

RESEARCH – vom Suchen und Finden

Insights von Expert:innen zum Thema
"RESEARCH – vom Suchen und Finden"
in der Versorgung von Patient:innen mit
seltenen Krankheiten.



Inhalt

Vorwort	4
Rare Diseases	6
Allgemeine Informationen zu seltenen Krankheiten	6
Besondere Herausforderungen	7
Zugang zu Therapien schaffen	7
Patientenorganisationen	8
RESEARCH – vom Suchen und Finden	9
Patientenvertretung	12
Silke Schlüter: „Neben dem Einsatz für die Forschung ist es mir ebenfalls sehr wichtig, betroffene Patienten und deren Angehörige durch verschiedene Angebote zu unterstützen.“	
Kinder- und Jugendmedizin	19
Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin: „Jedes Kind hat das Recht auf eine Behandlung.“	
Studien & klinische Forschung	23
Prof. Dr. Hermann Haller: „Wir brauchen klare Anreizsysteme für die Entwicklung innovativer Diagnostik. Ohne eine ausgefeilte Diagnostik kommen wir bei seltenen Krankheiten nicht weiter. Dazu zählt auch der Einsatz künstlicher Intelligenz.“	
Forschungsverbünde	27
Prof. Dr. Thomas Klopstock: „In unserer klinischen Forschung erfassen wir den natürlichen Verlauf, die Natural History, seltener Erkrankungen. Diese Erkenntnisse sind von großem Wert bei der Planung und beim Design von Therapiestudien.“	
Arzneimittelhersteller	33
Christiane Denzel: „Mittlerweile setzen sich verschiedene pharmazeutische Unternehmen an einen Tisch, wenn sie in der gleichen Indikation beschäftigt sind oder klinische Studien in der gleichen Indikation haben, um für die Patienten den größtmöglichen Datensatz zu konsolidieren.“	
Klinische Forschung & Register	37
Prof. Dr. Thomas O.F. Wagner: „Mit einer systematischen Recherche zu Symptomkonstellationen und der systematischen Aufarbeitung aller möglichen Diagnosen finden wir viel mehr, als wenn wir uns nur auf unser aktives Wissen verlassen.“	
Recht	41
Prof. Dr. Dr. Christian Dierks: „Nicht die Transformation und nicht die Digitalisierung, auch nicht die Innovation selbst sind das Ziel, sondern die Verbesserung der Versorgungsqualität.“	
Zusammenfassung und Ausblick	46



Vorwort

Seit 30 Jahren erforscht, entwickelt und vertreibt Alexion Medikamente zur Behandlung von Patient:innen mit seltenen und sehr seltenen Krankheiten, sogenannten Orphan oder Ultra Orphan Diseases, mit dem Ziel, das Leben dieser Menschen zu verändern, für die es bisher nur vereinzelt Therapieoptionen gibt. Doch trotz dieser Bemühungen von Alexion und anderer Arzneimittelhersteller, trotz der Unterstützung durch die zuständigen europäischen und nationalen Behörden bleiben Diagnostik und Therapie dieser Krankheiten eine Herausforderung – so warten die Betroffenen noch immer durchschnittlich 4,8 Jahre auf die korrekte Diagnose, um dann möglicherweise erfahren zu müssen, dass ihre Erkrankung nicht behandelt werden kann, da nur ca. 5% der Krankheiten überhaupt therapierbar sind.¹

Die Entwicklung geeigneter Therapien zur Behandlung der etwa 7.000 seltenen Krankheiten, die allein in Deutschland ca. 4 Millionen Menschen betreffen, ist zwar immer noch eine wichtige Aufgabe, darüber hinaus bedarf es aber gemeinsamer Anstrengungen aller Beteiligten im Gesundheitssystem, um die Situation der Menschen mit seltenen Krankheiten wirklich zu verbessern.

Deshalb hat Alexion die Initiative change4RARE gegründet. In change4RARE werden Meinungen von Expert:innen aus unterschiedlichen Bereichen, in Form von Interviews, Round Table

Diskussionen und Insights zusammengebracht und mit einer interessierten Öffentlichkeit geteilt. change4RARE-Expert:innen sind jene Vertreter:innen des Gesundheitssystems, die bei der Erkennung und Behandlung von seltenen Krankheiten mitwirken oder durch ihre Gestaltungsmöglichkeiten darauf Einfluss nehmen. Auch die Perspektiven der Patient:innen und ihrer Angehörigen werden einbezogen. Dieser interdisziplinäre Ansatz hilft, Barrieren und Hemmnisse zu identifizieren und abzubauen und damit den Dialog über seltene Krankheiten voranzutreiben.

Die fünfte Veranstaltung der Initiative, ebenfalls ein virtueller Round Table, fand am 15. Juni 2022 statt. Sieben Expert:innen diskutierten aus den Perspektiven der Bereiche Patientenvertretung, Recht, Kinder- und Jugendmedizin, Studien & klinische Forschung, Forschungsverbünde, Arzneimittelhersteller und klinische Forschung & Register zum Thema „RESEARCH – vom Suchen und Finden“. Das vorliegende Whitepaper gibt einen Überblick über die Positionen der Expert:innen und soll Anstoß sein, die begonnene Diskussion fortzusetzen und Handlungsoptionen abzuleiten.

Zuvor fanden bereits Events zu den Themen „ACCESS – ökonomische Grenzen und Gerechtigkeit“, „DATA – gläserner Patient oder doch endlich Durchblick?“, „CARE – zwischen Anspruch und Wirklichkeit“ sowie „PATIENT –

¹Vgl. Alexion (2022), Rare Disease Day, <https://www.alexion.de/rare-disease-day>. Zuletzt geöffnet: Juni 2022.



Selbstbestimmung versus Fremdbestimmung“ statt.

Alle Events der Initiative change4RARE werden aufgezeichnet und stehen als Video und Podcast unter www.change4rare.com und auf Spotify zur Verfügung. Neben dem gesamten Mitschnitt gibt es auch interessante Einzelinterviews mit den Teilnehmer:innen der Diskussionsrunden – ebenfalls als Video und Podcast.

Wir wünschen Ihnen eine anregende Lektüre und freuen uns, wenn Sie auch weiterhin mit uns Wissen verbinden, Perspektiven schaffen und im Dialog bleiben zur Verbesserung der Versorgung von Patient:innen mit seltenen Krankheiten.

Mit besten Grüßen
Ihr Alexion-Team



Antje Emmermann

Executive Director
Market Access,
Alexion Pharma
Germany GmbH



Graham Skarnvad

VP & General Manager,
Alexion Pharma
Germany GmbH



Stephanie Ralle-Zentgraf

Director
Communications,
Alexion Pharma
Germany GmbH



Alexion, AstraZeneca Rare Disease, ist der Unternehmensbereich von AstraZeneca, der sich auf seltene Krankheiten konzentriert und 2021 durch die Übernahme von Alexion Pharmaceuticals, Inc. entstand. Alexion ist seit 30 Jahren führend auf dem Gebiet der seltenen Krankheiten und konzentriert sich darauf, Menschen, die von schwerwiegenden seltenen Krankheiten betroffen sind, und ihren Familien durch die Entdeckung, Entwicklung und Verbreitung von lebensverändernden Medikamenten zu helfen. Alexion konzentriert seine Forschungsaktivitäten auf neuartige Moleküle und Zielmoleküle in der Komplementkaskade und seine Entwicklungsaktivitäten auf die Bereiche Hämatologie, Nephrologie, Neurologie, Stoffwechselstörungen, Kardiologie und Ophthalmologie. Alexion hat seinen Hauptsitz in Boston (Massachusetts, USA) und Niederlassungen auf der ganzen Welt, die Patient:innen in mehr als 50 Ländern betreuen. Die deutsche Niederlassung hat ihren Sitz in München.

Mehr unter www.alexion.de

Rare Diseases

Allgemeine Informationen zu seltene Krankheiten^{2, 3}

Eine Erkrankung gilt als selten (engl.: rare oder orphan), wenn weniger als 500 Menschen pro 1 Million Einwohner davon betroffen sind.

Von einer sehr seltenen (engl.: ultra rare) Erkrankung spricht man, wenn weniger als 20 Menschen pro 1 Million Einwohner betroffen sind.



Durchschnittlich **wartet** ein Betroffener **4,8 Jahre** auf die korrekte Diagnose.



Insgesamt gibt es etwa **7.000** verschiedene seltene **Erkrankungen**.



Weltweit leiden rund **400 Millionen** Menschen an einer seltenen Erkrankung. Allein in Deutschland sind es **4 Millionen**.



Demnach betrifft jede einzelne seltene Krankheit nur wenige Menschen, insgesamt ist jedoch ein maßgeblicher Teil der Bevölkerung von einer seltenen Krankheit betroffen.



85.000

leiden an Diabetes

500

leiden an einer der vielen seltenen Erkrankungen

< 20

leiden an einer der sogenannten „sehr seltenen“ Erkrankungen

50% aller Betroffenen sind **Kinder**.

3 von 10 Kindern mit einer seltenen Erkrankung erleben ihren fünften Geburtstag nicht.



Nur für **5% der Erkrankungen** gibt es eine zugelassene Therapie.



²Vgl. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000R0141-20090807&from=NL>. Zuletzt geöffnet: Juni 2022.

³Vgl. Global Genes (2021), Rare Disease: Facts and Statistics, <https://globalgenes.org/rare-disease-facts/>. Zuletzt geöffnet: Juni 2022.



BESONDERE HERAUSFORDERUNGEN

Seltene Erkrankungen stellen besondere Herausforderungen an das Gesundheitswesen:

- Nur wenige Mediziner:innen kennen sich mit der Diagnose und Behandlung seltener Erkrankungen aus. Dadurch kann es zu Fehldiagnosen, verspäteten Diagnosen oder unangemessenen Behandlungen kommen.
- Gemessen an der Anzahl der seltenen Erkrankungen gibt es nur wenige Wissenschaftler:innen und Unternehmen, die an der Erforschung von Ursachen und Behandlungs- oder sogar Heilungsoptionen arbeiten.
- Die Arzneimittelentwicklung in dem Bereich der seltenen Erkrankungen ist mit hohen Risiken und Investitionen verbunden, z.B. bei der Planung und Umsetzung von klinischen Studien.

ZUGANG ZU THERAPIEN SCHAFFEN



In vielen Ländern erkennen Regierungen und Kostenträger mittlerweile den Wert innovativer Arzneimittel für Patient:innen mit seltenen Erkrankungen an. So können durch die Zusammenarbeit von Politik, Kostenträgern, Wissenschaft, Forschung und Unternehmen, medizinische Forschung und Entwicklung unterstützt und Arzneimittel zugänglich gemacht werden, sobald diese verfügbar sind. Zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation aller Menschen mit seltenen Erkrankungen wurde 2010 das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) gegründet. Es handelt sich hierbei ein vom Bundesministerium für Gesundheit, vom Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie von der ACHSE e. V. gegründetes Koordinierungs- und Kommunikationsgremium.

PATIENTENORGANISATIONEN

Wird ein:e Patient:in mit einer seltenen Erkrankung diagnostiziert, kann ein unterstützendes Umfeld genauso wichtig sein wie der richtige Arzt bzw. die richtige Ärztin und die richtige medizinische Behandlung. Hierfür gibt es Organisationen und Einrichtungen, an die sich Patient:innen sowie Angehörige wenden können.

Eine geeignete Anlaufstelle sind beispielweise Selbsthilfegruppen. Hierbei handelt es sich um Zusammenschlüsse von Menschen mit dem Fokus auf die gemeinsame Bewältigung von Krankheiten, sozialen oder psychischen Problemen. Es werden regelmäßige Gruppentreffen durchgeführt, die der Information, dem Austausch, der gegenseitigen Hilfe und gemeinsamen Aktivitäten dienen. Das vertrauensvolle offene Gespräch steht im Zentrum.⁴

Schließen sich mehrere regionale Selbsthilfegruppen zu landesweiten oder bundesweiten Strukturen zusammen, spricht man von Selbsthilfeorganisationen. Selbsthilfeorganisationen bieten Informationen und Beratung über die Möglichkeiten und Perspektiven bezüglich Diagnostik, Therapie und rehabilitativer Maßnahmen für Patient:innen. Auch für Angehörige haben Selbsthilfeorganisationen zumeist spezielle Angebote. Gegenüber der Politik und Verwaltung nehmen sie die repräsentative Rolle der Patient:innen ein und versuchen Einfluss im Sinne der Patienteninteressen zu nehmen.⁵ In Deutschland ist die ACHSE (Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen e.V. – www.achse-online.de) der größte Zusammenschluss von Selbsthilfeorganisationen für Menschen mit seltenen Erkrankungen und ihre Familien. Auf europäischer Ebene vertritt die EURORDIS (Europäische Gesellschaft für Seltene Erkrankungen – www.eurordis.org), eine gemeinnützige Allianz von 1.000 Patientenorganisationen für seltene Erkrankungen aus 74 Ländern, die Interessen der Patient:innen.



⁴Vgl. Patient und Selbsthilfe (2020), Selbsthilfegruppen, <https://www.patient-und-selbsthilfe.de/nachfragen/glossar/>. Zuletzt geöffnet: August 2022.

⁵Vgl. NAKOS (2021), Was machen Selbsthilfeorganisationen? <https://www.nakos.de/informationen/basiswissen/selbsthilfeorganisationen/key@3430>. Zuletzt geöffnet: Juni 2022.

RESEARCH – vom Suchen und Finden



- 01 Patientenvertretung**
- 02 Kinder- und Jugendmedizin**
- 03 Studien & klinische Forschung**
- 04 Forschungsverbände**
- 05 Arzneimittelhersteller**
- 06 Klinische Forschung & Register**
- 07 Recht**

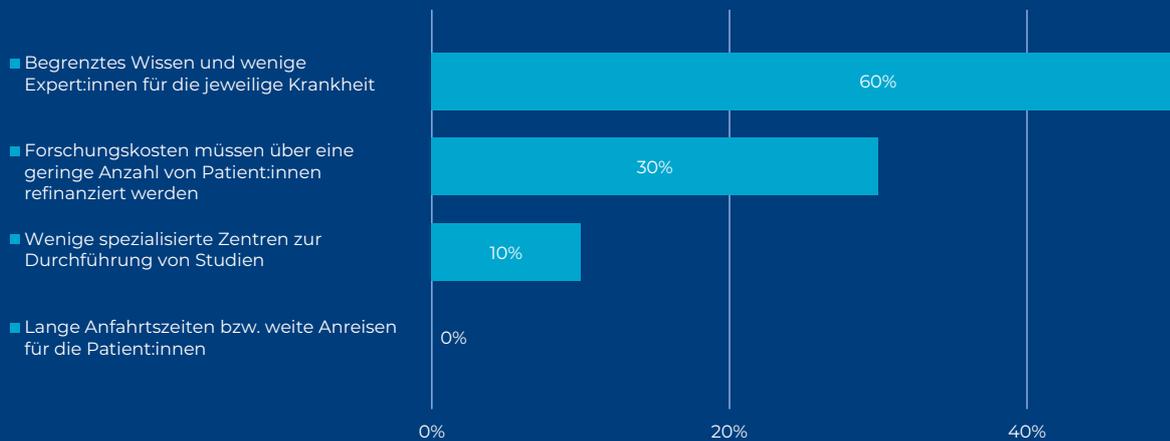
Die Fortschritte in der Präzisionsmedizin, wie die Entschlüsselung des menschlichen Genoms, eröffnen uns neue Möglichkeiten in der Diagnostik und in der Therapie. Doch im Bereich der seltenen Krankheiten stoßen Forschung und Entwicklung noch auf viele Hindernisse und Herausforderungen: Viele Kriterien spielen eine Rolle, wenn es darum geht, wirksame Arzneimittel für kleine Zielgruppen zu entwickeln. Das Design und die Durchführung der klinischen

RESEARCH

Studien sind eine Herausforderung, und jede:r Patient:in ist auch gleichzeitig ein:e potentieller: Proband:in. Hinzu kommen häufig lange Rekrutierungsphasen für Patient:innen und ethische Fragestellungen, die zu beantworten sind. In diesem Spannungsfeld muss immer wieder neu darüber nachgedacht werden, wo der größte Medical Need ist, welche Entwicklungen vorangetrieben werden und welche Arzneimittel es am schnellsten zu den Patient:innen schaffen können.

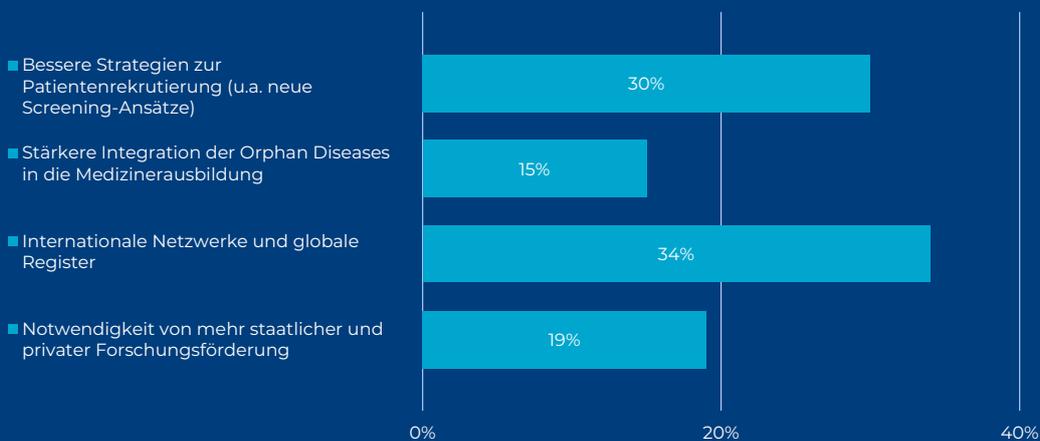
Welches ist die größte Herausforderung für die Forschung bei seltenen Krankheiten?

Ergebnisse der Befragung vom change4RARE Round Table am 15.06.2022



Wo müssen wir ansetzen, um die Erforschung seltener Erkrankungen und entsprechender Therapieansätze voranzutreiben?

Ergebnisse der Befragung vom change4RARE Round Table am 15.06.2022



WISSEN VERBINDEN, PERSPEKTIVEN SCHAFFEN

PATIENTENVERTRETUNG

Silke Schlüter

Diagnosegruppe Myositis



RECHT

Prof. Dr. Dr. Christian Dierks

Rechtsanwalt, Managing
Partner Dierks+Company, Berlin



KLINISCHE FORSCHUNG & REGISTER

Prof. Dr.

Thomas-Otto F. Wagner

Internist und Pneumologe
Leitung Referenzzentrum für
seltene Erkrankungen,
Frankfurt



KINDER- UND JUGENDMEDIZIN

Prof. Dr. Klaus-
Michael Debatin

Ärztlicher Direktor
der Klinik für Kinder-
und Jugendmedizin,
Universität Ulm



change 4
Rare

EXPLORE

EVENT

ENGAGE

ARZNEIMITTELHERSTELLER

Christiane Denzel

Alexion Pharma Germany GmbH,
Head of Country Operations



STUDIEN & KLINISCHE FORSCHUNG

Prof. Dr. Hermann Haller

Direktor der Klinik
für Nieren- und
Hochdruckerkrankungen,
Medizinische Hochschule
Hannover



FORSCHUNGSVERBÜNDE

Prof. Dr. Thomas Klopstock

Oberarzt am Friedrich-Baur-Institut an
der Neurologischen Klinik der Ludwig-
Maximilians-Universität, München





Silke Schlüter

Deutsche Gesellschaft für
Muskelkranke e.V.
Bundesvorstandsmitglied &
Vorsitzende der Diagnosegruppe
Myositis in der DGM

Silke Schlüter ist staatlich anerkannte und geprüfte Erzieherin. Ihre Myositis-Diagnose führte sie zur Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. – DGM. 2016 wurde sie zur Vorsitzenden der Diagnosegruppe Myositis in der DGM gewählt. Sie ist Gründungs- und Vorstandsmitglied bei iMyoS – International Myositis Society und dem MYOSITIS NETZ e.V. sowie für die Netzwerkarbeit und die politische Interessenvertretung des Verbandes zuständig.



Seit 2020 Mitglied des Bundesvorstandes der DGM



Mitherausgeberin von Patientenratgebern, Erklärvideos und Podcasts



Gründungs- und Vorstandsmitglied der iMyoS – International Myositis Society

Patientenvertretung



01

Selbsthilfeorganisationen unterstützen Betroffene nicht nur, indem sie Beratungen und Informationen bereitstellen, sondern auch indem sie sich für die Forschungsförderung einsetzen sowie Betroffene im gesundheitspolitischen Umfeld vertreten. Die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DMG) verfolgt seit 1965 diese Ziele –für Patient:innen mit neuromuskulären Erkrankungen.

In Deutschland sind ca. 100.000 Menschen von unterschiedlichen neuromuskulären Erkrankungen betroffen. Die Mehrheit dieser Muskelkrankungen sind erblich bedingt und bis heute unheilbar.

In Form von Projektförderungen, Forschungsstipendien sowie der Vergabe von Forschungspreisen betreibt die DGM Forschungsförderung. Ihr steht jährlich ein Etat von rund 600.000 Euro hierfür zur Verfügung. Die DGM ist außerdem aktives und förderndes Mitglied des ENMC (European Neuromuscular Centre), das internationalen Wissensaustausch und Forschungskooperationen fördert.

Seit 2012 gehört auch die Diagnosegruppe Myositis der DGM an. Als Vorsitzende der Diagnosegruppe gibt Silke Schlüter nachfolgend Einblicke in die Perspektive der Patient:innen.

Neben dem Einsatz für die Forschung ist es mir ebenfalls sehr wichtig, betroffene Patienten und deren Angehörige durch verschiedene Angebote zu unterstützen.

Insights von Silke Schlüter

Neben dem Einsatz für die Forschung ist es ebenso die Aufgabe einer Patientenvertretung, den Patienten und deren Angehörigen verschiedene Unterstützungsangebote bereitzustellen. Hierunter fallen Angebote für Hilfsmittel, (Sozial-)Beratung, Informationsbroschüren, Gesprächskreise oder aber Patientenfachtag sowie -symposien. Letztere dienen einem Austausch der Betroffenen und Angehörigen untereinander. Damit solche Unterstützungsleistungen angeboten werden können, werden ausreichend ehrenamtliche Mitarbeiter benötigt. Personalakquise stellt damit eine Herausforderung dar, denn eine ehrenamtliche Tätigkeit geht unter anderem mit der Opferung von Freizeit einher, die nicht vergütet wird. Die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM) zählt mit ihren 10.000 Mitgliedern als größte Selbsthilfeorganisation für Menschen mit neuromuskulären Erkrankungen in Deutschland und auch die Diagnosegruppe Myositis ist bereits auf 351 Mitglieder angewachsen.

Die Diagnosegruppe Myositis in der DGM ist mit dem MYOSITIS NETZ assoziiert, das sich unter anderem zur Aufgabe gemacht hat, die Forschung im Bereich der entzündlichen Muskelerkrankungen zu fördern. Beispielsweise konnte ein Myositis-Forschungspreis ins Leben gerufen werden, um junge Ärzte an das Feld der Myositis heranzuführen und sie für dieses

Forschungsfeld zu motivieren. Dieser Myositis-Nachwuchsforschungspreis wird von drei Patienten mit Myositis privat gesponsert und konnte in den letzten fünf Jahren verliehen werden. Das MYOSITIS NETZ verfolgt außerdem das Ziel, einheitliche Standards in der Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Myositis zu etablieren. An der Überarbeitung der Myositis-Leitlinien konnte ich als Vertreterin der DGM bereits erfolgreich mitwirken. Zu den weiteren erfolgreichen Myositis-Projekten gehören zum Beispiel ein Erklärvideo Myositis, der Patientenratgeber, der Flyer über Myositis und eine neue Podcast-Reihe.

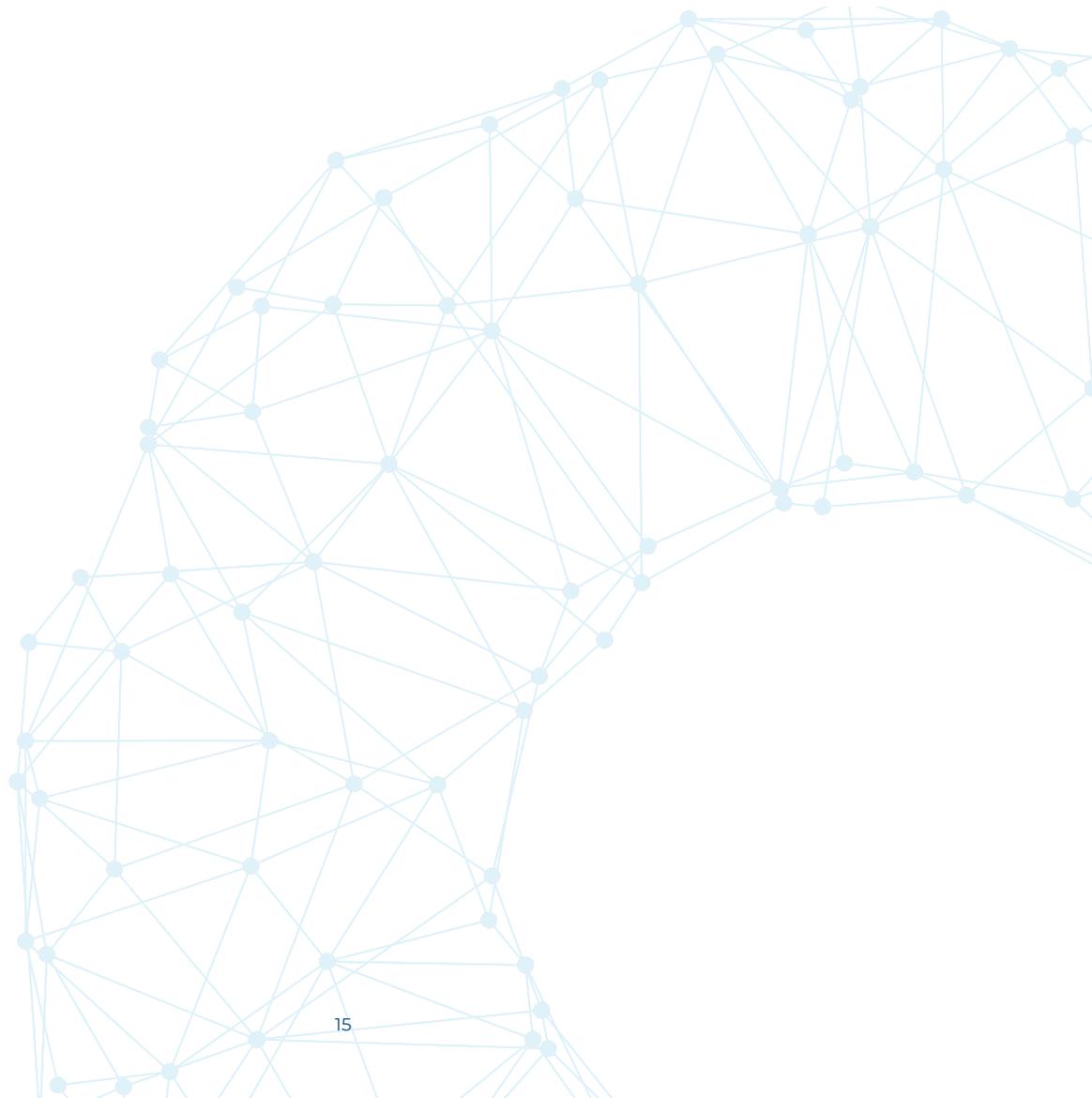
Handlungsbedarf besteht weiterhin in der Einbindung des Patienten in die Forschung. Häufig werden Patientenvertretungen erst in späten Stadien der klinischen Studien hinzugezogen, beispielsweise wenn es um die Patientenrekrutierung geht. Jedoch sollten die Bedürfnisse des Patienten von Beginn an berücksichtigt werden und in das Forschungsdesign implementiert werden. Denn der Patient lebt jeden Tag mit seiner Erkrankung, der Patient ist Experte für seine Erkrankung sowie für seine eigenen Bedürfnisse, und nur er kann beurteilen, welche Parameter sowie kurz- und langfristigen Ziele für ihn wichtig sind. Damit eine Studie erfolgreich durchgeführt werden kann, sind unter anderem folgende Fragen von Relevanz:

Patientenvertretung

- Was ist dem Patienten wichtig?
- Worauf legt er besonderen Wert?
- Was erwartet der Patient von einer Therapie?
- Was sind seine kurzfristigen und langfristigen Ziele?

Wünschenswert ist, dass für bestimmte Bereiche oder Krankheiten ein entsprechender Fragebogen entwickelt wird, der genannte Aspekte berücksichtigt und auf alle anderen Studien, die in dem entsprechenden Gebiet durchgeführt werden, angewendet werden kann. Die anhand der Studien gewonnenen Daten sollten dann in einem Register eingepflegt und im Idealfall in ein übergeordnetes, globales System übertragen werden.

Weiterer Handlungsbedarf besteht zudem darin, der Selbsthilfe einen höheren Stellenwert beizumessen. Teils wird deren Relevanz von Ärzten nicht geschätzt, weshalb die notwendige Unterstützung seitens der Ärzte häufig ausbleibt. Ein weiteres Problem liegt in den langen Wartezeiten von Patienten mit seltenen Krankheiten, weshalb es nicht nur mehr Pflegepersonal, sondern auch mehr Fachärzte geben muss, die zusammenarbeiten, um diese Wartezeiten zu verkürzen.



DGM (Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.)

Die Initiative der Mutter eines zehnjährigen Kindes mit Muskeldystrophie Duchenne gab den Anstoß für die Vereinsgründung im Jahr 1965. Seitdem hat sich die DGM zu einer etablierten Organisation im Einsatz für Betroffene und ihre Angehörigen entwickelt und fördert die Erforschung der verschiedenen, teilweise sehr seltenen Muskelerkrankungen. Eine weitere wichtige Aufgabe der DGM ist die Beratung und Unterstützung von Betroffenen und ihren Angehörigen in ihrem Alltag. Über Muskelerkrankungen zu informieren und die Interessen von muskelkranken Menschen gesundheitspolitisch zu vertreten, sind weitere zentrale Anliegen der Selbsthilfeorganisation.

Quelle: DGM, Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke, <https://www.dgm.org/deutsche-gesellschaft-muskelkranke>. Zuletzt geöffnet: Juli 2022.



MYOSITIS NETZ

Das MYOSITIS NETZ hat sich zur Aufgabe gemacht, die Forschung im Bereich der entzündlichen Muskelerkrankungen zu fördern und die Zusammenarbeit innerhalb des deutschsprachigen Raums zu verstärken. Dazu haben sich Ärzt:innen und Forscher:innen aus unterschiedlichen Kliniken vereint und das MYOSITIS NETZ gegründet. Mit dabei sind u.a. Teams aus Berlin, Bochum, Essen, Göttingen, Halle/Saale, Innsbruck, München, Münster und Ulm, bestehend aus Neurolog:innen, Rheumatolog:innen, Pädiater:innen, Neuropatholog:innen und Biolog:innen.

Quelle: MYOSITIS NETZ, Das Netzwerk – überregional und interdisziplinär, <http://www.myositis-netz.de/>. Zuletzt geöffnet: Juli 2022.







Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

Ärztlicher Direktor der Klinik für
Kinder- und Jugendmedizin,
Universitätsklinikum Ulm

Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin ist Ärztlicher Direktor der Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Ulm. Zuvor war er Vizepräsident und Dekan der Universität Ulm sowie leitender ärztlicher Direktor des Universitätsklinikums Ulm. Seit 2015 ist Klaus-Michael Debatin Vorstandsvorsitzender des Zentrums für Seltene Erkrankungen (ZSE) am Universitätsklinikum Ulm.



Langjährige Erfahrung in der translationalen Forschung im Bereich Krebserkrankungen „from bench to bedside and vice versa“ und bei angeborenen Störungen des Immunsystems und der Blutbildung



Stellvertretender Sprecher der ausgewählten Standorte des Deutschen Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin



Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina

Kinder- und Jugendmedizin



02

Derzeit werden etwa 7.000 Erkrankungen als selten eingestuft. Gemeinsam ist diesen Erkrankungen, dass sie meist genetisch bedingt sind, chronisch verlaufen und häufig bereits im Kindesalter auftreten. 50% der seltenen Krankheiten betreffen Kinder, wobei etwa 30% von ihnen vor dem fünften Lebensjahr versterben. Die Besonderheiten von Kindern und Jugendlichen finden in der gesundheitlichen Versorgung noch zu wenig Beachtung. Aus diesem Grund etabliert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) ein standortübergreifendes Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheits (DZKJ), um

optimale Forschungsbedingungen für die Kinder- und Jugendmedizin zu schaffen und vorhandene Expertise besser miteinander zu verknüpfen. Neben der Herausforderung einer optimalen Versorgung seltener Krankheiten bei Kindern werden Ärzt:innen häufig auch mit ethischen Konflikten konfrontiert, wenn es um die Behandlung nicht-einwilligungsfähiger Patient:innen geht. Professor Klaus-Michael Debatin teilt mit uns als Standortleiter des Deutschen Zentrums für Kinder- und Jugendgesundheits in Ulm seine Expertise in Bezug auf seltene Erkrankungen bei den Jüngsten.

Jedes Kind hat das Recht auf eine Behandlung.

Insights von Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert für den Zeitraum 2021 bis 2022 die Erstellung eines wissenschaftlichen Gesamtkonzepts für den Aufbau des standortübergreifenden Deutschen Zentrums für Kinder- und Jugendgesundheit, Ulm ist einer der elf Standorte. Es werden unter anderem Maßnahmen zur umfassenden strategischen Analyse des Forschungsfeldes inklusive nationaler wie internationaler Trends und Entwicklungen gefördert. In diesem Kontext sind insbesondere personalisierte Medizin und der Einfluss genetischer Veränderungen bzw. Mutationen auf das Auftreten und gar den Zeitpunkt der Manifestation bestimmter Krankheitsbilder zu sehen. Durch die Fortschritte in der Genom-Medizin und die sinkenden Preise für Sequenzierungen werden wir in naher Zukunft den Patienten mit unklarer Erkrankung flächendeckend innerhalb eines überschaubaren Zeitraums eine genetische Analyse anbieten können. Darüber hinaus ermöglicht unser zunehmendes Verständnis der Funktionsweise und der Abläufe innerhalb von Zellen, Endotypen zu definieren, deren Profil wir in experimentellen Systemen wiederfinden und auf diesen Erkenntnissen neue Medikamente entwickeln oder bekannte neu positionieren können. Die Typisierung von Erkrankungen auf molekularer Ebene und die Identifikation entsprechender Marker ermöglichen es uns, zielgerichtete Therapien zu entwickeln und so beispielsweise in Studien individualisiert für jeden Patienten die beste Behandlung anzubieten.

Die Notwendigkeit eines Zentrums mit dem Schwerpunkt auf Kinder und Jugendliche liegt

in verschiedenen Aspekten begründet. Bisher wurde noch zu wenig Forschung getätigt, die sich auf die Besonderheiten der Kinder und Jugendlichen fokussiert und diese insbesondere im Entwicklungskontext beleuchtet. Darunter fällt beispielsweise die richtige Dosierung von Medikamenten bei Kindern und Jugendlichen – hier wird sich meist auf eine Formel bezogen, die das Gewicht berücksichtigt. Mit Blick auf seltene Erkrankungen, von denen 20-30% unserer Patienten betroffen sind, ist darüber hinaus festzuhalten, dass einige dieser Erkrankungen bei Erwachsenen nicht auftreten, da die Patienten das Erwachsenenalter aufgrund der Schwere der Erkrankung nicht erreichen. Hierunter fallen insbesondere Stoffwechselstörungen bzw. Stoffwechseldefekte. Die Verbesserung der Diagnostik dieser Krankheitsbilder gilt als einer der Schwerpunkte des Zentrums für Kinder- und Jugendgesundheit. Daneben konzentrieren wir uns hier am Standort Ulm aber auch auf Erkrankungen des Immunsystems. Die Prävalenz bei diesen Erkrankungen ist extrem niedrig – lediglich ein bis zwei Patienten sind in Deutschland betroffen. Die Herausforderung hierbei ist also die Seltenheit der Seltenen. Damit verbunden ist die Schwierigkeit, Expertenwissen für diese Erkrankungen zu generieren, sich entsprechend in Arbeitsgruppen zusammenzuschließen und Patientenkohorten mit ähnlichem Erkrankungsbild zu bilden, um die Ursache auf genetischer oder funktionaler Ebene zu identifizieren. Aus diesem Grund kommen den Registern und der Zusammenarbeit verschiedener Experten eine hohe Bedeutung zu, um Erfolge wie in der pädiatrischen Onkologie (z.B. Leukämie) zu erzielen. Das standortübergreifende

Kinder- und Jugendmedizin

Zentrum ist ein Schritt in die richtige Richtung, um Expertenwissen zu bündeln und spezifische Entwicklungsaspekte zu berücksichtigen.

Eine Besonderheit der Pädiatrie liegt in der Behandlung nicht-einwilligungsfähiger Patienten. Entsprechend bedarf eine Behandlung/Therapie oder die Teilnahme an einer klinischen Studie der Einwilligung der Eltern. Verweigern Eltern jedoch eine Therapie und besteht eine ausreichende Heilungschance, so lässt sich die Behandlung gerichtlich durchsetzen, denn jedes Kind hat das Recht auf eine Behandlung – notfalls gegen den Willen der Eltern. Allerdings müssen wir als behandelnde Ärzte beachten, dass gewisse Maßnahmen nicht durchführbar sind und auch der Behandlungserfolg schwindet, wenn das Familiensetting durch einschneidende Maßnahmen über lange Zeit beeinträchtigt wird. Dieser Konflikt muss sorgfältig abgewogen werden.

In diesem Kontext müssen neue Finanzierungswege gefunden werden, die den erheblichen Beratungsaufwand, der mit Kindern und deren Familien verbunden ist, zu decken. Ebenso besteht Optimierungspotential, wenn es um die Forschungsförderung im Bereich seltener Erkrankungen geht. Es gibt zwar bereits Incentives für Pharmaunternehmen, damit sie im Bereich der Orphan Drugs forschen, wie beispielsweise die Marktexklusivität, dennoch können die wirtschaftlichen Herausforderungen dadurch nicht gänzlich aufgewogen werden.



Prof. Dr. Hermann Haller

Präsident MDIBL
AG-Leiter Klinik für Nieren- und
Hochdruckerkrankungen an der
Medizinischen Hochschule Hannover

Prof. Dr. Hermann Haller ist Präsident des Mount Desert Island Biological Laboratory in Bar Harbor, Maine, USA. Er leitet außerdem eine Arbeitsgruppe in der Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen an der Medizinischen Hochschule Hannover. Seine Schwerpunkte liegen auf dem Gebiet der Mikrozirkulation, Nierenerkrankungen, Hypertonie und Nierenregeneration. Er hat sowohl in Deutschland als auch in China Studienzentren aufgebaut und leitet diese bis heute.



Drei erfolgreiche
Firmengründungen und
sechs weltweit angemeldete
Patente



418 Publikationen in peer-
reviewed Journals



30 Jahre Erfahrung als
praktizierender Arzt

Studien & klinische Forschung



03

Durch politische Maßnahmen und Anreizsysteme konnte die Forschung im Bereich der seltenen Krankheiten gefördert werden: Aufgrund der Möglichkeit, Arzneimittel in dem Bereich der seltenen Krankheiten leichter einzuführen als zuvor, hat auch die Begeisterung für die klinische Forschung in diesem Bereich zugenommen. Zudem ermöglichen neue methodische Ansätze eine bessere Analyse von Patientenmaterial, um beispielsweise anhand von Genomsequenzierungen genetische Veränderungen zu identifizieren, die für Erkrankungen verantwortlich sind.

Auch neue Erkenntnisse im Rahmen der Untersuchungen von Stammzellen und Organoiden schaffen einen Mehrwert in der Versorgung seltener Erkrankungen. Doch insbesondere junge Forscher:innen an den Universitäten brauchen langfristige Anreize, damit sie sich dauerhaft in diesem Bereich engagieren.

Für Professor Hermann Haller und sein Team steht die Translation der Erkenntnisse in die klinische Medizin für ein besseres Verständnis der Entstehung von Krankheiten und deren gezielte molekulare Therapie im Vordergrund.

Wir brauchen klare Anreizsysteme für die Entwicklung innovativer Diagnostik. Ohne eine ausgefeilte Diagnostik kommen wir bei seltenen Krankheiten nicht weiter. Dazu zählt auch der Einsatz künstlicher Intelligenz.

Insights von Prof. Dr. Hermann Haller

Das Gebiet der seltenen Erkrankungen galt vor einigen Jahren noch als Orchideenfach, mit dem sich nur wenige Forscherinnen und Forscher beschäftigt haben. Doch aufgrund verschiedener Initiativen hinsichtlich der Erforschung seltener Erkrankungen gab es in den letzten Jahren positive Entwicklungen. Insbesondere wurden die Erforschung, Entwicklung und Zulassung von Orphan Drugs erleichtert, wodurch die Begeisterung, sich in diesem Fach zu betätigen, zugenommen hat.

Die Besonderheiten des Seltenen liegen auf verschiedenen Ebenen begründet. Zunächst stellen seltene Erkrankungen eine klinische Herausforderung dar. Die patientenorientierte klinische Untersuchung wird ins Zentrum gestellt, wodurch aber auch im Bereich der Diagnostik neue Methoden entwickelt werden müssen, um differenzialdiagnostisch vorgehen zu können. Dort werden künftig künstliche Intelligenz und deren Kommunikation mit Informationssystemen eine enorme Rolle spielen. Die fortschrittlichen Entwicklungen in der humanen Genetik bringen innovative analytische Methoden hervor, wie beispielsweise eine gezielte molekularpathologische Untersuchung von Biopsien oder anderem Patientenmaterial. Auch stehen organoide Zellmodelle im Fokus der Forschung. Sobald Erkrankungen genetisch definiert wer-

den können, folgen in der Regel Tiermodelle, um Rückschlüsse auf die molekulare Pathogenese menschlicher Erkrankungen zu ziehen. Doch Tierversuche stehen immer stärker in Kritik, weshalb der Trend in die Richtung geht, weniger Tiermodelle durchzuführen. In diesem Kontext gewinnt die Forschung an Organoiden an Bedeutung, da hier zum einen auf Tierversuche verzichtet und zum anderen der humane Phänotyp im Vergleich zu Tiermodellen besser abgebildet werden kann. Diese innovativen Verfahren sind notwendig, um die Komplexität der seltenen Erkrankungen adäquat abzubilden. Doch bedarf es politischer Maßnahmen in Form von finanziellen Förderungen, damit diese innovativen Ansätze in der universitären bzw. akademischen Forschung angewendet werden können. Insgesamt muss es für die Forscherinnen und Forscher deutlich werden, dass es sich bei allen Maßnahmen um langfristige Initiativen handelt und es sich für sie lohnt, sich in das Fachgebiet der Seltenen einzuarbeiten.

Ein weiterer Ansatzpunkt, um die Erforschung seltener Erkrankungen voranzutreiben, liegt in der Medizinerbildung. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, die Notwendigkeit einer sorgfältigen Anamnese bei seltenen Erkrankungen herauszustellen und auf die Möglichkeit genetischer Analysen hinzuwei-

Studien & klinische Forschung

sen. Dabei spielen wiederum die Differenzialdiagnostik sowie der Einsatz von Künstlicher Intelligenz (KI) eine wesentliche Rolle. Durch die Entwicklung neuer Therapiestrategien werden auch die Erkrankungen für Forscherinnen und Forscher interessanter. Teils können Erkenntnisse bestimmter therapeutischer Ansätze auf mehrere Krankheitsbereiche angewendet und so das therapeutische Spektrum erweitert werden. Im Kontext der Pharmakologie müssen wir aufgrund der steigenden Anzahl verfügbarer innovativer Arzneimittel, wie beispielsweise Inhibitoren, verstärkt die komplexen Zusammenhänge lehren.

Des Weiteren besteht Optimierungspotenzial in der Einbindung von Patienten in die klinische Forschung. Gerade bei seltenen Erkrankungen

ist es von erheblicher Bedeutung, wenn sich Patienten zusammenschließen und aus der Kommunikation zwischen Patientenorganisationen und der klinischen Forschung sowie Grundlagenforschung neue Ansätze entwickelt werden können.

Zudem benötigen wir nicht nur eine staatliche, sondern auch eine private Forschungsförderung, um Entwicklungen rascher vorantreiben zu können. Schließlich sind Anreizsysteme für die Entwicklung innovativer diagnostischer Ansätze bzw. Verfahren sowie neuer Medikamente notwendig. Häufig besteht Skepsis, sich auf neue Gebiete bzw. Erkrankungen einzulassen und es werden Me-Too Präparate entwickelt, die die Gesundheitsversorgung jedoch nicht voranbringen.

Organoide

Organoide, umgangssprachlich auch Miniorgane genannt, sind aus Stammzellen gewachsene 3D-Gewebemodelle, die aus verschiedenen organspezifischen Zelltypen bestehen. Zur Herstellung dieser Zellgebilde werden embryonale Stammzellen, iPS-Zellen oder adulte Stammzellen verwendet, die unter geeigneten Bedingungen spontan dreidimensionale, wenige Millimeter große Strukturen mit organähnlichen Eigenschaften ausbilden. Die so entstandenen Modellsysteme dienen u. a. dem Studium der Organentwicklung, der Erkrankung von Organen sowie neuer Therapien und Ansätze für die regenerative Medizin.

Quelle: DRZE, Organoide, <https://www.drze.de/im-blickpunkt/stammzellen/module/organoide>. Zuletzt geöffnet: Juli 2022



Prof. Dr. Thomas Klopstock

Neurologe am Friedrich-Baur-Institut
an der Neurologischen Klinik, LMU
Klinikum, Ludwig-Maximilians-
Universität München

Prof. Dr. Thomas Klopstock ist Facharzt für Neurologie und Oberarzt am Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Er ist Mitglied des Leitungsgremiums am Münchner Zentrum für seltene Erkrankungen des LMU Klinikums und Studienleiter am Standort München für die DZNE-Netzwerke zu hereditären spastischen Spinalparalysen und hereditären Ataxien. Zusammen mit anderen Mitochondrien-Expertinnen und -Experten gründete Thomas Klopstock das Deutsche Netzwerk für mitochondriale Erkrankungen (mitoNET).



Sprecher des Deutschen Netzwerks für mitochondriale Erkrankungen (mitoNET) und des internationalen Netzwerkprojekts Treat Iron-Related Childhood-Onset Neurodegeneration (TIRCON) zur Krankheitsgruppe „Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation“ (NBIA)



Autor von mehr als 300 wissenschaftlichen Publikationen



Beteiligung an zahlreichen Therapiestudien als Investigator bzw. Principal Investigator

Forschungsverbände



04

Seit 2003 fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) die Etablierung von nationalen Netzwerken in Form von Forschungsverbänden, die sich auf seltene Erkrankungen spezialisieren. Ziel ist dabei, Kapazitäten in der Forschung und der Versorgung zusammenzuführen, um die Patientenversorgung durch eine spezifische Diagnostik und optimalen Informationstransfer zu verbessern. Das Deutsche Netzwerk für mitochondriale Erkrankungen (mitoNET, www.mitoNET.org) ist einer der derzeit elf vom BMBF geförderten Forschungsverbänden. Die Schwerpunkte des Forschungsverbundes liegen in der Erfassung betroffener Patient:innen in einem Register und in einer Studie zum natürlichen Verlauf, in der Identifikation neuer Gendefekte, die zu mitochondrialen Er-

krankungen beitragen, in der Erforschung von therapeutischen Ansätzen und der Vorbereitung von Therapie-Studien sowie in der allgemeinen Verbesserung der Versorgung betroffener Patient:innen.

Professor Thomas Klopstock ist nicht nur der Koordinator des mitoNET, sondern leitet zudem die Koordinierungsstelle des Sprecherrats („Research for Rare“) aller BMBF-geförderten Forschungsverbände. Er gibt Aufschluss darüber, welche Besonderheiten sich aus der „Seltenheit“ bestimmter Krankheiten für die Forschung und besonders für die Translation ergeben. Sein wissenschaftliches Hauptziel ist es, Beiträge zur Verbesserung von Diagnostik, Therapie und Versorgung neurogenetischer Erkrankungen, insbesondere der mitochondrialen Erkrankungen, zu leisten.

In unserer klinischen Forschung erfassen wir den natürlichen Verlauf, die Natural History, seltener Erkrankungen. Diese Erkenntnisse sind von großem Wert bei der Planung und beim Design von Therapiestudien.

Insights von Prof. Dr. Thomas Klopstock

Unsere Forschungsgruppe verfolgt den Ansatz einer translationalen Forschung, was als Übersetzung der Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung in klinisch anwendbares Wissen definiert werden kann. Unser Ansporn ist es darüber hinaus, diese Erkenntnisse aus der Forschung auch in einen Nutzen für die betroffenen Patienten zu übersetzen.

In diesem Kontext spielen Forschungsverbände eine wesentliche Rolle. Das BMBF fördert seit 2003 Verbände, die sich den rund 8.000⁶ seltenen Erkrankungen widmen. Ärzte und Wissenschaftler arbeiten hier in Konsortien zusammen, um Diagnostik und Therapie voranzubringen. Derzeit befinden sich elf von diesen Verbänden in der aktiven Förderung. Wie aus den zahlreichen Publikationen der Verbände zu erkennen ist, haben diese über die letzten Jahre wesentliche Beiträge und neue Erkenntnisse in der Grundlagen- und in der Therapieforschung geliefert. Mit modernsten Sequenzieretechnologien und weiteren innovativen Methoden wurden wichtige Ergebnisse unter anderem zu genetischen und molekularen Ursachen seltener Erkrankungen erzielt, wodurch sich diese Verbände wesentlich an der Entwicklung der personalisierten Medizin beteiligen. In der Diagnostik geht die Tendenz immer stär-

ker in Richtung „Genetics first“. Dieser Trend wird begünstigt, da die Kosten der Exom- bzw. Genom-Sequenzierung mit dem technischen Fortschritt immer weiter sinken.

Eine wichtige Rolle bei all diesen Verbänden spielen die Patientenregister. Anhand dieser können wir eine ausreichend große Zahl an Patientendaten generieren, um Fortschritte zu erzielen. Von einzelnen Patienten lässt sich relativ wenig ableiten, vor allem bei der großen Heterogenität der Erkrankungen. Betrachtet man jedoch eine größere Anzahl an Personen, so können wir Muster erkennen, die für die Forschung relevant sind.

Ein Beispiel für die erfolgreiche Zusammenarbeit in Form eines Forschungsverbundes ist das von uns gegründete mitoNET. Deutschlandweit arbeiten hier sieben neurologische Universitätskliniken und zehn Kinderkliniken zusammen. Anhand innovativer Verfahren, wie den neuen Sequenzierungstechniken, konnten im Rahmen dieses Forschungsverbundes mehr als 50 neue Gene, die ursächlich für mitochondriale Erkrankungen sind, entdeckt werden. Teils kann durch die Identifikation von Gendefekten eine unmittelbare therapeutische Konsequenz abgeleitet werden, weshalb die Forschung und

⁶Es wird davon ausgegangen, dass es insgesamt etwa 6.000 bis 8.000 unterschiedliche seltene Erkrankungen gibt. In Abhängigkeit der verwendeten Quelle können daher die Zahlen in vorliegendem Whitepaper voneinander abweichen.

Forschungsverbände

die Therapie immer weiter zusammenrücken. Das im Rahmen des mitoNET aufgebaute deutsche Register umfasst derzeit knapp 2.000 eingeschlossene Patienten. Da Patienten zu jährlichen Follow-up-Visiten eingeladen werden, kann der natürliche Verlauf der Erkrankung über die Jahre erfasst werden – es handelt sich hierbei um eine Natural History-Studie.

Um noch mehr Patienten mit den gleichen Methoden zu erfassen und damit die Forschung zu verbessern, haben wir zuletzt unser nationales mitoNET-Register im Rahmen unseres EU-geförderten Projekts GENOMIT zu einem globalen Register ausgeweitet. Die Patienten aus Deutschland und aus Italien sind bereits in das globale Register aufgenommen. Damit ein solcher Zusammenschluss ermöglicht werden kann, müssen Registerfragen harmonisiert, Datenschutzfragen geklärt und entsprechende Softwarelösungen gefunden werden, um gemeinsam Daten zu erfassen und austauschen zu können. Um eine Verstetigung nach Auslaufen der EU-Förderung zu gewährleisten, zahlen die teilnehmenden Länder einen Beitrag, der aber weit unter den Ausgaben, die ein Land für ein eigenes Register aufwenden müsste, liegen. Entsprechend attraktiv ist das Angebot einer Beteiligung und es sind bereits zahlreiche Bewerbungen von Ländern bei uns eingegangen, die sich diesem globalen Register anschließen möchten.

Doch stehen diese Verbände auch vor Herausforderungen. Darunter fällt die unsichere Finanzierungssituation. Vom Bundesministerium werden die Verbände jeweils in Drei-Jahres-Rhythmen unterstützt, die Förderungshöchstdauer beläuft sich insgesamt auf neun Jahre. Nach Auslaufen der BMBF-Förderung fehlt es jedoch an einer Verstetigung vieler Aufgabenbereiche, unter anderem der Register. Diese Research for Rare-Koordinierungsstelle, die ich

leiten darf, versucht alle Verbände bei Querschnitt-Themen inhaltlich und organisatorisch zu unterstützen. Wir haben regelmäßige Netzwerktreffen, um uns untereinander auszutauschen und Synergieeffekte zu nutzen.

Darüber hinaus werden in Deutschland zwar sowohl in der Grundlagenforschung als auch in der klinischen Forschung vielversprechende Therapieoptionen entwickelt, aber aufgrund mangelnder Finanzierung und überbordender bürokratischer Hemmnisse nicht in akademischen Studien, den Investigator Initiated Trials (IITs), weiter untersucht. Das führt dazu, dass die Bereitschaft zur Durchführung von solchen IITs immer weiter abnimmt und Studien hauptsächlich in Kooperation mit der Pharmaindustrie durchgeführt werden, mit allen Vor- und Nachteilen. Es gibt Projekte, die für die Pharmaindustrie aufgrund ökonomischer Aspekte weniger relevant sind, wie beispielsweise bei sehr niedriger Prävalenz oder bei fehlender Patentierbarkeit. Damit auch Erkrankungen erforscht werden, bei denen einer dieser Fälle zutrifft, ist ein Überarbeiten der Infrastruktur für die Durchführung akademisch geplanter Studien notwendig, indem administrative Vorgänge vereinfacht werden, wie Ethik- und Datenschutzaspekte, und akademische Studien finanziell etwa so ausgestattet werden wie Industriestudien. Zum Ausgleich der aufzuwendenden finanziellen Mittel könnten mittelfristig auch Einnahmen generiert werden durch entsprechende Verwertung der Nutzungsrechte im Lande. So könnten Produkte an deutschen Universitäten entwickelt und eine Start-Up-Kultur wie in den USA aufgebaut werden.





Sequenzierung

Bestimmung der Basenreihenfolge in DNA oder RNA, um die Erbinformation zu entschlüsseln. Auch bei der Ermittlung der Aminosäureabfolge in einem Protein spricht man von Sequenzierung.

Quelle: Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Sequenzierung, <https://www.helmholtz-hzi.de/de/wissen/glossar/entry/sequenzierung/>. Zuletzt geöffnet: Juli 2022.





Christiane Denzel

Head of Country Operations
Alexion Pharma Germany GmbH

Christiane Denzel ist Head of Country Operations bei Alexion Pharma Deutschland. Nach ihrem Abschluss als Medizinische Dokumentarin (Clinical Studies Expert) im Jahr 1996 an der Universität Ulm sammelte sie erste Berufserfahrungen in der klinischen Forschung als (Principal) Clinical Research Associate, erst bei Bencard Allergie GmbH und dann bei ICON Clinical Research. Seit 2004 arbeitet sie in Management Funktionen im Bereich der seltenen Erkrankungen.



> 20 Jahre Erfahrung in
Clinical Research



15 Jahre internationale
Erfahrung in der klinischen
Forschung an seltenen
Krankheiten



Leitet den Change Prozess
von einem CRO Modell zu
einem Inhouse Modell für
Alexion Deutschland

Arzneimittelhersteller



05

Die Erforschung von Therapien zur Behandlung von seltenen Krankheiten ist komplex und herausfordernd, besonders da die Zahl der Patient:innen, die von einer möglichen Therapie profitieren, relativ klein ist. Dennoch gibt es Unternehmen, die sich dieser Aufgabe annehmen. Das Orphan Designation Programme der EU (Europäische Verordnung über Arzneimittel für Seltene Erkrankungen (EG) Nr. 141/2000) aus dem Jahr 2000 unterstützt seither

Pharmaunternehmen durch verschiedene Incentives, wie reduzierter Zulassungsgebühren sowie einer 10-jährigen Marktexklusivität, bei der Entwicklung von Therapien gegen seltene Krankheiten.

Christiane Denzel gibt uns einen Einblick in die positiven Entwicklungen, die Erfolgsfaktoren sowie die unausgeschöpften Potenziale für Arzneimittelhersteller in der Entwicklung von Orphan Drugs.

Mittlerweile setzen sich verschiedene pharmazeutische Unternehmen an einen Tisch, wenn sie in der gleichen Indikation beschäftigt sind oder klinische Studien in der gleichen Indikation haben, um für die Patient:innen den größtmöglichen Datensatz zu konsolidieren.

Insights von Christiane Denzel

Durch die Initiativen zur Forschungsförderung seltener Erkrankungen, wie beispielsweise die Orphan Drug Verordnung der EU, die niedrigere Zulassungsgebühren veranschlagt und auch eine Marktexklusivität zulässt, konnten wir bereits positive Entwicklungen verzeichnen. So ist die Anzahl der Medikamente bei seltenen Erkrankungen gestiegen. Es konnten insgesamt 200 Orphan Drugs genehmigt werden, wohingegen es vor dem Jahr 2000 lediglich fünf waren. Darüber hinaus werden Expert:innen stärker in den Entwicklungsprozess von Orphan Drugs einbezogen, wodurch bereits zu Beginn des Entwicklungsprozesses notwendige Informationen gesammelt und in einem Advisory Board validiert werden können. Doch nicht nur die Expert:innen, sondern auch die Patient:innen werden stärker in die Forschung einbezogen. Patientenvereinigungen sind bei uns in der Prozessentwicklung bereits eingebunden, um Protokolle entsprechend den Patientenbedürfnissen auszurichten. Und zuletzt können wir beobachten, dass verschiedene pharmazeutische Unternehmen, die sich auf die gleiche Indikation fokussieren, stärker zusammenarbeiten, mit dem Ziel, für die Patient:innen einen größtmöglichen Datensatz zu konsolidieren. In diesem Zusammenhang können zudem Sy-

nergieeffekte genutzt und die Kosten für die Forschung gesenkt werden.

Doch mit Blick auf die Durchführung klinischer Studien bei Orphan Drugs stehen wir als Pharmaunternehmen häufig vor Herausforderungen. Zum einen müssen wir für unsere klinischen Studien eine ausreichende Anzahl an Studienteilnehmern erreichen. Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankungen benötigen wir Unterstützung von Patientenorganisationen und Expert:innen, um geeignete Patient:innen zu identifizieren. In diesem Kontext sind auch die teils langen Anfahrtswege einzelner Patient:innen zu berücksichtigen, die an der Studie teilnehmen. Dies ist insbesondere dann von Relevanz, wenn wir Patient:innen aus anderen Ländern in unsere Studien einschließen. In solchen Fällen unterstützen wir die Zentren, indem wir sicherstellen, dass Patient:innen anreisen können und entsprechende Transportmöglichkeiten vorhanden sind. Zum anderen müssen die an der Studie teilnehmenden Zentren entsprechend ausgestattet sein, um den Qualitätsanforderungen zu genügen. Aufgrund des häufig multidisziplinären Charakters unserer Studien bedarf es ebenso der Inklusion mehrerer Expert:innen aus verschiedenen

Arzneimittelhersteller

Fachdisziplinen, die alle sorgfältig über die Studie und Studienteilnahme aufgeklärt werden müssen. Zuletzt stellt die Definition adäquater klinischer Endpunkte eine Herausforderung dar. Bei Orphans gibt es zu Beginn wenige validierte klinische Endpunkte, weshalb tiefgreifende Diskussionen mit den Expert:innen, Aufsichtsbehörden sowie den Patient:innen zu führen sind. In diesem Kontext muss dann ein Studiendesign gefunden werden, das ein Gleichgewicht zwischen Patientenrelevanz und der Erfüllung regulatorischer Anforderungen gewährleistet.

Da die Planung und Durchführung klinischer Studien mit enormem Aufwand verbunden sind, werden häufig Auftragsforschungsinstitute von den Pharmaunternehmen beauftragt, die diese Aufgaben übernehmen. Man spricht hier von einem CRO-Modell. Wir bei Alexion haben uns allerdings für ein Inhouse Modell entschieden und verzichten somit auf einen dritten Partner. Wir unterstützen die Zentren bei Ethikeinreichungen, stellen alle Studiedokumente zur Verfügung, stellen den Zugang zu Datenerfassungssystemen her und weisen die Zentren bzw. das medizinische Personal in die Studienmedikation, Studienverfahren und laboratorischen Tätigkeiten ein. Während der Laufzeit der Studien führen wir regelmäßig sogenannte Monitoringbesuche durch. Ziel dieser Monitorings ist es, eine Qualitätssicherung zu gewährleisten und zu überprüfen, ob Protokolle befolgt werden und auch die Datenerfassung, die uns im Datenerfassungssystem übertragen wird, mit den Patientenakten übereinstimmt. Diese Qualitätssicherungsmaßnahmen sind nicht als Kontrolle zu sehen, sondern vielmehr als Unterstützung für die an der Studie beteiligten Zentren. Alexion steht bei allem in direktem Kontakt mit den teilnehmenden Zentren, wodurch Prozesse, beispielsweise durch kürzere Kommunikationswege, beschleunigt werden

und so ggf. eine schnellere Markteinführung der Medikamente ermöglicht werden kann. Potenzial für künftige Studienplanungen und -durchführungen liegt insbesondere in einer automatischen Datenerhebung aus den elektronischen Patientenakten. Ziel ist es, die relevanten Patientendaten datenschutzkonform und unter Berücksichtigung aller rechtlicher Grundlagen aus den Patientenakten zu extrahieren und diese dann nicht nochmals in ein Datenerfassungssystem einzutragen, sondern direkt in ein System einzuspeisen, in dem auch alle anderen Daten weiterer Studienverfahren gespeichert werden. Darüber hinaus wird durch die Digitalisierung die Studienteilnahme für Patient:innen erleichtert. Patienteneinwilligungen können elektronisch unterschrieben und Fragebögen elektronisch ausgefüllt sowie automatisch hochgeladen werden. All diese Dokumente können auch in verschiedenen Sprachen bereitgestellt werden.



Prof. Dr. Thomas O.F. Wagner

Internist und Pneumologe
Leitung Referenzzentrum für
Seltene Erkrankungen, Frankfurt

Prof. Dr. Thomas O.F. Wagner ist Internist und Pneumologe und führt die Zusatzbezeichnung Allergologie. Bis 2017 war er Leiter der Pneumologie und Allergologie des Universitätsklinikums Frankfurt. Aktuell leitet er in der Uniklinik das Frankfurter Referenzzentrum für Seltene Erkrankungen und koordiniert das Europäische Referenznetzwerk für Seltene Lungenerkrankungen.



Klinisch und wissenschaftlich tätiger Pneumologe und Internist, Hochschullehrer, Leiter des Frankfurter Referenzzentrums für Seltene Erkrankungen (FRZSE) des Universitätsklinikums Frankfurt am Main und Leiter der Frankfurter Studentenklinik für „Patienten ohne Diagnose“



Koordinator des Europäischen Referenznetzwerks für Seltene Erkrankungen des respiratorischen Systems (ERN-LUNG)



Auf nationaler und europäischer Ebene engagiert für die Verbesserung der Situation von Betroffenen seltener Erkrankungen – immer unter Nutzung der umfangreichen klinischen wie wissenschaftlichen Erfahrungen auf dem Gebiet der Zentrumsversorgung von Mukoviszidosepatienten als Modell

Klinische Forschung & Register



06

Die Sammlung von Patientendaten und Beobachtungen in Datenbanken gewinnen im Zusammenhang mit Künstlicher Intelligenz (KI) weiter an Bedeutung. In einer computergestützten Mustererkennung liegt großes Potenzial, um Symptomkonstellationen automatisch zu erkennen und Diagnosen abzuleiten. Hierfür müssen Medizinstudent:innen bereits in ihrer Ausbildung systematisches und methodisch sorgfältiges Arbeiten lernen.

Professor Thomas O.F. Wagner zeigt in seinem Seminar „Sehen, was andere nicht sehen“ den Studenten auf, dass Unvoreingenommenheit und eine systematische Herangehensweise große Stärken in der erfolgreichen Diagnose seltener Krankheiten sind. Wenn die Nutzung von Symptomdatenbanken und anderen elektronischen Medien normal wird, kann die Zeit bis zur richtigen Diagnose für Patienten mit seltenen Krankheiten verkürzt werden.

Mit einer systematischen Recherche zu Symptomkonstellationen und der systematischen Aufarbeitung aller möglichen Diagnosen finden wir viel mehr, als wenn wir uns nur auf unser aktives Wissen verlassen.

Insights von Prof. Dr. Thomas O.F. Wagner

Die Diagnose seltener Erkrankungen stellt die Mediziner vor große Herausforderungen und erfordert von ihnen zunächst eine gewisse Unvoreingenommenheit. Studierende haben diese oft, da noch keine spezifische ärztliche Erfahrung vorhanden ist und sie nach einem systematischen und methodisch sorgfältigen Ausschlussverfahren mögliche Diagnosen ausschließen können. In unserem Seminar „Sehen, was andere nicht sehen“ wird der Fokus auf dieses systematische Vorgehen gelegt, um die Studierenden für Situationen in der Zukunft vorzubereiten, in denen ihr aktives Wissen ggf. nicht ausreicht, um direkt auf eine Diagnose schließen zu können. Kein Arzt kann alle 7.000-8.000 seltenen Erkrankungen kennen und schon gar nicht im Detail. Der Patient kann nicht der Schuldige sein, wenn der Arzt keine erfolgreiche Diagnose stellen kann. Vielmehr müssen wir Ärzte uns eingestehen, dass unser aktives Wissen teils nicht ausreicht, um auf die korrekte Diagnose zu schließen. In solchen Fällen bedarf es Hilfsmitteln wie systematischen Recherchen in Datenbanken, in denen man beispielsweise nach Symptomkonstellationen recherchieren kann und entsprechende Vorschlagslisten ausgegeben bekommt. Das ist die erste Stufe der Unterstützung unseres diagnostischen Vorgehens durch exzellente Datenbanken und gehört heute zum täglichen Arbeitszeug.

Durch Künstliche Intelligenz (KI) kann unsere praktische Arbeit weiter unterstützt werden und daran arbeiten wir bereits mit dem Institut für Künstliche Intelligenz in Marburg. Mögliche Unterstützungsleistungen wären beispielsweise eine automatische Suche in Dokumenten oder im Gespräch mit dem Patienten nach entsprechenden Stichwörtern, wobei der Computer bzw. die KI ein bestimmtes Muster erkennt und eine entsprechende Vorschlagsliste liefert, die differentialdiagnostisch von uns Ärzten angegangen werden muss. Auch konnten bereits genetische Informationen zu Erkrankungen gesammelt werden, doch fehlt eine Verknüpfung dieser mit den klinischen Informationen des Patienten, wie dem Krankheitsbild. Die Identifikation von Korrelationen aus dieser Big Data kann ebenfalls durch KI unterstützt werden, um Genotyp-Phänotyp-Korrelationen herzustellen und neue Erkenntnisse abzuleiten.

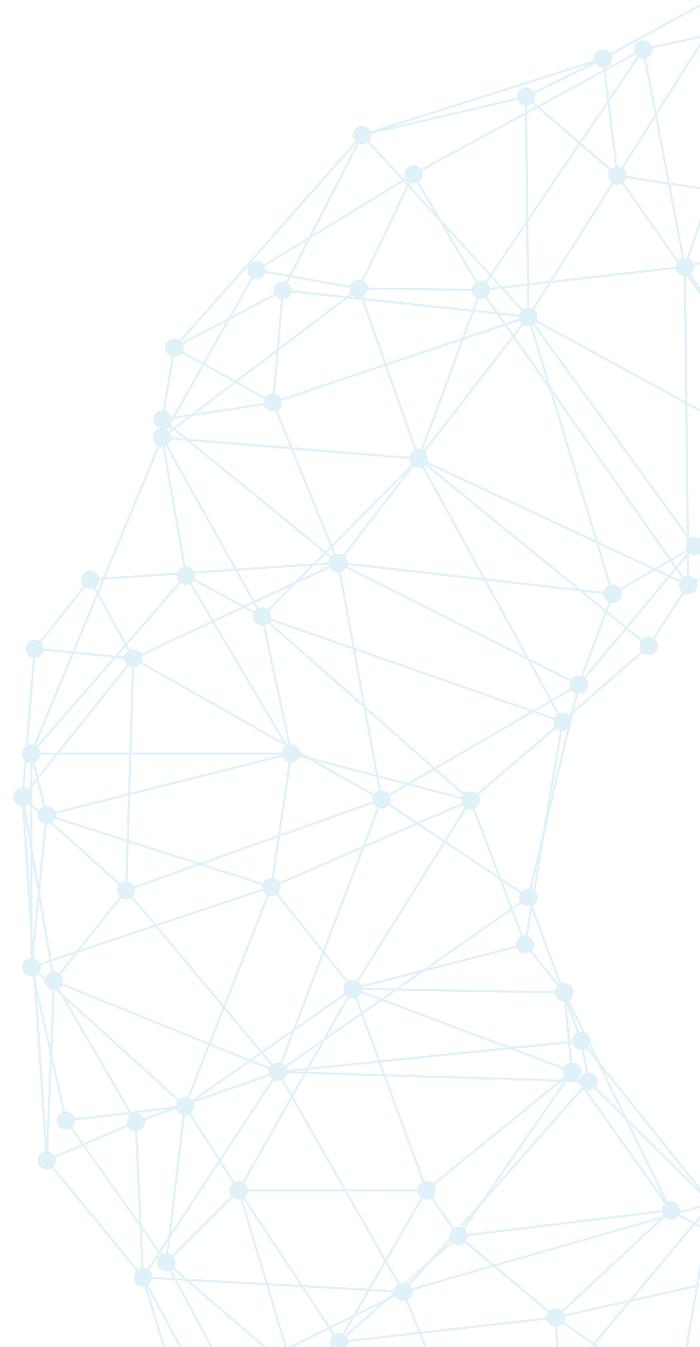
Patienten mit komplexen Beschwerdebildern, deren Diagnose unklar ist, benötigen krankheitsübergreifende Versorgungsstrukturen und Abläufe, die wir in unserem vom BMBF geförderten und in Würzburg koordinierten Projekt „ZSE-DUO – Duale Lotsenstruktur zur Abklärung unklarer Diagnosen in Zentren für Seltene Erkrankungen“ angehen möchten. Die Ursache von Symptomen können vielseitig sein, weshalb nicht nur funktionelle, sondern auch

Klinische Forschung & Register

psychosomatische Störungen die Ursache für die Beschwerden des Patienten sein können. Aus diesem Grund ist es notwendig, bei Erstkontakt eines Patienten mit unklarer Diagnose nicht nur einen Organmediziner, sondern auch einen Psychosomatiker zum Diagnose- und Behandlungsprozess hinzuzuziehen. Dies signalisiert dem Patienten, dass es sich bei diesem dualen Ansatzpunkt – Spezialisten für körperliche sowie für psychiatrisch-psychosomatische Beschwerden – um gleichwertige Strategien handelt. Dieser interdisziplinäre Ansatz ist auch auf die Forschung zu übertragen, denn seltene Erkrankungen sind überwiegend genetisch bedingt und äußern sich häufig in Multiorganerkrankungen. In diesem Kontext ist es notwendig, nicht nur objektive, sondern auch subjektive Messgrößen, wie die Lebensqualität, zu erfassen.

Darüber hinaus bedürfen eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und eine optimale Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen einer Reduktion der Schnittstellenproblematiken zwischen den Spezialisten und den Hausärzten sowie den Patienten bzw. Selbsthilfegruppen. Eine Vernetzung der einzelnen Stakeholder und Leistungserbringer ist notwendig. Es gibt seit 20 Jahren Clinical Trial Networks, die zuerst in Amerika sowie Kanada und dann auch in Europa entstanden sind. Patientenorganisationen sind hier die treibende Kraft. Sie sind involviert in die Beratung über einzelne

Studienprotokolle, sodass nicht oder schwer zumutbare Protokolle korrigiert oder nicht weiterempfohlen werden. Diese klinischen Netzwerke besitzen einen erheblichen Einfluss auf die Forschung. Erhält eine Studie keine Priorisierung durch dieses Netzwerk, wird sie nicht durchgeführt und behindert folglich nicht die Rekrutierung sinnvoll eingestufte Studien. So kann vermieden werden, dass „schlechtere“ aber gut bezahlte Studien die Patienten rekrutieren, die dann für „bessere“ akademische Studien nicht mehr in Frage kommen, und diese am Ende aufgrund mangelnder Studienteilnehmeranzahl scheitern.





Prof. Dr. Dr. Christian Dierks

Rechtsanwalt, Managing Partner
Dierks+Company, Berlin

Prof. Dr. Dr. Christian Dierks ist Fachanwalt für Sozialrecht und Medizinrecht, Facharzt für Allgemeinmedizin und Professor für Gesundheitssystemforschung an der Charité Berlin. Seit 1990 löst er rechtliche Herausforderungen an der Schnittstelle von Medizin, Recht und Informationstechnologie.

>25

Jahre Erfahrung als Anwalt,
Arzt, Autor und Redner



Veröffentlichung von
+100 Büchern, Aufsätzen,
Buchbeiträgen und Essays

8

Jahre Präsident der
Deutschen Gesellschaft für
Medizinrecht

Recht



07

Die Forschungsförderung durch Privilegierung der Arzneimittel für seltene Leiden hat dazu geführt, dass in den vergangenen Jahren intensiv an Orphan Drugs geforscht wurde und weitere Arzneimittel zugelassen werden konnten. Aus medizinischer Sicht hat sich das bewährt und sollte beibehalten werden.

Professor Christian Dierks gibt uns einen umfassenden Einblick in die derzeit geltenden rechtlichen Rahmenbedingungen bei der Erforschung seltener Erkrankungen und Orphan Drugs. Auch stellt er die Herausforderungen der Gestaltung klinischer Prüfverfahren im Kontext individualisierter Therapeutika und mögliche Entwicklungen hinsichtlich künftiger Zulassungsverfahren heraus.

Nicht die Transformation und nicht die Digitalisierung, auch nicht die Innovation selbst sind das Ziel, sondern die Verbesserung der Versorgungsqualität.

Insights von Prof. Dr. Dr. Christian Dierks

In den letzten Jahren konnten positive Entwicklungen in der Zulassung von Orphan Drugs verzeichnet werden, die unter anderem auf die Verordnung Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und Rates über Arzneimittel für seltene Leiden zurückzuführen sind. Durch die Reduktion der Gebühren in Verbindung mit dem Zulassungsverfahren sowie einer Markt-exklusivität, gekennzeichnet durch den Schutz vor Nachahmerpräparaten, der um einen zusätzlichen Zeitraum gewährt wurde, konnte die Forschung im Bereich der Orphans gefördert werden. In diesem Kontext sind Nachahmerpräparate nur dann zulässig, wenn sie einen signifikanten Mehrnutzen als das bereits zugelassene Arzneimittel besitzen.

Aufgrund der Besonderheiten der Orphan Drugs wird die Zulassung dieser insoweit begünstigt, dass diesen Solitären von Beginn ein Zusatznutzen zugesprochen wird und ein vollumfängliches Dossier erst bei einer Überschreitung eines Jahresumsatzes von 50 Millionen Euro erforderlich ist. Doch wird diese Umsatzschwelle überschritten, so ist der Hersteller verpflichtet, den Zusatznutzen des Arzneimittels nachzuweisen. Auch wenn der Zusatznutzen bei einigen Orphan Drugs vorliegt, besteht die Herausforderung darin, diesen in seiner Signifikanz nachzuweisen. Um eine solche nachzuweisen zu können, muss eine Studie ausreichend gepowert sein, was sich im Bereich der Seltenen als problematisch gestaltet. Im Zuge der derzeit diskutierten GKV-Sparmaßnahmen gibt

es auch die Überlegung, die Umsatzgrenze von 50 Millionen auf 20 Millionen Euro abzusenken, sodass weitere Arzneimittel für seltene Leiden von einer nachträglichen Einreichung eines Volldossiers betroffen wären.

Forschungsförderungen sind zudem in den beschleunigten Zulassungsverfahren, wie den *accelerated pathways*, zu finden. Anhand dieser können Arzneimittel zugelassen werden, obgleich lediglich Daten aus der klinischen Studie der Phase II vorliegen. Der dadurch ermöglichte beschleunigte Markteintritt birgt für die Versorgung von Erkrankungen mit einem entsprechenden Medical Need einen erheblichen Nutzen. Die Notwendigkeit solcher beschleunigten Zulassungsverfahren liegt darin, dass es teils Jahre dauert, um bei seltenen Erkrankungen ausreichend Teilnehmende zu finden und eine klinische Prüfung entsprechend dem PICO-Schema – Patient-Intervention-Comparative-Outcome – zu gestalten. Durch beschleunigte Zulassungen kommen Orphan Drugs jedoch früher in der Versorgung an. Damit dennoch ausreichend Evidenz generiert werden kann, sind diese beschleunigten Zulassungen mit Auflagen verbunden. Daten, die in der regulären Versorgung erhoben werden, sind dann nachzureichen – der Gesetzgeber hat dies als anwendungsbegleitende Datenerhebung implementiert. In diesem Rahmen werden die Daten jedoch nicht unter CONSORT-Bedingungen erhoben, sprich unter den Bedingungen einer klinischen Studie, sondern unter Bedin-

gungen in der realen Welt, in denen Kriterien wie Verblindung oder Randomisierung fehlen. Daher stellt sich die Frage, wie eine solche anwendungsbegleitende Datenerhebung bewertet wird und ob sie als Evidenzgenerierung des Zusatznutzens gemäß den HTA-Gremien auch akzeptiert werden kann, um nachgehend in der Versorgung und der Preisbildung berücksichtigt zu werden.

Zum anderen stellen Orphan Drugs häufig Solitäre dar, wodurch adäquate Vergleichstherapien ausbleiben. So liegt die Herausforderung darin, einen geeigneten Komparator für die klinische Studie zu identifizieren. Hier gibt es unterschiedliche Möglichkeiten. Man kann auf individuell ausgewählte Therapien oder auf *Best Supportive Care (BSC)* abstellen. Im Rahmen der Nutzenbewertung kann eine BSC demnach als Komparator herangezogen werden, doch inwieweit eine BSC als Preisanker bei der nachgehenden Preisfindung dienen kann, ist umstritten. In anderen Ländern der Europäischen Union wird beispielsweise der Off-Label-Use, also der Einsatz eines Arzneimittels außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets, als möglicher Komparator betrachtet. Weitere Fragen, die sich um die Planung und Ausgestaltung klinischer Studien, wie dem PI-CO-Schemata, drehen, sollen in der europäischen HTA-Verordnung Ende des Jahre 2022 geregelt werden.

Neben Studien, die an Menschen (in vivo) oder aber im Labor (in vitro) durchgeführt werden, kommen für die Pharmakogenomik zunehmend in silico Studien zum Einsatz. Hier werden vorhandene Daten, Datenbanken und Datenplattformen mit Programmen ausgewertet. Es werden Datenbestände auf spezifische Muster hin untersucht und Algorithmen verwendet, die Aufschluss darüber geben, ob bestimmte Arzneimittel bei Erkrankungen positive Effekte zeigen. So können beispielsweise neue Indika-

tionen für bereits bekannte Substanzen identifiziert oder aber notwendige Modifikationen spezieller Arzneimittel ausgemacht werden. Für diese Form der Forschung ist der rechtliche Rahmen gegenwärtig noch klärungsbedürftig und entwicklungsfähig.

Weitere Neuerungen bzw. relevante Verordnungen wie die EU-Verordnung 536/2014 sind nun anwendbar. Danach sind nicht-interventionelle Studien, auch wenn sie sich um die Wirksamkeit von *active pharmaceutical ingredients* in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten bewegen, nicht als klinische Prüfung zu klassifizieren. Darüber hinaus ergibt sich aus Artikel 28 der Verordnung 536/2014, dass die Verarbeitung der Daten aus einer klinischen Prüfung nicht der Einwilligung des Patienten bedarf. Nach der neuen Rechtslage ist die Einwilligung für die Teilnahme an der klinischen Prüfung relevant und nicht für die Datenverarbeitung. Zugleich ist aber darüber zu informieren, dass bei Einwilligung der Teilnahme in diese klinische Prüfung die Daten gleichwohl weiterverarbeitet werden. Diese Regelung kann die klinische Prüfung stärken und auch zu stabileren Ergebnissen führen.

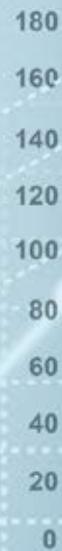
Ein weiterer Trend, der zu beobachten ist, liegt in der Präzisionsmedizin. Anhand der Klassifizierung der Pharmakogenetik oder anderer Biomarker kann die Eignung für bestimmte Therapeutika festgestellt werden. Doch wie sieht eine klinische Prüfung solcher Arzneimittel aus, wenn die Studienpopulation $n=1$ ist? Welches Zulassungsverfahren kann hier angewendet werden? Die FDA führt hierzu bereits Pilotprojekte durch. Es wird künftig darum gehen, nicht das Medikament an sich zuzulassen, sondern die Verfahren zur Herstellung individualisierter Therapeutika. Die Therapie wird in Real Life fortlaufend beobachtet und die Daten werden in Registern festgehalten. Diese Forschungsergebnisse können dann an einzelne Therapien zurückgekoppelt werden,

Recht

indem die Forschungsdaten mit den Daten der Behandlung verknüpft werden. Damit erhalten die Betroffenen die Gewissheit, mit einer Dateneigenschaft bereits anderen zu helfen. Damit die Forschungsergebnisse auch in der Behandlung ankommen, bedarf es in den Registern einer Pseudonymisierung der Daten und Treuhandlungen, die diese Transferleistung übernehmen. Dadurch erhält die Forschung keine Kenntnis

zu den individuellen Personen und kann mit den Datensätzen so arbeiten, dass die daraus gewonnenen Erkenntnisse über das Pseudonym an die individuelle Therapie zurückgespiegelt werden können. Für funktionierende Register werden zudem eine Interoperabilität sowie Transparenz gefordert, um die Erkenntnisse an den Einzelnen zurückzugeben.





Jan. Feb. Mar. Apr. May. Jun. Jul. Agu. Sap. Oct. Nov. Dec.



Zusammenfassung und Ausblick

Die sachkundige und lebhaft diskutierte Expertendiskussion behandelte ausführlich die sieben Perspektiven rund um das Thema „RESEARCH – vom Suchen und Finden“ bei seltenen Krankheiten. Die Expert:innen waren sich einig, dass bereits positive Entwicklungen im Bereich der Erforschung seltener Erkrankungen und Orphan Drugs zu verzeichnen sind. Dennoch besteht Konsens darüber, dass eine stärkere Kooperation zwischen den Universitäten und der Pharmaindustrie, mehr Netzwerke zwischen den Expert:innen sowie eine stärkere Einbindung der Patient:innen die Forschung in Deutschland zu seltenen Krankheiten vorantreiben können. Patientenvereinigungen sollten nicht nur am Ende zur Rekrutierung von Patient:innen für klinische Studien herangezogen werden, sondern von Beginn an in das Studiendesign einbezogen werden, um die Bedürfnisse der Patient:innen zu berücksichtigen. So können Studien entwickelt werden, die für die Patientin oder den Patienten tragbar und damit auch erfolgversprechend sind.

Die anhand der Studien gewonnenen Daten sollten im Anschluss in ein Register eingetragen werden. Im Idealfall gibt es bereits ein globales Register, in das die Daten eingespeist werden können. Globale Register mit einer hohen Patientenzahl erlauben es, aussagekräftige Erkenntnisse abzuleiten und erheblich zur Evidenz beizutragen. Separate, nationale Register bei seltenen Erkrankungen mit einer geringen Patientenzahl besitzen jedoch eine begrenzte Aussagekraft und sollten daher vermieden werden.

Im Kontext der klinischen Forschung wird zudem Handlungsbedarf bei akademischen Studien gesehen. Unternehmen der Pharmaindustrie haben wirtschaftliche Interessen, weshalb Erkrankungen mit einer sehr geringen Prävalenz oder die Entwicklung von Produkten, bei denen kein Patentschutz zu erwarten ist, weniger attraktiv sind. Damit aber auch Patient:innen versorgt bzw. entsprechende Arzneimittel entwickelt werden, auf die genannte Sachverhalte zutreffen, kommt den akademischen Studien eine enorme Bedeutung zu. Jedoch stehen der Forschung in diesem Bereich

Zusammenfassung

eine unzureichende Finanzierung sowie bürokratische Aufwände im Wege, sodass klinische Studien ausschließlich im akademischen Bereich nur schwer durchführbar sind.

Den Expert:innen ist es zudem wichtig, dass die Erforschung seltener Erkrankungen bei Erwachsenen und bei Kindern sowie Jugendlichen separat betrachtet werden muss und eine ausreichende Forschungsförderung für beide Bereiche besteht. Vor dem Hintergrund der hohen Prävalenz seltener Erkrankungen gerade bei Kindern ist die Durchführung von klinischen Studien unerlässlich, um Zulassungen neuer Therapien zu ermöglichen. Im Kontext der Forschung bei Kindern sind zudem die Herausforderung der nicht-einwilligungsfähigen Patient:innen zu sehen und der hohe Aufklärungsbedarf der Familien entsprechend zu vergüten.

Daneben werden die Potenziale der KI noch zu wenig genutzt, um beispielsweise eine Mustererkennung zu erleichtern oder aber Genotyp-Phänotyp-Korrelationen zu erkennen. In den nächsten Jahren werden den Patient:innen vermehrt vollumfängliche genetische Untersuchungen angeboten, um dadurch eine große Menge an Daten generieren zu können. Um anhand dieser Big Data Erkenntnisse ableiten zu können, wird die KI zu einem unverzichtbaren Bestandteil der Forschung. Auch profitiert die Studienplanung von den Fortschritten in der Digitalisierung. Potenzial für künftige Studienplanungen und -durchführungen liegt insbesondere in einer automatischen Datenerhebung aus den elektronischen Patientenakten.

Auf unserer Webseite finden Sie die Einzelgespräche mit den Expert:innen und die Round Table Diskussion als Video und Podcast.

www.change4rare.com/research





Whitepaper

RESEARCH – vom Suchen und Finden

www.change4rare.com

Impressum

Alexion Pharma Germany GmbH

Landsberger Straße 300
80687 München

Telefon: +49 (0) 89 45 70 91 300
Telefax: +49 (0) 89 51 51 87 21
E-Mail: alexion.germany@alexion.com
Internet: www.alexion.de

Redaktion und inhaltliche Verantwortung: Alexion Pharma Germany GmbH
Gestaltung: Dierks + Company Consulting GmbH

September 2022

Copyright: Alexion Pharma Germany GmbH