geeignetes Verfahren bis zur Verfügbarkeit von AMNOG-relevanten Daten:

ggf. **kontrollierter Zugang** in spezialisierten Zentren im Rahmen von Studien oder eines indikationsspezifischen Registers

**Alternative Finanzierungsmodelle** für einen Übergangszeitraum



# Register

„Patient registries are organised systems that use observational methods to collect uniform data on a population defined by a particular disease, condition, or exposure, and that is followed over time.“

**Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477)**

**§ 65c Klinische Krebsregister**

- Zur Verbesserung der Qualität der onkologischen Versorgung richten die Länder klinische Krebsregister ein. Die klinischen Krebsregister haben insbesondere folgende Aufgaben:
- die personenbezogene Erfassung der Daten aller in einem regional festgelegten Einzugsgebiet stationär und ambulant versorgten Patientinnen und Patienten über das Auftreten, die Behandlung und den Verlauf von bösartigen Neubildungen einschließlich ihrer Frühstadien sowie von gutartigen Tumoren des zentralen Nervensystems nach Kapitel II der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) mit Ausnahme der Daten von Erkrankungsfällen, die an das Deutsche Kinderkrebsregister zu melden sind,
  - die Auswertung der erfassten klinischen Daten und die Rückmeldung der Auswertungsergebnisse an die einzelnen Leistungserbringer,
  - den Datenaustausch mit anderen regionalen klinischen Krebsregistern bei solchen Patientinnen und Patienten, bei denen Hauptwohnsitz und Wohnort unterschiedlich sind, sowie mit Auswertungsstellen der klinischen Krebsregistrierung auf Landesebene,
  - die Förderung der interdisziplinären, direkt patientenbezogenen Zusammenarbeit bei der Krebsbehandlung,
  - die Beteiligung an der einrichtungs- und sektorenübergreifenden Qualitätssicherung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Nummer 1,



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 May 2017  
EMA/180341/2017

Inspections, Human Medicines, Pharmacovigilance and Committees Division

Patient Registry Initiative- Strategy and Mandate of the  
Cross-Committee Task Force  
EMA Initiative



# Vor- und Nachteile: Evidenz „außerhalb“ von RCT

## Vorteile:

- Verfügbarkeit der Daten, sofern der Rechtsrahmen in Bezug auf Datenschutz und Nutzungsrechten geklärt
- Nutzung von z.T. vorhandenen Strukturen
- Für Indikationen mit sehr geringem Evidenzkörper, häufig einzige Informationsquelle
- Hoffnung auf „kosteneffiziente“ Datengenerierung
- Übertragbarkeit auf Versorgungskontexte

## Nachteile:

- Fragliche Vollständigkeit und Validität der Daten
- Verzerrungspotenzial hoch
- Endpunkterhebung eingeschränkt
- Methodologie zur Datenanalyse noch unklar



# Vorschlag: *Managed Entry Schemes* - Kontrollierte Markteinführung, insbesondere bei Orphan Drugs

- Registerdaten können die Daten aus RCTs nicht ersetzen, bieten bei bestimmten Konstellationen aber ergänzende Evidenz und Qualitätskontrolle, insbesondere bei seltenen Erkrankungen
- Finanzierung der Register mit Beteiligung der Industrie
- Organisation der Register durch unabhängige Institution
- Beschränkung auf Zentren?
- Erstattung an Teilnahme am Register binden?
- Einhaltung von Qualitätsstandards, Indikationsstellung, Überprüfung der Ergebnisse in der realen Versorgung, Ermittlung von Abbruchkriterien etc.
- **Zusatznutzenkategorie „aufgrund gesetzlicher Fiktion“ für Orphan Drugs mit schlechter oder nicht vorhandener Evidenz**

