

WHITEBOOK

# SELTENE SIND NICHT SELTEN!

Verbesserung der Versorgung der Menschen  
mit seltenen Erkrankungen



# SELTENE SIND NICHT SELTEN!

Whitebook zur Verbesserung der Versorgung  
der Menschen mit seltenen Erkrankungen

Erstellt durch 15 Expert:innen:

Dr. Dr. Saskia Biskup   Prof. Dr. Dr. Christian Dierks   Johann Fischaleck   Dr. Tobias Gantner   Prof. Dr. Thomas Klopstock  
Prof. Dr. Giovanni Maio   Frederick Richter   Claas Röhl   PD Dr. Jens Ulrich Rüffer   Prof. Dr. Jürgen R. Schäfer  
Silke Schlüter   Prof. Dr. Sylvia Thun   Prof. Dr. Volker Ulrich   Prof. Dr. Christof von Kalle   Prof. Dr. Thomas O.F. Wagner

## Inhaltsverzeichnis

Wir sagen Danke! .....	4
Vorwort .....	5
Expert:innen der Initiative change4RARE.....	7
Abbildungsverzeichnis .....	10
Tabellenverzeichnis .....	10
Abkürzungsverzeichnis .....	11
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>13</b>
1.1 change4RARE stellt sich vor .....	13
1.2 Über dieses Whitebook.....	14
<b>2. Ausgangssituation: Zahlen, Daten, Fakten.....</b>	<b>15</b>
2.1 Epidemiologie.....	15
2.2 Versorgungssituation.....	18
2.3 Regulatorische Rahmenbedingungen .....	24
2.4 Gesundheitsökonomische Betrachtung.....	33
<b>3. Handlungsfelder.....</b>	<b>37</b>
3.1 Forschung.....	37
3.2 Marktzugang von Arzneimitteln .....	45
3.3 Versorgungsstrukturen und -prozesse .....	53
3.4 Patientenorientierung .....	64
3.5 Daten .....	67
<b>4. Lösungskonzepte .....</b>	<b>83</b>
4.1 Datenerhebung   Definition und Erweiterung der Datenquellen.....	84
4.2 Datennutzung   Verbesserte Datennutzung durch Empowerment .....	88
4.3 Patientenpartizipation   Stärkung und Kompetenzaufbau der Selbsthilfe .....	92
4.4 Versorgungsprozesse   Intelligente elektronische Patientenakte.....	97
4.5 Versorgungsstruktur   Patientenbegleitung als Element der Versorgungsstruktur.....	101
<b>5. Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>105</b>
Appendix: Zusammenfassung der Handlungsfelder.....	108
Appendix: Zusammenfassung der Lösungskonzepte.....	116
Literatur.....	117

## **Wir sagen Danke!**

Am Anfang des Projekts change4RARE stand nur eine Idee. Die Idee, die Wahrnehmung für die ungelösten Herausforderungen für seltene Erkrankungen zu erhöhen und die öffentliche Diskussion darüber zu beleben. Schnell entwickelte sich daraus ein Konzept, das begeisterte Mitstreiter:innen und Unterstützer:innen fand. Wir möchten allen danken, die sich an der Entwicklung und Umsetzung dieses Konzepts beteiligt haben.

Dies sind zunächst die 32 Expert:innen aus den Kreisen der Patient:innen, der Medizin, der Versorgung und Forschung, der Politik, der Gesundheitsökonomie, der Ethik, des Rechts sowie der Arzneimittelhersteller, die sich die Zeit für die Interviews und die Round-Table-Diskussionen genommen und die Erkenntnisse und Impulse in den themenzentrierten Whitepapers zusammengefasst haben. Außerdem natürlich die Expert:innen, die im Herbst 2022 zwei Tage in die change4RARE-Werkstatt investiert und dort in gebündelter, intensiver Zusammenarbeit die Herausforderungen in einem Problemraum validiert und priorisiert haben, um sodann in einem Lösungsraum Ideensteckbriefe zu erstellen und zu konkreten Handlungsvorschlägen weiterzuentwickeln.

Wir danken darüber hinaus allen, die die Zeit gefunden haben, die Round-Table-Diskussionen live oder später als Aufzeichnung zu verfolgen und uns mit ihrem Feedback wertvolle Unterstützung geboten haben. Vor allem aber danken wir denjenigen, die bereit sind, sich mit diesem Whitebook auseinanderzusetzen und die Diskussion zu fördern sowie die die Ideen und Handlungsvorschläge ernsthaft in Betracht ziehen und sich darauf einlassen, die definierten Ziele gemeinsam zu erreichen.

Schließlich gilt unser Dank Dierks+Company für die gemeinsame Gestaltung des Prozesses sowie die inhaltliche und redaktionelle Ausarbeitung.

Ihre

**Antje Emmermann**  
Executive Director, Market Access



**Stephanie Ralle-Zentgraf**  
Director, Communications



Im Namen von Alexion Pharma Germany GmbH

## **Vorwort**

Die seltenen Krankheiten – wie selten sind sie wirklich? Für sich allein genommen ist eine seltene Erkrankung tatsächlich selten. Die Chance, eine:n der wenigen Patient:innen in Deutschland mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) zu treffen, ist nahe Null. Doch etwa vier Millionen Menschen in der Bundesrepublik leiden an einer der über 7.000 Erkrankungen, die mit einer Prävalenz von höchstens fünf unter 10.000 einhergehen. Damit ist mindestens einer von 25 Menschen in Deutschland von einer seltenen Krankheit betroffen. Wen kennen Sie?

Lassen Sie uns kurz innehalten: etwa vier Millionen – das entspricht etwa der Anzahl der Menschen mit einer asthmatischen Erkrankung. Und einen Menschen mit Asthma kennt wahrscheinlich jede:r von uns, richtig?

Betroffen ist eine große Anzahl von Menschen, die das gemeinsame Schicksal teilen, schwer krank zu sein oder krank geboren zu werden, lange auf eine Diagnose zu warten und dann, zumindest in den meisten Fällen, zu begreifen, dass eine wirksame Therapie nicht verfügbar ist. Und jede:r Einzelne bedeutet ein Schicksal, denn hier geht es um Leben(squalität) und oft auch ums Überleben!

Diese Herausforderung ist nicht neu, vor über 20 Jahren hat man endlich Maßnahmen ergriffen, um den Betroffenen zu helfen – denn: **Seltene Erkrankungen erfordern nicht seltenes, sondern richtiges und häufiges Handeln!**

Doch all die Anreize für die Erforschung und Zulassung der Arzneimittel, die Gründung von Zentren für seltene Erkrankungen, die Unterstützung bei der Bildung von Patientenorganisationen und Informationsportalen – die bisherigen Maßnahmen, Aktionen und Aktivitäten reichen nicht aus, die Lage der Betroffenen wirklich grundlegend zu verbessern. In diesem Whitebook stellen wir dar, in welcher Situation die Patient:innen mit seltenen Erkrankungen sind, was bisher getan wurde und vor allem auch, was noch zu tun ist.

Wir haben uns entschieden: Gemeinsam wollen wir bessere Voraussetzungen für die Diagnostik und Versorgung von Patient:innen mit seltenen Erkrankungen schaffen. Um dies mit gebündelten Kräften und einer Vielzahl von Expert:innen und Betroffenen zu erreichen, hat Alexion die Initiative change4RARE ins Leben gerufen. Ist das legitim? Darf ein Hersteller von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen einen solchen Prozess unterstützen und sich sogar daran beteiligen? Wir meinen ja. Ohne die forschende Industrie sind Innovationen in der Arzneimittelversorgung nicht möglich. Wenn Forschung nicht stattfindet, kann der Fortschritt auch keine Verbesserung der Versorgungsqualität erreichen. Vorschläge für Initiativen, Maßnahmen und Veränderungen zur Verbesserung der Versorgung von Patient:innen mit seltenen Erkrankungen können nicht in Silos oder getrieben durch einzelne Partikularinteressen erarbeitet werden. Wir meinen, dass jeder Vorschlag gewürdigt werden sollte und dass wir Eigeninteressen und endlose Debatten um Details hintanstellen müssen, um die Ziele einer verbesserten Diagnostik und einer verbesserten Versorgungsqualität zu erreichen.

Gemeinsam sind wir stark – wir stehen für Innovationskraft und Kreativität, wir setzen uns gemeinsam mit klugen Köpfen Ziele, wir identifizieren Handlungsfelder, um Lösungsvorschläge zu erarbeiten und die Umsetzung zu begleiten. **Wir betreten neue Pfade und suchen das Außergewöhnliche, indem wir den Weg unter uns ebnen, während wir darauf gehen.** Dazu suchen wir innovative Kräfte und Expert:innen, die sich diese Ziele mit Begeisterung zu eigen machen. Sind Sie dabei?

Dieses Whitebook soll einen Beitrag dazu leisten, aufzuzeigen, wo dieser Weg hinführen kann und wie wir ihn erreichen können. Indem wir Wissen verbinden und Perspektiven schaffen, arbeiten wir gemeinsam an einer Überwindung der zahlreichen Hürden, die sich den Patient:innen mit seltenen Krankheiten stellen. Ebnen Sie den Weg, betreten Sie neue Pfade, lehnen Sie „Nein“ als akzeptable Antwort ab, stehen Sie auf – gemeinsam schaffen wir Veränderung!

**Sie sind herzlich eingeladen!**

Alexion Pharma Germany GmbH

## Expert:innen der Initiative change4RARE



**PD Dr. Karin Berger-Thürmel**

Leitung AG Angewandte Versorgungsforschung /  
Gesundheitsökonomie, Klinikum München,  
Ludwig-Maximilians-Universität München



**Dr. Dr. Saskia Biskup**

Fachärztin, Geschäftsführung CeGaT, Arbeitsgruppenleiterin am  
Hertie Institut für klinische Forschung



**Manuel Burkhart**

Projektleiter für das Deutsche Mukoviszidose-Register,  
Mukoviszidose Institut gemeinnützige Gesellschaft für  
Forschung und Therapieentwicklung mbH



**Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin**

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



**Christiane Denzel**

Head of Country Operations,  
Alexion Pharma Germany GmbH



**Prof. Dr. Dr. Christian Dierks**

Rechtsanwalt, Managing Partner,  
Dierks+Company



**Johann Fischaleck**

ehem. Leitung Arzneimittel,  
KV Bayern



**Dr. Tobias Gantner**

Gründer und Managing Partner,  
HealthCare Futurists



**Prof. Dr. Hermann Haller**

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



**Camilla Harder Hartvig**

ehem. Senior Vice President und Head of International,  
Alexion Pharma International



**Dr. Ruth Hecker**  
Vorsitzende,  
Aktionsbündnis Patientensicherheit (APS) e. V.



**Prof. Dr. Thomas Klopstock**  
Oberarzt, Friedrich-Baur-Institut, Neurologische Klinik,  
Ludwig-Maximilians-Universität München



**Dr. Gottfried Ludewig**  
ehem. Abteilungsleiter Digitalisierung und Innovation,  
Bundesministerium für Gesundheit



**Prof. Dr. Giovanni Maio**  
Lehrstuhl für Medizinethik,  
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg



**Mirjam Mann**  
Geschäftsführerin,  
Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e. V.



**Dr. Ursula Marschall**  
Leitende Medizinerin, Forschungsbereichsleitung Medizin und  
Versorgungsforschung,  
BARMER



**Prof. Dr. Andreas Meisel**  
Facharzt für Neurologie, Leiter Myasthenie-Ambulanz,  
Charité – Universitätsmedizin Berlin



**Frederick Richter**  
Vorstand,  
Stiftung Datenschutz



**Claas Röhl**  
Obmann NF Kinder, NF Patients United, EUPATI Austria,  
Mitglied IMI Scientific Committee, Board Member ERN  
GENTURIS



**PD Dr. Jens Ulrich Rüffer**  
Geschäftsführer SHARE TO CARE  
Patientenzentrierte Versorgung GmbH,  
TAKEPART Media + Science GmbH



**Prof. Dr. Jürgen R. Schäfer**  
Leitung, Zentrum für unerkannte und  
seltene Erkrankungen (ZUSE),  
Universitätsklinikum Marburg



**Dr. Gerhard Schillinger**  
Facharzt für Neurochirurgie und  
Geschäftsführer Stab Medizin,  
AOK-Bundesverband





**Silke Schlüter**  
Vorsitzende der Myositis-Gruppe,  
Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V.



**Kordula Schulz-Asche**  
Mitglied des Bundestages, Mitglied des Ausschusses für  
Gesundheit;  
Bündnis 90/Die Grünen



**Joachim Sproß**  
Bundesgeschäftsführer,  
Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V.



**Martina Stamm-Fibich**  
Mitglied des Bundestages, Patientenbeauftragte der SPD,  
Mitglied des Ausschusses für Gesundheit,  
SPD



**Tim Steimle**  
Leiter Arzneimittel,  
Techniker Krankenkasse



**Prof. Dr. Sylvia Thun**  
Direktorin für eHealth und Interoperabilität am Berlin Institute  
of Health (BIH) der Charité, Professorin an der Hochschule  
Niederrhein



**Prof. Dr. Volker Ulrich**  
Lehrstuhl für VWL III,  
Universität Bayreuth



**Prof. Dr. Christof von Kalle**  
Chair für Klinisch-Translationale Wissenschaften am Berlin  
Institute of Health (BIH) der Charité, Gründungsdirektor des  
Clinical Study Center (CSC) von Charité und BIH



**Prof. Dr. Thomas O.F. Wagner**  
Internist und Pneumologe,  
Leitung Referenzzentrum für seltene Erkrankungen,  
Universitätsklinikum Frankfurt



**Prof. Dr. Christiane Woopen**  
Direktorin, CERES  
Universität zu Köln

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Gliederung und Aufgabenstellung innerhalb eines Zentrums für seltene Erkrankungen .....	22
Abbildung 2 Verfügbarkeit von Arzneimitteln gegen seltene Erkrankungen in Europa (2017-2020).....	24
Abbildung 3 Voraussetzungen für die Einstufung als Orphan Drug (VO (EG) 141/2000) .....	25
Abbildung 4 Jahrestherapiekosten neuer Arzneimittel bei Markteintritt nach Zulassungsstatus.....	34
Abbildung 5 Forschungsphasen, Zeitrahmen und Zahl der Substanzen .....	38
Abbildung 6 „PRIME“ .....	46
Abbildung 7 Zulassungsverfahren bei unmet medical need .....	47
Abbildung 8 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in Nutzenbewertungen (§ 35a SGB V) ...	49
Abbildung 9 TRANSLATE-NAMSE-Versorgungspfad von der Diagnose bis zur Behandlung .....	61
Abbildung 10 Datenkategorien und Datenschutz .....	71
Abbildung 11 Entwickelte Lösungsansätze und Abstimmungsergebnis zu den fünf Lösungsfeldern.....	83
Abbildung 12 Schema des verwendeten Ideensteckbriefes .....	84

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung des rechtlichen Rahmens von Orphan Drugs und Non-Orphan Drugs .....	31
Tabelle 2 Zusammenfassende Darstellung der Handlungsfelder und Lösungsansätze .....	108
Tabelle 3 Zusammenfassende Darstellung der priorisierten Lösungskonzepte und Kernelemente .....	116

## Abkürzungsverzeichnis

ACHSE	Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen e. V.
AIS	Arztinformationssystem
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASV	Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMV-Ä	Bundesmantelvertrag – Ärzte
BSC	Best Supportive Care
BSG	Bundessozialgericht
CDSS	Clinical Decision Support System
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
DDD	Daily Defined Dose
DRN	Deutsche Referenznetzwerke
DSGVO	Datenschutz-Grundverordnung
DVPMG	Digitale-Versorgung-und-Pflege-Modernisierungs-Gesetz
Dx	Diagnose
EG	Europäische Gemeinschaft
EHDS	European Health Data Space
EKV	Ersatzkassen-Vertrag
EMA	European Medicine Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
ePA	Elektronische Patientenakte
ERDRI	European Rare Disease Registry Infrastructure
ERN	Europäische Referenznetzwerke
EU	Europäische Union
EU RD Platform	European Platform on Rare Disease Registration
F+	Falsch-positiv
FDPG	Forschungsdatenportal für Gesundheit
FDA	Food and Drug Administration
FHIR	Fast Healthcare Interoperability Resource
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GVWG	Gesundheitsversorgungsweiterentwicklungsgesetz
HPO	Human Phenotype Ontology
HRQoL	Health Related Quality of Life
HSA	Hochschulambulanzen
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10-GM	International Classification of Diseases, Tenth Revision, German Modification
ISIK	Informationstechnische Systeme in Krankenhäusern
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Künstliche Intelligenz

KIS	Krankenhausinformationssystem
LOINC	Logical Observation Identifiers Names and Codes
MII	Medizininformatik-Initiative
MIO	Medizinische Informationsobjekte
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
NAMSE	Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltene Erkrankungen
NGS	Next Generation Sequencing
NHS	Nationale Gesundheitsdienste
NICE	National Institute of Clinical Excellence
PRIME	Priority Medicines
PRO	Patient Reported Outcome
PROM	Patient Reported Outcome Measures
QALY	Quality Adjusted Life Year
RCT	Randomized Controlled Trial
SDM	Shared Decision Making
SE	Seltene Erkrankung
SGB V	Sozialgesetzbuch V
T+	Richtig-positiv
TMF	Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V.
VDx	Verdachtsdiagnose
VO	Verordnung
WES	Whole Exome Sequencing
ZIPSE	Zentrales Informationsportal über Seltene Erkrankungen
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1. Einleitung

### 1.1 change4RARE stellt sich vor

change4RARE ist eine Initiative, die Veränderung, Wechsel und Wandel für Patient:innen mit seltenen Krankheiten bewirken möchte. Der Leitsatz lautet „Wissen verbinden, Perspektiven schaffen“. Die Zielsetzung war von Anfang an, Expert:innen der Patientenorganisationen mit Expert:innen aus der Medizin und der Gesundheitspolitik, der Gesundheitsökonomie und der Ethik sowie dem Recht, aus dem Versorgungsalltag und der Selbstverwaltung zusammenzubringen. In strukturierten Interviews sollte ein Überblick über die gegenwärtig bestehenden Herausforderungen gewonnen, das darin geteilte Wissen verbunden und daraus Perspektiven für mögliche Veränderungen geschaffen werden. Hierzu wurden fünf Module entwickelt.

Im ersten Modul **ACCESS** ging es um die Herausforderungen des Zugangs zur Therapie. Was sind die Kosten der Behandlung seltener Krankheiten, in welcher Relation stehen diese zu den Gesamtkosten des Systems und wie kann eine Finanzierung sichergestellt werden? Die Expert:innen haben dieses Spannungsfeld analysiert und Eckpunkte aufgezeigt, entlang derer wir das System weiterentwickeln können.

Im zweiten Modul **DATA** wurde deutlich, dass die Erhebung und Auswertung von Daten für die Diagnostik und Therapie seltener Krankheiten nicht annähernd auf dem Stand sind, der erforderlich und auch möglich wäre, und der uns von anderen Ländern bereits vorgelebt wird. Allein daraus ergaben sich zahlreiche, geradezu zwingende Handlungsnotwendigkeiten.

Im dritten Modul **CARE**, also Versorgung, wurde die tatsächliche Versorgungsrealität der Patient:innen mit seltenen Erkrankungen untersucht. Das Zusammenspiel zwischen niedergelassenen Ärzt:innen und stationären Einrichtungen, der gegenwärtige Status der Zentren für seltene Erkrankungen und die Kooperationsmöglichkeiten standen auf dem Prüfstand. Auch hier ergaben sich zahlreiche Optionen für eine Verbesserung der Versorgungsqualität.

In einem auf **PATIENT** fokussierten Modul, dem vierten, wurden ganz konkret die gegenwärtig bestehenden Voraussetzungen für eine Einbindung der Patient:innen in die Planung des Gesundheitswesens und die Entscheidungsfindung für die Allokation von Ressourcen untersucht, aber auch die patientenindividuelle Einbindung in die Entscheidung bezüglich der eigenen Diagnostik und Therapie. Trotz einiger Fortschritte in den vergangenen Jahren zeigte sich, dass auch hier noch viel Spielraum für die Verbesserung der Selbstbestimmung der Patient:innen und einer Nutzung der „Ressource“ Patient:in besteht.

Schließlich wurde im letzten, fünften Modul untersucht, inwieweit in Deutschland **RESEARCH** für seltene Erkrankungen geplant, unterstützt und betrieben wird. Auch hier fanden sich zahlreiche Defizite, aber auch Möglichkeiten, diese zu beseitigen und ein forschungsfreundlicheres Umfeld für die Entwicklung von Therapieoptionen für seltene Krankheiten zu schaffen.

Alle Module wurden dokumentiert, nachbereitet und die Erkenntnisse in Abstimmung mit den Expert:innen in Whitepapers umgesetzt. Die weit mehr als 100 konkreten Herausforderungen wurden während einer zweitägigen intensiven Zusammenarbeit im Herbst 2022 in der change4RARE-Werkstatt von 15 Expert:innen validiert und priorisiert. Auf dieser Basis wurden Lösungsvorschläge entwickelt, für die nach entsprechender Priorisierung auch konkrete Umsetzungspläne formuliert wurden.

Dies ist der aktuelle Stand von change4RARE. Und jetzt geht's erst richtig los!

## **1.2 Über dieses Whitebook**

In diesem Whitebook findet sich unter 2. eine Einführung in die gegenwärtige Situation der Versorgung von Patient:innen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland. Dieses Gerüst aus Zahlen, Daten und Fakten soll den Leser:innen ermöglichen, sich ein eigenes Bild von der Situation zu verschaffen. Die unter 1.1 beschriebenen Vorarbeiten sind die Basis der erörterten Handlungsfelder in Abschnitt 3 und der erarbeiteten Lösungskonzepte unter 4., die von den Leser:innen in diesen Kontext eingeordnet werden können.

Das Whitebook bildet damit die Erkenntnisse der im Rahmen dieses Projekts durchgeführten Untersuchungen seit Beginn der Initiative im Jahr 2021 ab und zeigt die daraus in gemeinsamer Arbeit der Expert:innen entwickelten Lösungskonzepte. Die Zielsetzung ist, über diese Lösungskonzepte eine transparente und patientenorientierte Diskussion zu führen, damit im Ergebnis umsetzbare, zielorientierte und praxisingerechte Lösungen zur Verbesserung der Versorgung von Patient:innen mit seltenen Erkrankungen implementiert werden können.

In dieser entscheidenden und auch kritischen Übergangsphase von der Erkenntnis zur Umsetzung gilt es nun, diese Konzepte zu finalisieren und nach Abstimmung in die Diskussion der Entscheidungsträger und damit in die Umsetzung einzubringen.

## 2. Ausgangssituation: Zahlen, Daten, Fakten

### 2.1 Epidemiologie

Seltene Erkrankungen zeichnen sich durch eine sehr geringe Prävalenz aus. Eine Erkrankung gilt in der Europäischen Union (EU) als selten, wenn nicht mehr als fünf von 10.000 Menschen von ihr betroffen sind. [1] Von einer „ultra“-seltenen Erkrankung wird gesprochen, wenn weniger als eine Person von 50.000 Menschen betroffen ist. [2, 3] Eine einheitliche Definition seltener Erkrankung gibt es allerdings nicht, was sich wiederum auf die Allokation der Ressourcen und auch die Forschung sowie die Gesundheitsversorgung auswirkt. [4]

Schätzungen gehen von insgesamt mehr als 7.000 verschiedenen seltenen Erkrankungen aus. [5] Mit Stand Januar 2022 sind in der Orphanet-Datenbank 6.053 seltene Krankheiten mit Angaben zur Prävalenz oder Inzidenz verzeichnet. [6] Die Prävalenz seltener Erkrankungen liegt bei etwa 3 bis 6 Prozent. [7] Weltweit leben rund 400 Millionen Menschen mit einer seltenen Erkrankung und in Deutschland sind es ca. vier Millionen Menschen, von denen etwa 50 Prozent Kinder sind. [8–10] Vergleicht man die Prävalenz seltener Erkrankungen mit der einer Volkskrankheit wie Asthma – in Deutschland sind etwa 3,5 Millionen Menschen mit einem medikamentös behandelten Asthma betroffen [11] – fällt auf, dass die Anzahl Betroffener mit seltenen Erkrankungen etwa derjenigen mit Asthma entspricht und damit die Seltenen nicht so selten sind wie häufig angenommen wird.

Da der Mehrheit (ca. 70 bis 80 Prozent) der seltenen Erkrankungen Gendefekte zugrunde liegen, sind nur wenige dieser Erkrankungen durch Prävention vermeidbar oder durch Therapien heilbar. [7, 12] Es handelt sich meist um komplexe Krankheitsbilder, die sich in Störungen von Organfunktionen, des Stoffwechsels und oft nachfolgender geistiger Behinderung sowie körperlicher Fehlbildung äußern können. Der größte Anteil der Erkrankungen verläuft chronisch und ist mit einer eingeschränkten Lebensqualität sowie einer häufig verkürzten Lebensdauer verbunden. Drei von zehn der betroffenen Kinder erreichen nicht ihr fünftes Lebensjahr und 35 Prozent der Todesfälle im ersten Lebensjahr sind auf seltene Erkrankungen zurückzuführen. [9] Die Symptome seltener Erkrankungen können im Kindesalter oder bereits kurz nach der Geburt auftreten (zum Beispiel proximale spinale Muskelatrophie, Neurofibromatose, Osteogenesis imperfecta, Chondrodysplasie oder Rett-Syndrom) oder im Erwachsenenalter (etwa Huntington-Krankheit, Morbus Crohn, Charcot-Marie-Tooth-Krankheit, amyotrophe Lateralsklerose oder Kaposi-Sarkom).

# Seltene sind nicht selten

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

## 3,5

Millionen Menschen haben Asthma



## 4

Millionen Menschen haben eine seltene Krankheit



## 1

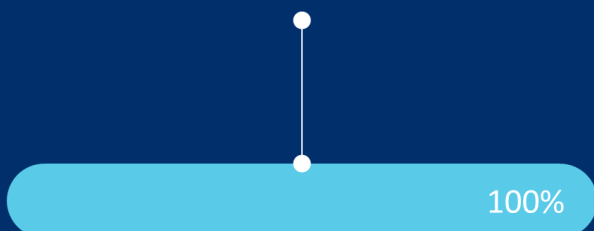
Asthma-Erkrankung



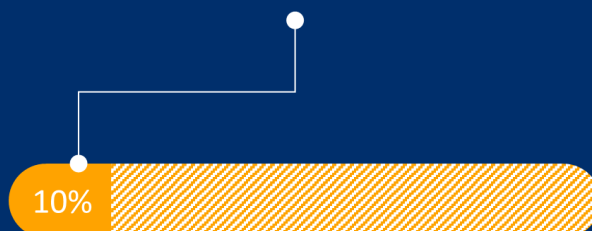
## >7000

seltene Erkrankungen

Mit 20 verschiedenen Wirkstoffen für 1 Erkrankung sind Asthma-Patient:innen „vollversorgt“



Von diesen mehr als 7.000 seltenen Erkrankungen können weniger als 10 % therapiert werden





# Häufig sind Kinder betroffen

Von den ca. vier Millionen Menschen in Deutschland, die an einer seltenen Erkrankung leiden, sind rund die Hälfte Kinder.

Im Jahr  
**2021**  
wurden



Kinder  
geboren

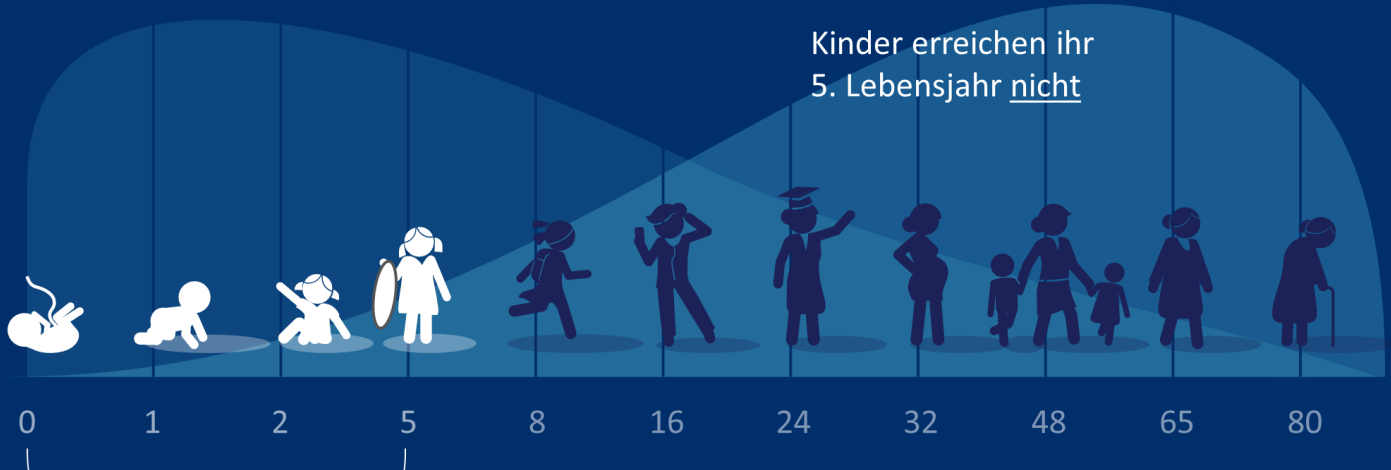


**1/12**

dieser Kinder wird mit einer seltenen Erkrankung geboren  
(ca. 66.000 Säuglinge)

**20.000**

Kinder erreichen ihr  
5. Lebensjahr nicht



**800**

dieser Kinder versterben im Laufe des ersten Lebensjahres  
(35 % aller Todesfälle im Säuglingsalter)



## 2.2 Versorgungssituation

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Aktivitäten entfaltet, um die Diagnostik und die Versorgungssituation für Menschen mit seltenen Erkrankungen zu verbessern.



### Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e. V.:

Die Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen e. V. – kurz ACHSE – wurde 2004 gegründet. Sie ist der Dachverband von und für Menschen mit chronischen seltenen Erkrankungen und deren Angehörige in Deutschland. Mit ihren mehr als 130 Patientenorganisationen bündelt die ACHSE Expertise und Wissen im Bereich Seltene Erkrankungen und vertritt die Interessen betroffener Menschen. [13]

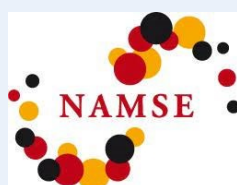
Deutsche Referenznetzwerke (DRN): In Anlehnung an die Europäischen Referenznetzwerke (ERN-Übersicht) haben sich in Deutschland nationale Referenznetzwerke für seltene Erkrankungen gebildet, die sogenannten Deutschen Referenznetzwerke (DRN). Die DRN sind in verschiedene Erkrankungsgruppen gegliedert, in denen Expert:innen und Selbsthilfeorganisationen vernetzt zusammenarbeiten. [14]

Europäische Referenznetzwerke (ERN): Seltene und hochkomplexe Krankheiten erfordern eine hochspezialisierte Gesundheitsversorgung. Die EU will durch eine Reihe von Maßnahmen erreichen, dass Kräfte und Mittel zur Diagnose und Behandlung solcher Erkrankungen gebündelt werden und Fachwissen über Grenzen hinweg ausgetauscht wird. Unter anderem verfolgt sie das Ziel, Gesundheitsdienstleister in den EU-Mitgliedstaaten, die Erfahrungen und Kenntnisse auf diesem Gebiet haben, zu vernetzen. In Artikel 12 der Richtlinie Patientenmobilität der Europäischen Union (2011/24/EU) ist zu diesem Zweck die Errichtung Europäischer Referenznetzwerke (ERN) vorgesehen. Die ERN sollen Patient:innen in allen EU-Mitgliedstaaten den Zugang zur Diagnose und Behandlung seltener und hochkomplexer Erkrankungen ermöglichen und erleichtern. [15]



### EURORDIS – Rare Diseases Europe:

EURORDIS-Rare Diseases Europe ist ein gemeinnütziges Bündnis von über 1.000 Patientenorganisationen für seltene Krankheiten aus 74 Ländern, die zusammenarbeiten, um das Leben der über 300 Millionen Menschen, die weltweit mit einer seltenen Krankheit leben, zu verbessern. Durch die Vernetzung von Patient:innen, Familien und Patientengruppen sowie durch die Zusammenführung aller Interessengruppen und die Mobilisierung der Gemeinschaft der Menschen mit seltenen Krankheiten stärkt EURORDIS die Stimme der Patient:innen und gestaltet Forschung, Politik und Patientendienste. [16]



### Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltene Erkrankungen (NAMSE):

Das NAMSE ist ein Koordinierungs- und Kommunikationsgremium mit dem Ziel, eine bessere Patientenversorgung für Menschen mit seltenen Erkrankungen auf den Weg zu bringen. Dazu bündelt es bestehende Initiativen, vernetzt Forschende und Ärzt:innen und führt Informationen für Ärzt:innen und Patient:innen zusammen.

Am 8. März 2010 wurde das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) ins Leben gerufen. Der Zusammenschluss zwischen dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG), dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und ACHSE e. V. (Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen) mit 25 Bündnispartnern – ausschließlich Spitzen- und Dachverbände der wesentlichen Akteure im Gesundheitswesen auf dem Gebiet der seltenen Erkrankungen – erfolgte durch die Annahme einer gemeinsamen Erklärung. Das Bündnis wurde unter anderem gegründet, um Vorschläge für einen [Nationalen Aktionsplan](#) für seltene Erkrankungen zu erarbeiten. Grundlage hierfür waren bereits bestehende Strukturen und europäische Erfahrungen. [17]



**Nationale Allianz für seltene genetische Erkrankungen (NASGE):** Die NASGE ist ein konsiliarischer Zusammenschluss von Fachärzt:innen aus dem Bereich Humangenetik, der sich bisher ungeklärten, seltenen genetisch bedingten Erkrankungen widmet. Ziel der Allianz ist es, Fachkompetenz in Diagnostik und Betreuung

von Menschen mit seltenen Erkrankungen zu bündeln, um so die Qualität der Versorgung zu verbessern. Dazu bietet die NASGE ein Forum für gemeinsame interdisziplinäre ärztliche Fallbesprechungen (Konsile), um die aussagefähigste Diagnostik und mögliche Therapieansätze für Patient:innen zu finden. Die NASGE sammelt hochspezialisiertes Wissen vieler Ärzt:innen zu einzelnen seltenen Krankheiten, um es für die direkte Patientenversorgung und auch im Sinne des „Data Sharings“ in entsprechenden nationalen und internationalen Datenbanken nutzbar zu machen. Die NASGE unterstützt die Aktivitäten des NAMSE sowie universitäre Forschungsprojekte zu seltenen Erkrankungen.[18]



**Orphanet:** Orphanet verfolgt das Ziel, das Wissen um seltene Krankheiten zu sammeln und zu erweitern, um so die Diagnose, Versorgung und Behandlung von Patient:innen mit seltenen Krankheiten zu verbessern. Orphanet stellt hochwertige Informationen über seltene Krankheiten zur Verfügung und

gewährt gleichberechtigten Zugriff auf diese Informationen für alle Interessengruppen. Orphanet pflegt darüber hinaus die Orphanet-Nomenklatur der seltenen Krankheiten (ORPHA code), die wesentlich zur Verbesserung der Sichtbarkeit von seltenen Krankheiten in Informationssystemen von Gesundheits- und Forschungseinrichtungen beiträgt. Orphanet ist damit eine einzigartige und wertvolle Ressource.

Orphanet wurde im Jahr 1997 in Frankreich von INSERM (Französisches Institut für Gesundheit und medizinische Forschung) etabliert. Die Initiative wandelte sich im Jahr 2000 in ein europaweites Anliegen und wird seitdem durch Fördermittel der Europäischen Kommission unterstützt: Orphanet besteht heute aus einem Konsortium von 40 Partnerländern aus Europa und weiteren Mitgliedern rund um den Globus. [19]



TRANSLATE  
NAMSE

**TRANSLATE-NAMSE:** Das Versorgungsprojekt TRANSLATE-NAMSE widmet sich dem Defizit in der Versorgung von Patient:innen mit seltenen Erkrankungen. Es wird seit Ende 2016 aus dem Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gefördert und will durch gezielte Maßnahmen eine Verbesserung der Versorgungssituation

erreichen. Hierfür wurden einzelne zentrale Maßnahmenvorschläge aus dem Nationalen Aktionsplan vom 1. Dezember 2017 für drei Jahre in TRANSLATE-NAMSE bundesweit umgesetzt und im Hinblick auf eine Übernahme in die Regelversorgung erprobt. [20]



**Versorgungsatlas für Menschen mit Seltene Erkrankungen:** Der se-atlas – Versorgungsatlas für Menschen mit Seltene Erkrankungen ist im Rahmen des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit seltenen Erkrankungen entstanden. Initial wurde der se-atlas in einer vierjährigen Förderperiode durch das Bundesministerium für Gesundheit gefördert. Seither bietet die webbasierte Informationsplattform se-atlas einen Überblick über die Versorgungsmöglichkeiten für Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland. Die verschiedenen

Versorgungseinrichtungen und Selbsthilfeorganisationen für seltene Erkrankungen werden sowohl in einer interaktiven Kartenansicht visualisiert als auch in Form einer Auflistung. [14]

**Zentrales Informationsportal über Seltene Erkrankungen (ZIPSE):** ZIPSE ist ein vom Bundesministerium für Gesundheit ins Leben gerufenes Projekt. Es ist Teil des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit Seltene Erkrankungen (NAMSE). Das Projekt wurde Ende 2019 von der Stiftung Gesundheitswissen übernommen. Laut Bundesgesundheitsministerium leben in Deutschland schätzungsweise vier Millionen Menschen mit einer seltenen Erkrankung. Wer davon betroffen ist, findet häufig nur wenige verlässliche Informationen im Netz. An diesem Punkt setzt das zentrale Informationsportal über seltene Erkrankungen an. Hier finden Betroffene und Angehörige eine Übersicht medizinischer, therapeutischer und pflegerischer Leistungserbringer im Bereich seltener Erkrankungen. Dabei werden Informationen, insbesondere zu Diagnostik, Therapie, Selbsthilfe, Versorgungseinrichtungen, Forschung und Registern, anhand spezifischer Kriterien qualitätsgesichert gebündelt. Zudem finden sich auf diesem Portal Ansprechpersonen und Informationsmöglichkeiten zu sozial- und leistungsrechtlichen Fragen. [21]

**ZSE-DUO:** Das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltene Erkrankungen sieht für die Versorgung der Betroffenen spezialisierte Zentren vor. Eine der wichtigsten Aufgaben dieser Zentren ist es, geeignete krankheitsübergreifende Strukturen und Abläufe zur Diagnosefindung bei Menschen mit unklarer Diagnose und Verdacht auf eine seltene Erkrankung zu etablieren. Eine besondere Herausforderung stellen dabei die Anfragen von Menschen mit komplexen Beschwerdebildern dar, bei denen eine seltene Erkrankung als Ursache vermutet wird.

Ziele der neuen Versorgungsform sind deshalb:

1. Gesicherte Diagnosen bei Menschen mit komplexem Beschwerdebild und Verdacht auf eine seltene Erkrankung
2. Verkürzung der Zeit bis zur Diagnosestellung
3. Steigerung der gesundheitsökonomischen Effizienz bei der Diagnosestellung

#### 4. Erfolgreiche Überleitung der Betroffenen in die Regelversorgung zur Einleitung einer Therapie

Um die vier Ziele zu erreichen, wird in den elf am Projekt beteiligten Zentren für seltene Erkrankungen eine besondere zweigleisige oder duale Lotsen-Anlaufstelle geschaffen. Die psychiatrisch-somatische Expertise ist hier – neben einer somatisch-fachärztlichen – von Anfang gleichberechtigt beteiligt. An der Studie sollen etwa 1.300 Patient:innen teilnehmen. Da die Patient:innen häufig weit vom Zentrum entfernt leben und zum Teil in ihrer Mobilität stark eingeschränkt sind, sollen zusätzlich telemedizinische Ansätze eingeführt werden. Sie werden neben den etablierten Strukturen einer Präsenzprechstunde bzw. psychosomatischen Betreuung im Rahmen der Regelversorgung etabliert. Neu in der geplanten Versorgungsform ist, dass der Patient von Anfang an bei der Abklärung seiner Erkrankung von einem fachärztlichen Lotsen-Duo begleitet wird. Das Projekt wird für 48 Monate mit insgesamt ca. 5,5 Millionen Euro gefördert. [22]

Dennoch ist das Potenzial zur Verbesserung der Diagnostik und der Versorgung von Patient:innen mit seltenen Krankheiten bei Weitem noch nicht ausgeschöpft, wie nachfolgend gezeigt wird.

Derzeit beträgt die durchschnittliche Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis hin zur richtigen **Diagnosestellung** bei seltenen Erkrankungen 4,8 Jahre. [10, 23] Während dieser Zeit erhalten die Patient:innen entweder keine oder falsche Diagnosen und häufig auch inadäquate Therapien, die Folgen für den Krankheitsverlauf, die Lebensqualität oder die Versorgungskosten haben können. Oft stellen sich auch psychische Probleme, insbesondere Depression und Angstzustände ein, etwa wegen der eigenen Unsicherheit über die Erkrankung. [24] Wird der Patient oder die Patientin frühzeitig diagnostiziert, können bei ausgewählten Krankheitsbildern Symptome mit dem Einleiten einer geeigneten Therapie gestoppt oder zumindest ein Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt werden. Auch aus diesem Grund ist eine frühzeitige Diagnosestellung essenziell.

Viele der seltenen Erkrankungen könnten durch einen medizinischen Test schnell erkannt werden. Die Fortschritte der genetischen Sequenziermethoden, wie des Next Generation Sequencings (NGS), deren sinkende Kosten und damit bessere Zugänglichkeit, könnten hierfür intensiver und vor allem früher in der Patientenhistorie genutzt werden (Stichwort: „*genetics first*“).

Aufgrund des häufig komplexen Krankheitsbildes und der großen Symptomvielfalt muss die **Versorgung** der Patient:innen mit seltenen Krankheiten in der Regel interdisziplinär sein. Neben Expert:innen der Fachgebiete der Humangenetik oder Allgemeinmedizin müssen ebenso Expert:innen der Psychosomatik oder Psychiatrie hinzugezogen werden. [25] Hierzu wurden als Outcome des NAMSE (siehe oben) Zentren für seltene Erkrankungen errichtet:

- Die **A-Zentren** richten sich an Patient:innen und betreuende Ärzt:innen bei unklarer Diagnose mit Verdacht auf eine seltene Erkrankung und bei einer gesicherten Diagnose einer seltenen Erkrankung. Bei Verdacht auf eine seltene Erkrankung werden unter anderem interdisziplinäre

Fallkonferenzen durchgeführt, um die Expertise zu bündeln und die Patient:innen an den geeigneten „Point of Care“ zu führen. Hierzu stehen in manchen Zentren Lots:innen zur Verfügung, die dabei unterstützen, geeignete Expert:innen zu finden. [26] Die Zentren fungieren als zentrale Anlaufstelle und Informationsplattform für Betroffene, Angehörige und Ärzt:innen.

- Bei bekannter Diagnose können Patient:innen an ein **B-Zentrum** verwiesen werden. Dies sind krankheitsgruppenspezifische Fachzentren, die eine interdisziplinäre und multiprofessionelle Betreuung im ambulanten und stationären Bereich anbieten. Aufgabe dieser Zentren ist es, neben der Betreuung der Patient:innen auch Grundlagenforschung und klinische Studien durchzuführen. Sie kooperieren mit mindestens einem A-Zentrum.
- **C-Zentren** gelten als Kooperationszentren und sind an Praxen oder Kliniken angesiedelt. Sie sind Spezialambulanzen für besondere Krankheitsbilder. [27] C-Zentren kooperieren mit mindestens einem B- oder A-Zentrum. In C-Zentren werden konkrete Versorgungsleistungen für Patient:innen mit gesicherter Diagnose oder einer klaren Verdachtsdiagnose erbracht. Diese Versorgungsleistungen können in niedergelassenen Schwerpunktpraxen, Gemeinschaftspraxen, medizinischen Versorgungszentren (MVZ) oder Krankenhäusern erbracht werden. [28]

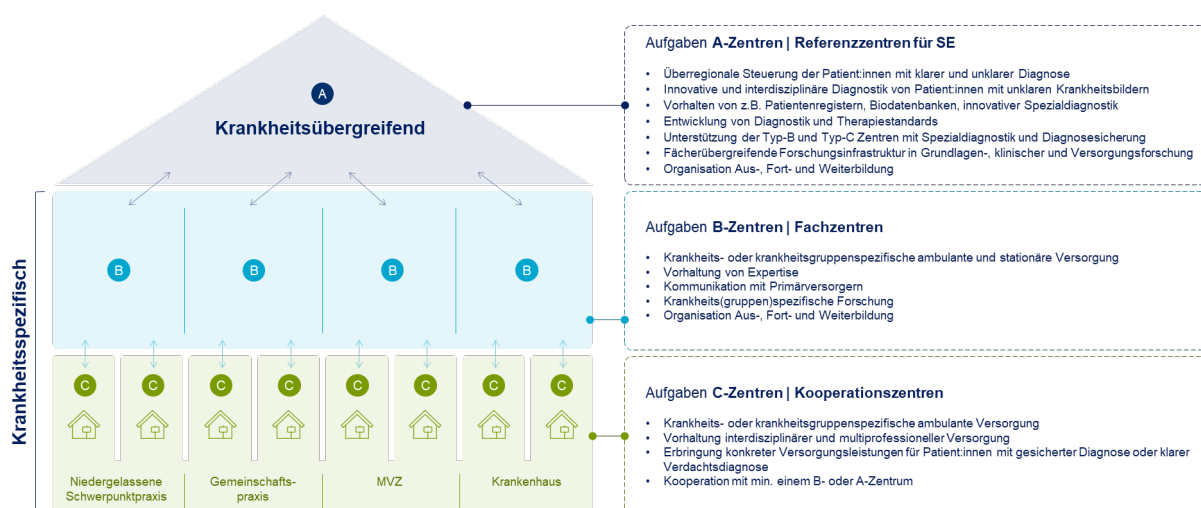


Abbildung 1 Gliederung und Aufgabenstellung innerhalb eines Zentrums für seltene Erkrankungen

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Hoffmann et al. (2020) und NAMSE (2013) [28, 29]

In Deutschland gibt es zwar inzwischen 35 Zentren, überwiegend an Universitätskliniken, mit einer interdisziplinären Ausrichtung für seltene Erkrankungen (Stand November 2021) [30], doch dauert es im Schnitt 6,5 Jahre, bis die Patient:innen dort vorgestellt werden und mehrere Monate bis sie einen Termin haben. [31]

Es wird erwartet, dass die **Anzahl der von seltenen Erkrankungen Betroffenen** in den nächsten Jahren **steigt**: Gründe hierfür sind die im Zuge des medizinischen Fortschrittes zusätzlich identifizier- und diagnostizierbaren seltenen Erkrankungen, die zunehmend wachsende Weltbevölkerung (dies mag sich in Deutschland anders darstellen), eine kostengünstigere sowie schnellere Diagnose aufgrund der Etablierung innovativer molekularer Techniken und zuletzt eine bessere medizinische Versorgung verbunden mit einer höheren Lebenserwartung Betroffener. [25] Die Expertise und das Wissen bezüglich einer einzelnen seltenen Erkrankung sind unter Ärzt:innen jedoch begrenzt, weshalb die **Suche nach geeigneten Spezialist:innen und Einrichtungen** für die Diagnose und Therapie der häufig heterogenen und komplexen Krankheitsbilder eine der größten Herausforderungen für die Patient:innen darstellt.

Schließlich sind die medizinischen und wissenschaftlichen **Kenntnisse** über seltene Erkrankungen **begrenzt**, einer der Gründe dafür, dass nach derzeitigem Forschungsstand weniger als 10 Prozent der seltenen Erkrankungen mit bereits zugelassenen Therapien behandelt werden können. [32–34] Gegenwärtig (Stand September 2022) stehen den Patient:innen in der EU 140 Orphan Drugs zur Verfügung, wobei weitere 71 Medikamente zur Behandlung seltener Erkrankungen hinzukommen, die den Orphan Drug-Status nicht mehr besitzen, da der Status nach zehn Jahren abgelaufen ist oder von der Firma zurückgegeben wurde. [35] Etwa 40 Prozent der Orphan Drugs werden gegen seltene Krebserkrankungen angewendet, 22 Prozent finden Anwendung bei Stoffwechselerkrankungen und die übrigen Orphan Drugs fallen auf die Anwendungsgebiete Neurologie, Infektion, Immunologie, Hämatologie, Hormone, Herz-Kreislauf, Atemwege, Muskel/Skelett, Auge und Sonstige. [36] Seit Inkrafttreten der *EG-Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden* im Jahr 2000 wurden also insgesamt mehr als 200 Orphan Drugs zugelassen. Dennoch sind mehr als 90 Prozent der seltenen Krankheiten nicht medikamentös behandelbar. [33]

Deutschland belegt mit Blick auf die Schnelligkeit und Verfügbarkeit der Orphan Drugs im europaweiten Vergleich Platz eins: Zwischen der EU-Zulassung und der Marktzulassung in Deutschland vergehen im Durchschnitt knapp 1,3 Monate. [37] Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen Marktzulassung und Patientenzugang bei Orphan Drugs beträgt in Deutschland 102 Tage. In Spanien hingegen sind Orphan Drugs im Schnitt erst nach 696 Tagen für die Patient:innen verfügbar. Der EU-Durchschnitt liegt bei 407 Tagen. [38]

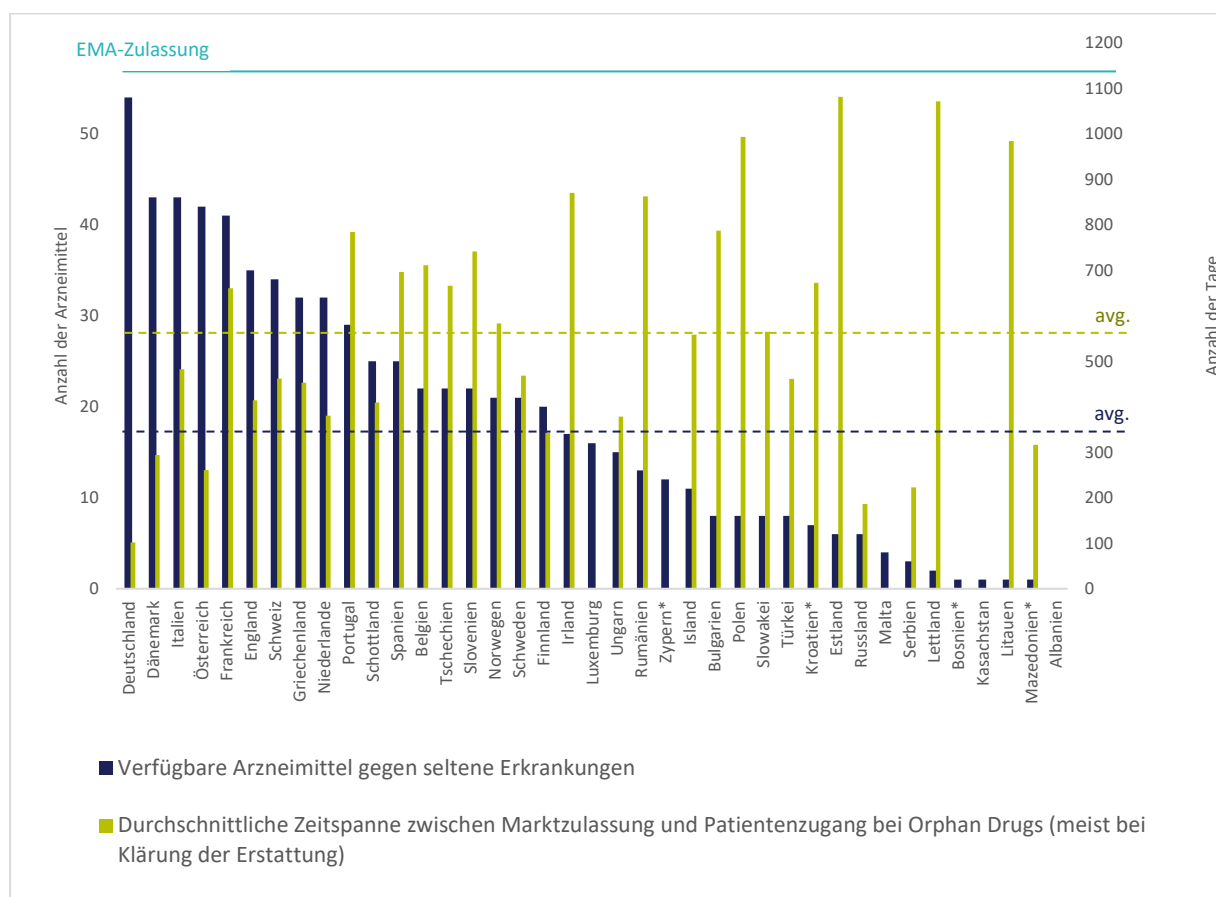


Abbildung 2 Verfügbarkeit von Arzneimitteln gegen seltene Erkrankungen in Europa (2017-2020)

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Newton et al. (2022) [38]

## 2.3 Regulatorische Rahmenbedingungen

### 2.3.1 EU-Zulassungsrecht für Orphan Drugs

Im Unionsrecht finden sich spezielle Regelungen, die die Zulassung von Orphan Drugs und ihre Marktexklusivität betreffen. Die wesentliche ist die **Verordnung über seltene Leiden (EG) 141/2000**. [39] Die Verordnung regelt zum einen, ab wann ein Arzneimittel als Orphan Drug einzustufen ist und schafft zum anderen Anreize für die Entwicklung und Inverkehrbringung von Arzneimitteln mit geringer Patientenpopulation, denn „bestimmte Leiden treten so selten auf, dass die Kosten für die Entwicklung und das Inverkehrbringen eines Arzneimittels für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des Leidens durch den zu erwartenden Umsatz des Mittels nicht gedeckt werden würden“ (Erwägungsgrund 1 der Verordnung). Im Laufe der Zeit wurde sie durch weitere Verordnungen und Leitlinien konkretisiert.

Eine Ausweisung als Orphan Drug erfolgt nach Art. 3 der Orphan Drug-Verordnung, wenn mindestens drei der folgenden Kriterien, zwei davon alternativ, vom Antragsteller nachgewiesen werden:



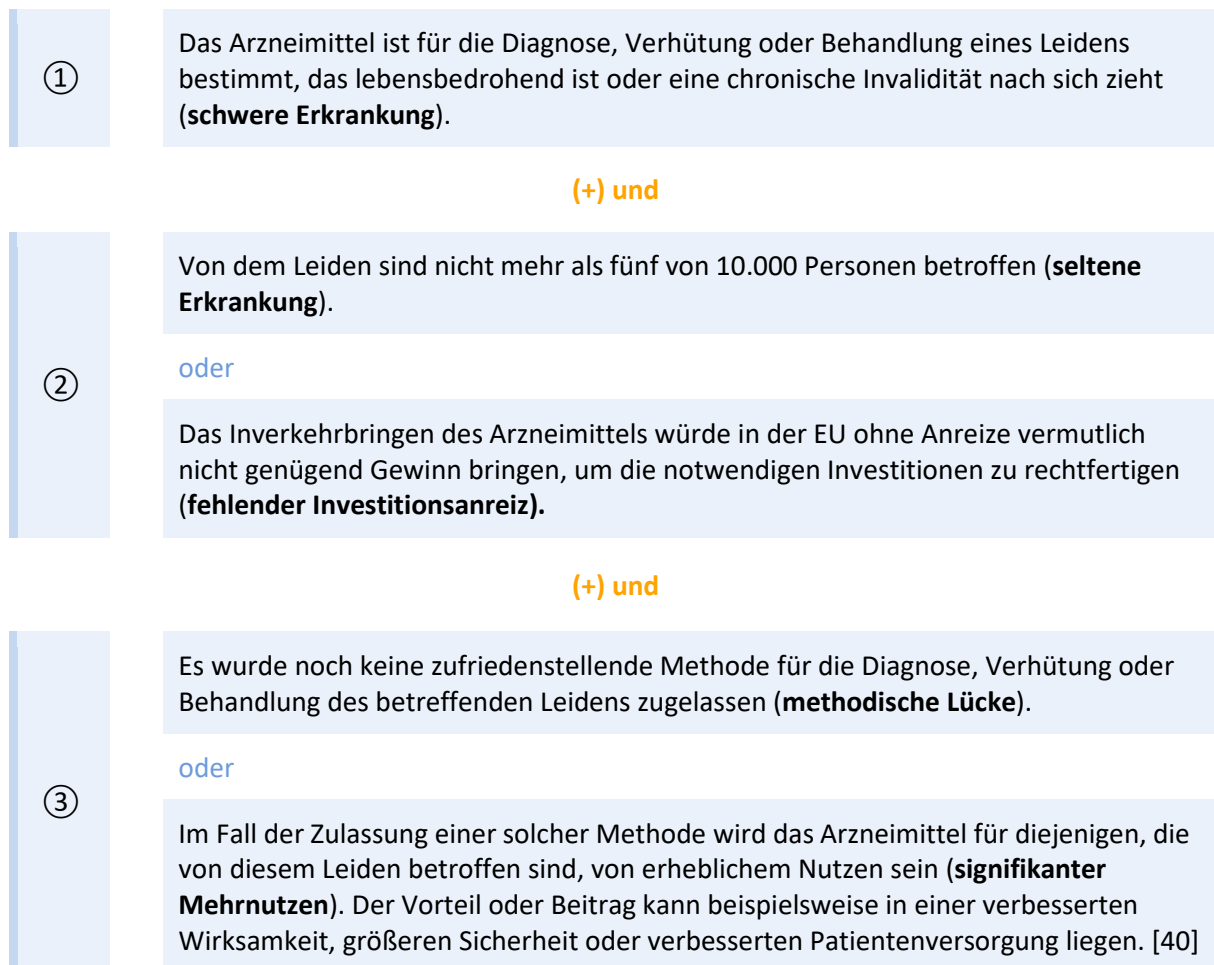


Abbildung 3 Voraussetzungen für die Einstufung als Orphan Drug (VO (EG) 141/2000)

Über die Einstufung eines Arzneimittels als Orphan Drug entscheidet die Europäische Kommission auf Grundlage eines Gutachtens des *Ausschusses für Arzneimittel für seltene Leiden* (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) innerhalb der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA). Der Antrag auf Einstufung als Orphan Drug ist vor dem Zulassungsantrag nach dem in Art. 5 VO (EG) 141/2000 geregelten Verfahren zu stellen. [41] Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden bedürfen stets einer zentralen Zulassung.<sup>1</sup> [42] Auf europäischer Ebene werden die arzneimittelrechtlichen Rahmenbedingungen aktuell grundlegend überarbeitet. [43] Die Überarbeitungen betreffen unter anderem die Ausweisung als Orphan Drug, die Dauer der Marktexklusivität, die Preisgestaltung, Innovationsanreize, klinische Studien, Lieferkettenengpässe sowie die Auswirkungen auf die Umwelt.

<sup>1</sup> Zu den Zulassungsvoraussetzungen eines Orphan Drugs vgl. EuG, Urteil vom 04.07.2013 – T-301/12 (Laboratoires CTRS/Kommission) m. Anm. Seitz, EuZW 2013, 671; EuG, Urteil vom 09.09.2010 – T-264/07 (CSL Behring-GmbH/Kommission und EMA).

Gilt ein Arzneimittel als Orphan Drug im Sinne der VO (EG) 141/2000, greifen die in der Verordnung festgelegten Vorteile und **Anreize**. Die Anreize bestehen auf verschiedenen Ebenen, beispielsweise in der Gebührenbefreiung oder -reduzierung für den Zulassungsantrag, der Durchsicht der Zulassungsunterlagen vor der Antragstellung sowie in der Unterstützung der Erstellung des Prüfplans nach Art. 6 VO (EG) 141/2000. Auch die beschleunigte Bearbeitung des Zulassungsantrages bzw. ein beschleunigtes Zulassungsverfahren (zum Beispiel im Rahmen einer bedingten Zulassung oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen) zählen zu den Vorteilen. Den wohl stärksten Anreiz für die Entwicklung und Inverkehrbringung von Arzneimitteln für seltene Leiden stellt das Recht der **Marktexklusivität** dar. Die Vorteile der Marktexklusivität gegenüber anderen Schutzrechten wie einem Patentschutz liegen beispielsweise darin, dass kein Nachweis über die Neuheit der Erfindung erbracht werden muss. [44, 45] Darüber hinaus gilt die Marktexklusivität erst ab dem Zeitpunkt der Zulassung, wohingegen die Zeitspanne zwischen einer Patentanmeldung und der Zulassung den tatsächlichen Patentschutz verkürzen kann. Auch der Unterlagenschutz nach Art. 14 Abs. 11 der VO (EG) Nr. 726/2004 untersagt lediglich die Bezugnahme auf sowie die Verwertung der klinischen Daten des Referenzarzneimittels, schützt aber nicht vor Durchführung eigener Studien und anschließender Inverkehrbringung ähnlicher Arzneimittel. Die Marktexklusivität hingegen richtet sich konkret gegen eine zweite Zulassung an sich. [40] Nach der Zulassung eines Orphan Drugs darf während der nächsten zehn Jahre weder ein Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eines ähnlichen Arzneimittels<sup>2</sup> für dasselbe therapeutische Anwendungsgebiet angenommen, noch eine entsprechende Genehmigung erteilt, noch einem Antrag auf Erweiterung einer bestehenden Genehmigung stattgegeben werden. Unter bestimmten Voraussetzungen kann die Marktexklusivität für Kinderarzneimittel nach Art. 37 VO (EG) Nr. 1901/2006 [46] auf zwölf Jahre ausgedehnt werden.

Es gibt auch Ausnahmen von der Marktexklusivität: Sie gilt nicht mehr, wenn der erste Zulassungsinhaber eine entsprechende Zustimmung zugunsten eines anderen Produktes abgegeben hat, keine ausreichenden Mengen des Arzneimittels lieferbar sind oder ein Nachweis vorliegt, dass ein anderes Arzneimittel sicherer oder wirksamer als das erstzugelassene Arzneimittel ist oder diesem in anderer Hinsicht klinisch überlegen ist.<sup>3</sup> Eine Verkürzung der Marktexklusivität auf sechs Jahre ist vorgesehen, wenn ein Arzneimittel die Kriterien eines Orphan Drugs nicht mehr erfüllt.

Die Kommission und die Mitgliedstaaten können (weitere) Anreize zur Förderung der Erforschung, der Entwicklung und des Inverkehrbringens von Arzneimittel für seltene Leiden insbesondere zugunsten von kleineren und mittleren Unternehmen schaffen.

---

<sup>2</sup> Zu „ähnliche Arzneimittel“ i. S. d. Art. 8 Abs. 1 VO (EG) 141/2000 vgl. Abschnitte 2 und 3 der Leitlinie zu verschiedenen Aspekten der Anwendung von Art 8 Abs 1 und 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000: Beurteilung der Ähnlichkeit von Arzneimitteln mit zugelassenen Arzneimitteln für seltene Leiden, für die Marktexklusivität gewährt wurde, und Anwendung der Ausnahmeregelungen von dieser Marktexklusivität, ABl. 2008, C 242/12 sowie Mitteilung der Kommission über Arzneimittel für seltene Leiden, 29.07.2003, ABl. 2003, C 178/2.

<sup>3</sup> Vgl. Konkretisierung in Art. 3 Abs. 3 lit. d der VO (EG) Nr. 847/2000.

### 2.3.2 Preisbildung und Erstattung für Orphan Drugs in Deutschland

Um eine Therapie für Patient:innen mit seltenen Erkrankungen verfügbar machen zu können, spielen neben der Förderung der Entwicklung und Inverkehrbringung auch **Preisbildung** und **Erstattung** eine wichtige Rolle. Diese fallen in die Rechtssetzungskompetenz der Mitgliedstaaten, werden aber durch unionsrechtliche Vorgaben flankiert. [40, 47] So regelt auf europäischer Ebene beispielsweise die Transparenzrichtlinie [48] prozessuale Mindestanforderungen an die Transparenz der Erstattungsentscheidungen der Mitgliedstaaten. Für Rabattverträge mit Arzneimittelherstellern und innerhalb der integrierten Versorgung nach § 140a SGB V [49] ist darüber hinaus das europäische Vergaberecht zu berücksichtigen.

Etwa 90 Prozent der deutschen Bevölkerung sind in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert, die beitragspflichtigen Mitglieder finanzieren einen wesentlichen Teil der Mittel. [50] Das Sozialgesetzbuch V (SGB V) räumt den Versicherten gegenüber ihren gesetzlichen Krankenkassen einen **Anspruch auf medizinische Behandlung im Krankheitsfalle** ein, die dem Stand der Erkenntnisse entspricht und den medizinischen Fortschritt berücksichtigen muss (§ 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V). Es steht außer Zweifel, dass dieser Anspruch nicht nur für Patient:innen mit weitverbreiteten Krankheiten oder Sportverletzungen gilt, sondern genauso für Menschen mit seltenen Krankheiten, selbst wenn für derartige Erkrankungen keine kausale, zugelassene Therapie existiert.

Spiegelbildlich dazu sind die Leistungserbringer verpflichtet, den Patient:innen mit seltenen Erkrankungen die gleiche Aufmerksamkeit, medizinische Qualität und Fürsorge zuteilwerden zu lassen, wie Patient:innen etwa mit häufigen Krebserkrankungen und metabolischem Syndrom. Dies gilt selbstverständlich genauso für alle veranlassten Leistungen, wie die Verordnung von Arzneimitteln, Heil- und Hilfsmitteln oder Krankenhausbehandlungen. Ausnahmeregelungen, die eine Versorgung der Patient:innen mit seltenen Erkrankungen nach Art, Umfang oder Inhalt einschränken könnten, sind im Sozialgesetzbuch nicht zu finden. Ärzte müssen sich dem verbindlichen haftungsrechtlichen Maßstab verpflichten, auch innovative Therapieformen anzuwenden, die einen medizinisch wissenschaftlichen Nutznachweis erbracht haben, deren Wirksamkeit nicht ernsthaft infrage gestellt wird und die in der Praxis nicht nur an wenigen Zentren verbreitet sind. Dies gilt ebenso für Patient:innen mit seltenen Erkrankungen.

Die Gesetzliche Krankenversicherung unterscheidet nicht zwischen Patient:innen mit häufigen Krankheiten und solchen mit seltenen Erkrankungen. Auch das geltende Recht erlaubt eine solche Unterscheidung nicht. Der regulatorische Rahmen des sozialrechtlichen Leistungsanspruchs als Ausfluss des Sozialstaatsprinzips nach Art. 20 Abs. 1 des Grundgesetzes ist für alle Patienten der GKV exakt derselbe.

## Kosten-Nutzen-Bewertung

Die verschiedenen Gesundheitssysteme in anderen Ländern verwenden unterschiedliche Mechanismen und Regelwerke, um eine effiziente Allokation der Ressourcen sicherzustellen. Insbesondere bei beschränkten Ressourcen werden Methoden der Kosten-Nutzen-Bewertung eingesetzt. Mit ihnen wird untersucht, wie man mit den vorhandenen Mitteln den größtmöglichen Nutzen erzielen oder wie ein angestrebter Nutzen mit den geringsten Kosten erreicht werden kann. Hierzu existieren unterschiedliche Methoden (zum Beispiel Kosten-Nutzen-Analyse, Nutzwertanalyse oder Kosten-Effektivitäts-Analyse). Eine bekannte Methodologie ist die QALY-Bewertung des National Institute of Clinical Excellence (NICE) im Department of Health von Großbritannien, das für die nationalen Gesundheitsdienste (NHS) von England und Wales zuständig ist.

Das QALY (*Quality Adjusted Life Year*), also das qualitätsadjustierte Lebensjahr ist ein Maß zur Messung von medizinischen Outcomes, das sowohl die Qualität als auch die Quantität des gelebten Lebens umfasst. Ein QALY entspricht einem Jahr bei perfekter Gesundheit. QALY-Werte reichen von 1 (perfekte Gesundheit) bis 0 (tot). QALYs werden beispielsweise verwendet, um über die Kostenübernahme durch das NHS zu entscheiden, Behandlungsentscheidungen zu treffen und Programme zu bewerten. Die zusätzlichen QALYs, die mit einem neuen Medikament gegenüber der bestehenden Vergleichstherapie verbunden sind, werden mit den zusätzlichen Kosten dieses Medikaments in Relation gesetzt. Liegt dieses Verhältnis unter definierten Schwellenwerten, wird eine Therapie als kosteneffektiv bewertet.

Die Fähigkeit des QALYs, Kompromisse und Opportunitätskosten aus der Sicht der Patient:innen und der Gesellschaft zu quantifizieren, machen es zu einem wichtigen Instrument für die zielorientierte Verteilung von Ressourcen. Kritiker:innen argumentieren, dass das QALY zu stark vereinfacht, wie tatsächliche Patient:innen Risiken und Ergebnisse bewerten würden, und dass seine Verwendung Patient:innen mit Behinderungen vom Zugang zu einer Behandlung abhalten könnte. [51]

Deutschland hat sich im Jahr 2011 zwar der Notwendigkeit nicht verschlossen, Bewertungen innovativer Arzneimittel vorzunehmen, konnte sich jedoch nicht zu einer Kosten-Nutzen-Bewertung entschließen. Die Gründe sind vielfältig. Es wird dabei auch eine Rolle gespielt haben, dass sich vor dem Hintergrund der historischen Diskussion um den Wert oder Unwert menschlichen Lebens aus verfassungsrechtlicher Sicht eine Monetarisierung von Lebenswerten oder Lebensqualitäten in Deutschland verbietet. Eine Beschränkung auf die Nutzenbewertung ist nun das Ergebnis des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) aus 2011, in dem die Kosten-Nutzen-Bewertung nur eine nachgeordnete Option darstellt, von der bislang wenig Gebrauch gemacht wurde.<sup>4</sup> Das Ergebnis ist eine von erheblichem Aufwand getragene Analyse (allein für die Erstellung des Dossiers betragen die Kosten durchschnittlich rund 800.000 Euro [52] mit einer präzisen Bewertung des Zusatznutzens, der dann in bilateralen Verhandlungen zwischen dem Hersteller und dem GKV-Spitzenverband als alleinigem Verhandlungspartner, der für alle gesetzlichen Krankenkassen und die private

---

<sup>4</sup> Anmerkung: Nach einer Nutzenbewertung können Kosten-Nutzen-Bewertungen beauftragt und dezentrale Verträge geschlossen werden.

Krankenversicherung verhandelt, monetarisiert werden soll – mit allen Unwägbarkeiten, die Gremiumsverhandlungen mit sich bringen.

Aus Sicht der betroffenen Patient:innen hat die reine Nutzenbewertung den Vorteil, dass Medikamente auch dann in Deutschland schnell auf den Markt kommen, wenn sie in anderen Ländern aufgrund einer Kosten-Nutzen-Bewertung nicht in die Versorgung aufgenommen werden.

Der Erstattungsbetrag der Gesetzlichen Krankenversicherung für ein Arzneimittel wird in Deutschland in dem **Verfahren der frühen Nutzenbewertung** nach § 35a SGB V festgelegt. Das Verfahren basiert auf dem aus 2011 stammenden Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG). [53] Zunächst bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen eines neu in den Verkehr gebrachten Arzneimittels. Unter Zugrundelegung des daraus folgenden Nutzenbewertungsbeschlusses des G-BA verhandelt der Arzneimittelhersteller mit dem GKV-Spitzenverband einen Erstattungsbetrag.

Um den Besonderheiten von Orphan Drugs gerecht zu werden und deren Inverkehrbringung zu fördern, legt § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V fest, dass die Zulassung als Orphan Drug einen Zusatznutzen des Arzneimittels begründet. Dies gilt nur dann nicht, wenn die Kostenbelastung der GKV durch das Arzneimittel in zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt (vor Inkrafttreten des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes waren es noch 50 Millionen Euro). In diesem Fall muss der Hersteller den Zusatznutzen wie in jedem anderen AMNOG-Verfahren gegenüber einer Vergleichstherapie nachweisen. [54] Der Nachweis eines Zusatznutzens bei Orphan Drugs ist vor allem deshalb problematisch, weil zum einen die Patientenpopulation sehr klein ist, was statistisch signifikante Nachweise erschwert, zum anderen eine zweckmäßige Vergleichstherapie, anhand derer der Zusatznutzen belegt werden könnte, oftmals nicht existiert. Stattdessen wird als zweckmäßige Vergleichstherapie auf „*Best Supportive Care*“ oder sogenanntes „*Watchful Waiting*“ zurückgegriffen.

### **Best Supportive Care**

Als Best Supportive Care (BSC, engl. = bestmögliche unterstützende Maßnahme) wird eine Maßnahme bezeichnet, deren Hauptziel es ist, die Symptome einer schweren Erkrankung zu lindern und eine möglichst gute Lebensqualität zu erreichen. Dabei richtet sich eine BSC nach den Bedürfnissen einer Patientin oder eines Patienten – je nachdem, ob zum Beispiel die Schmerzlinderung bei einer Krebserkrankung, Hilfen im Alltag oder psychologische Unterstützung im Vordergrund stehen. Die Maßnahme bekämpft also nicht die Erkrankung, sondern mildert deren Folgen.[55]

Um Hindernisse und Verzerrungen beim Marktzugang für neue Arzneimittel in der Europäischen Union abzubauen, hat die Europäische Kommission 2018 einen Vorschlag für eine Verordnung über ein europäisches **Health Technology Assessment (EU-HTA)** vorgelegt, [56] der als Verordnung im Januar 2022 in Kraft getreten ist. [57] Die darin enthaltenen neuen Regelungen werden in einem gestuften Verfahren ab Januar 2025 anzuwenden sein, wobei Orphan Drugs ab 2028 abgedeckt sind. Ziel der Verordnung sind eine gemeinsame europäische Beratung und klinische Bewertung von Arzneimitteln und bestimmten Medizinprodukten. So soll sich der Aufwand für die Nutzenbewertung innerhalb Europas verringern, die darüber hinaus zu einem einheitlichen Ergebnis führen soll. Eine positive Bewertung gilt daher für die ganze EU, verbunden mit dem Risiko, dass auch eine negative Bewertung gleichzeitig in allen Ländern vorliegt. Noch unklar ist, wie die Mitgliedstaaten die Ergebnisse dieser Bewertungen in ihren nationalen Kontexten umsetzen werden, denn die rechtlichen Auswirkungen des HTA-Verfahrens auf die jeweiligen Erstattungssysteme der Mitgliedstaaten und die konkrete Preisbildung werden weiterhin in deren Kompetenz liegen.

Tabelle 1: Gegenüberstellung des rechtlichen Rahmens von Orphan Drugs und Non-Orphan Drugs

	Orphan Drugs	Non-Orphan Drugs
<b>Rechtlicher Rahmen</b>	<p>Verordnung Nr. 141/2000 in der Europäischen Union (EU)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kostenlose wissenschaftliche Beratung zur Erstellung des Prüfplans für die klinischen Studien</li> <li>• Befreiung oder Ermäßigung von Gebühren im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA</li> <li>• Beschleunigte Bearbeitung des Zulassungsantrages bzw. beschleunigte Zulassungsverfahren (zum Beispiel im Rahmen einer bedingten Zulassung oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen)</li> <li>• Zehnjährige Marktexklusivität unabhängig vom Patentschutz (Ausnahme: wenn ein anderes, neues Orphan Drug gegenüber einem solchen Arzneimittel mit bestehender Marktexklusivität nachweisen kann, dass es sicherer, wirksamer oder unter anderen Aspekten klinisch vorteilhaft ist)</li> <li>• Überprüfung des Orphan-Status am Ende des fünften Jahres</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ggf. Patentschutz</li> <li>• Unterlagenschutz</li> <li>• Ggf. ergänzendes Schutzzertifikat</li> <li>• Keine sonstige Marktexklusivität</li> </ul>
<b>AMNOG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusatznutzen muss im Dossier nicht belegt werden (Orphan-Status setzt den Nachweis eines Zusatznutzens vor der Zulassung auf europäischer Ebene voraus)</li> <li>• Quantifizierung des Zusatznutzens nimmt G-BA vor (<a href="#">IQWiG wird nicht mit der Nutzenbewertung beauftragt</a>)</li> <li>• Übersteigen die GKV-Kosten für das Orphan-Medikament 30 Millionen Euro, muss ein vollständiges Dossier eingereicht und eine frühe Nutzenbewertung initiiert werden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusatznutzen muss im Dossier belegt werden</li> <li>• G-BA kann IQWiG zur Quantifizierung des Zusatznutzens beauftragen</li> </ul>

Eine weitere regulatorische Besonderheit für seltene Erkrankungen ist die **Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung (ASV)** nach § 116b SGB V. Sie bietet die Möglichkeit einer sektorenübergreifenden Zusammenarbeit zwischen Krankenhausärzt:innen und niedergelassenen Ärzt:innen in interdisziplinären Teams, die die Behandlung gemeinsam und koordiniert übernehmen, um die Versorgung für Patient:innen mit bestimmten seltenen oder komplexen Krankheiten zu

verbessern. Unter welchen Voraussetzungen einem Team die Teilnahme an einer ASV möglich ist, welche Erkrankungen erfasst sind sowie den Umfang der Leistungen regelt der G-BA in einer Richtlinie, während Vergütungs- und Abrechnungsfragen durch die Selbstverwaltung der GKV auf Bundesebene gestaltet werden. Die ASV gilt nach der G-BA-Richtlinie [58] für Tuberkulose und atypische Mykobakteriose, Mukoviszidose, Hämophilie, Neuromuskuläre Erkrankungen, Sarkoidose, Morbus Wilson, Marfan-Syndrom, pulmonale Hypertonie und ausgewählte seltene Lebererkrankungen. Die ASV hat sich allerdings für die seltenen Erkrankungen nicht flächendeckend etabliert. Gründe hierfür sind das aufwendige Anzeigeverfahren und die Vergütungssystematik. Nach einer Auswertung des Bundesverbands ASV zeichnet sich bei den seltenen Erkrankungen die Gefahr einer Unterversorgung ab. [59]

Über die Problematik hinaus, dass es oftmals keine zugelassenen Arzneimittel für eine seltene Erkrankung gibt, kommt es aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen zudem vor, dass Arzneimittel noch nicht für eine bestimmte Indikation zugelassen sind. In diesem Fall kommt entweder ein **Compassionate Use** oder ein **Off-Label-Use** des zugelassenen Arzneimittels in Betracht:

1. Ist ein Arzneimittel noch in einer nicht abgeschlossenen klinischen Prüfung oder Gegenstand eines Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen und verfügt es somit noch nicht über eine Zulassung, kann es im Rahmen des **Compassionate Use** vom Hersteller nach Anzeige gegenüber der zuständigen Behörde kostenlos abgegeben werden. Dies ist nach § 21 Abs. 2 Nr. 3 AMG [60] möglich, wenn Patient:innen an einer zu einer schweren Behinderung führenden Erkrankung leiden oder ihre Krankheit lebensbedrohend ist und mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden kann. In Deutschland wird dies durch die Härtefallregelung als Verordnung nach § 80 AMG an weitere Voraussetzungen geknüpft. Im Juni 2023 sind in Deutschland sechs solcher Programme aktiv. [61]
2. Beim **Off-Label-Use** werden zugelassene Arzneimittel außerhalb ihrer Zulassung angewendet. Für die Verordnung darf nicht geworben werden; die verordnende Ärztin bzw. der verordnende Arzt hat ein erhöhtes Haftungsrisiko. Auch die Erstattung von Arzneimitteln, die Off-Label angewendet werden, stellt Betroffene vor hohe Herausforderungen, da diese nur in engen Ausnahmefällen in die Leistungspflicht der GKV fallen. Nach dem richtungsweisenden sogenannten **Nikolausbeschluss** des Bundesverfassungsgerichts [62] ergibt sich aus den Grundrechten zwar ein Anspruch auf die Behandlung. Dieser Grundsatz wurde auch in § 2 Abs. 1a SGB V kodifiziert. In der Praxis sind die administrativen Hürden und Regressrisiken der Verordner:innen allerdings hoch, sodass der Anspruch in der Praxis eher selten realisierbar ist.

Mehr Sicherheit gibt es für die Verordner:innen bei den Off-Label-Verordnungen, für die der G-BA mit der Expertengruppe des Bundesgesundheitsministeriums entschieden hat, dass bestimmte Arzneimittel außerhalb ihrer Zulassung verordnungsfähig sind. Die Entscheidungen sind in der Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie [63] aufgelistet. Von den derzeit dort gelisteten 34 Indikationen sind nur wenige Orphan Diseases.



## 2.4 Gesundheitsökonomische Betrachtung

Die gesundheitsökonomische Bedeutung der seltenen Krankheiten ist schwer einzuschätzen. Welcher Anteil der Gesamtausgaben der Gesetzlichen Krankenversicherung im Jahr 2020 in Höhe von 249 Milliarden für Patient:innen mit seltenen Krankheiten aufgewendet wurde, lässt sich nicht einmal annäherungsweise bestimmen. Das Statistische Bundesamt differenziert in 21 Krankheitsklassen nach Organsystemen und Krankheitsursachen, nicht jedoch nach der Häufigkeit einer Erkrankung. Es existieren keine offiziellen Statistiken darüber, welche Kosten die ca. vier Millionen Patient:innen mit seltenen Erkrankungen in der ambulanten und stationären Versorgung verursachen. Dies liegt zum einen daran, dass in dem langen Zeitraum bis zur Diagnose keine gesonderte Erfassung der Kosten erfolgen kann, zum anderen auch daran, dass nach der Diagnose eine präzise Codierung mit dem ICD-10-Code für die meisten Seltenen nicht möglich ist. **Wir wissen also schlicht nicht, welche Kosten mit den seltenen Erkrankungen in unserem Gesundheitssystem verknüpft sind.**

Bekannt sind jedoch die **Kosten der Arzneimittel**, die für die Behandlung seltener Krankheiten zugelassen sind. So erklärt es sich, dass eine Webrecherche mit der Suchanfrage „Kosten der Therapie seltener Krankheiten“ fast ausschließlich Webeinträge zum Thema „Kosten der Arzneimittel für seltene Krankheiten“ zutage fördert. Vor dem Hintergrund der begrenzten Ressourcen sowie der Einnahmen- und Ausgabenentwicklung ist es daher naheliegend, dass, nicht nur in Deutschland, die Bezahlbarkeit hochpreisiger Arzneimittel diskutiert wird. So fordert etwa der GKV-Spitzenverband die Abschaffung der Privilegierung der Orphans in der Nutzenbewertung und auch die gesetzliche Krankenkasse DAK kritisiert eine „Verfünffachung der Preise“ seit 2011. [64] [65]

Im Jahr 2020 wiesen die neu zugelassenen Orphan Drugs **durchschnittliche Jahrestherapiekosten**, das heißt Kosten pro Patient:in und Jahr, von 539.779 Euro auf. Die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten neu zugelassener Non-Orphan Drugs lagen bei 108.890 Euro. Für die in den letzten zehn Jahren zugelassenen Orphan Drugs fallen durchschnittliche Jahrestherapiekosten von 295.000 Euro an. Für neu zugelassene Orphan Drugs in den letzten zehn Jahren ergibt sich eine jährliche Steigerung der Kosten bei Markteintritt von 16 Prozent. Unter den regulär zugelassenen Arzneimitteln kann eine jährliche Kostensteigerungsrate bei Marktneueinführung von 10 Prozent verzeichnet werden. [66]

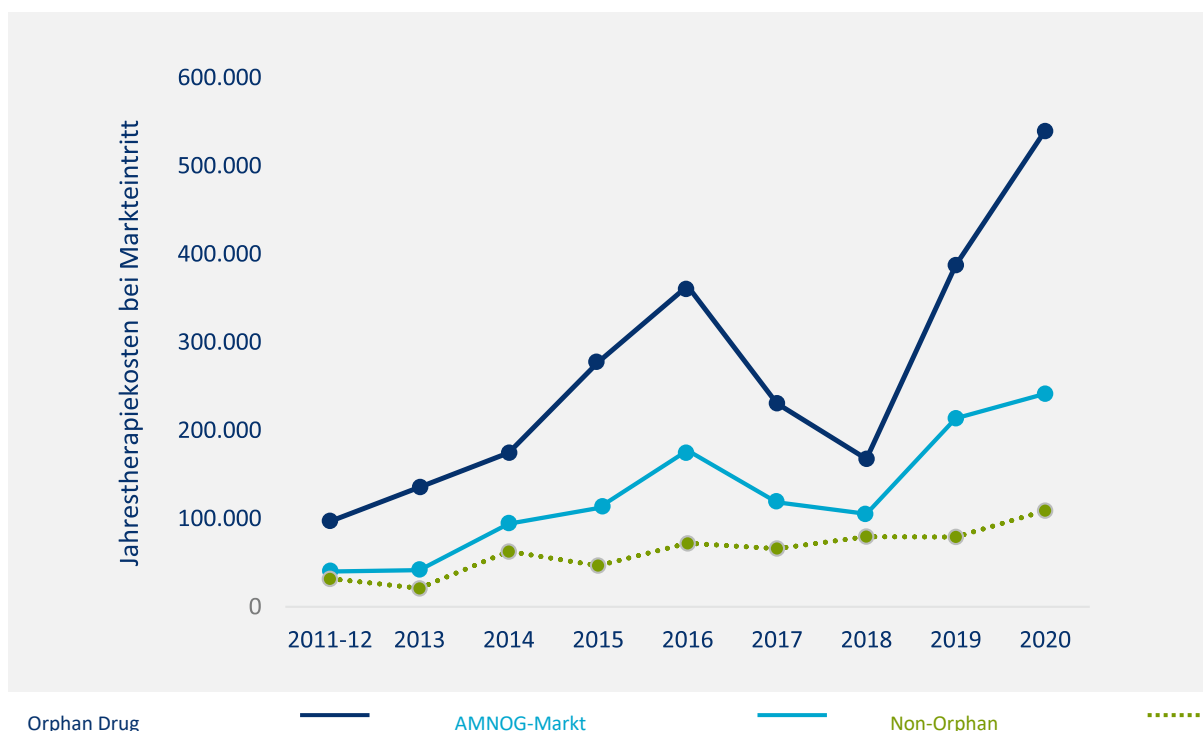


Abbildung 4 Jahrestherapiekosten neuer Arzneimittel bei Markteintritt nach Zulassungsstatus

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Batram et al. (2022), S. 64 [66]

Zur Einordnung der Arzneimittelkosten für seltene Krankheiten aus Sicht der GKV hilft zunächst ein Blick auf das **Verordnungsvolumen**, gemessen in Daily Defined Doses (DDD). Diesem fällt bei Orphan Drugs wie zu erwarten ein geringer Anteil zu: Lediglich 28,1 Millionen DDD wurden im Jahr 2020 verordnet, was insgesamt etwa 0,06 Prozent des gesamten Verordnungsvolumens von 45,316 Milliarden DDD entspricht.

Die **Ausgaben der Gesetzlichen Krankenkassen** für Arzneimittel in der ambulanten Versorgung beliefen sich im Jahr 2020 auf 43,3 Milliarden Euro. [67] Davon entfielen 4,4 Prozent, also 1,9 Milliarden Euro, auf Orphan Drugs. [68] Zum Vergleich: GKV-Ausgaben für Antidiabetika lagen im Jahr 2020 bei 2,4 Milliarden Euro, was einem Anteil von 5,5 Prozent an den GKV-Gesamtausgaben für Arzneimittel entspricht.

Die **durchschnittlichen DDD-Kosten der Orphan Drugs** machen mit 193,17 Euro das 24-Fache der Kosten anderer patentgeschützter Arzneimittel aus. [66] Das Umsatzvolumen für Orphan Drugs beläuft sich hingegen auf 5,7 Milliarden Euro und entspricht 11,6 Prozent des Bruttoumsatzes des GKV-Arzneimittelmarktes in Höhe von rund 49,2 Milliarden Euro. Der Bruttoumsatz berücksichtigt im Gegensatz zu den tatsächlich anfallenden GKV-Ausgaben keine Hersteller- und Apothekenabschläge, weshalb dieser mit 49,2 Milliarden Euro höher als die angegebenen Ausgaben der GKV mit 43,3 Milliarden ausfällt. Folglich ergeben sich prozentual unterschiedlich hohe Anteile der Orphan Drugs am Bruttoumsatz und den tatsächlichen Ausgaben der GKV. [69, 70]

Es erweist sich also, dass die **Orphan Drugs**, bezogen auf die Kosten des einzelnen Arzneimittels, die Jahrestherapiekosten und die Kosten pro DDD, **deutlich teurer als andere neu zugelassene Arzneimittel** sind und auch eine über die Jahre höhere Kostensteigerung und größere Kostenbelastung der GKV mit sich bringen. Dies ist jedoch nicht verwunderlich, war doch unter anderem diese Erkenntnis Anlass für die Schaffung der EU-Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden. Diese sieht sogar neben der prävalenzbezogenen Ausweisung als Orphan Drug auch eine für Arzneimittel vor, bei denen das „Inverkehrbringen des Arzneimittels in der Gemeinschaft ohne Anreize vermutlich nicht genügend Gewinn bringen würde, um die notwendigen Investitionen zu rechtfertigen“ (Art. 3 141/2000). Die höheren Kosten sind auch nicht per se schlecht oder gut, sondern Ausdruck der Notwendigkeit, Forschungs- und Entwicklungskosten mit einer weitaus kleineren Population zu amortisieren und Gewinne für weitere Forschung zu generieren.

In der (insbesondere) jüngeren Diskussion um die Frage der **Angemessenheit der höheren Kosten** sind weitere Faktoren zu berücksichtigen. Eine Debatte über steigende Kosten für Arzneimittel, die ausschließlich das Preisschild eines Medikaments in den Blick nimmt, lässt den Kontext der wirtschaftlichen Effekte außer Betracht. Das ist der Nachteil eines Systems, das 2011 gegen den Rat zahlreicher gesundheitsökonomischer Expert:innen auf eine reine Nutzen-Analyse abgestellt hat und Kosteneffekte nicht bewertet. Die gesamte ökonomische Belastung in unserer Gesellschaft aufgrund seltener Erkrankungen wird nicht berücksichtigt, schlimmer noch, sie ist größtenteils nicht bekannt. Um sinnvolle Vergleiche zwischen einzelnen Erkrankungen und Arzneimittelkosten anstellen zu können, müssten die direkten und indirekten Kosten einer seltenen Erkrankung ermittelt und berücksichtigt werden. Auch müssten die Lebensperspektiven, die Lebensqualität der Patient:innen und die gesamtgesellschaftlichen Aspekte in die Betrachtung einfließen. Nur so könnten Sondersituationen wie beispielsweise eine Einmalbehandlung mit einem Gen-Therapeutikum gegenüber einer lebenslangen Therapie einer seltenen Erkrankung adäquat bewertet werden.

Die Studienlage zu den **Krankheitskosten nicht kausal behandelte seltener Erkrankungen** ist begrenzt. In einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2015 wurden für fünf Erkrankungen die indirekten und direkten Krankheitskosten über die gesamte Lebenszeit geschätzt. Für die zystische Fibrose lagen die Kosten zwischen 287.591 und 1.907.384 Euro, für Duchenne Muskeldystrophie wurden Kosten in Höhe von 541.593 Euro berechnet, das fragile X-Syndrom belief sich auf 546.112 bis 980.057 Euro, und die Hämophilie lag bei 133.024 bis 258.025 Euro. [71] Zum Zeitpunkt der Erstellung der Übersichtsarbeit konnten für die ausgewählten Erkrankungen aufgrund des damaligen Forschungsstandes kausale Arzneimitteltherapien nicht berücksichtigt werden. Neuere Studien, wie die von Burke et al. aus dem Jahr 2021, beziffern die jährlichen Kosten der schweren Hämophilie in Deutschland mit knapp 400.000 Euro, also in nahezu doppelter Höhe. [72] In dieser Kalkulation werden kausale Therapien wie Faktor-IX-Präparate berücksichtigt. Eine amerikanische Studie ermittelte Gesamtkosten der Hämophilie Typ B über die gesamte Lebenszeit von über 20 Millionen Dollar. [73] Die Krankheitskosten über die gesamte Lebenszeit der Volkskrankheit Diabetes (Typ 2) liegen weit darunter und belaufen sich je nach Altersgruppe, in der Diabetes (Typ 2) diagnostiziert wird, auf Kosten

zwischen 48.158 und 104.791 Dollar. Die lebenslangen Gesamtkosten von Asthma belaufen sich in den USA auf etwa 36.500 Dollar. [74]

Zu den **Gesamtkosten seltener Erkrankungen** gibt es eine aussagekräftige Studie der Stiftung Everylife für die USA, nach der die direkten Kosten einschließlich der indirekten Kosten etwa durch Frühverrentung oder Einkommensverluste von 379 seltenen Erkrankungen auf 966 Milliarden Dollar geschätzt wurden. [75] Eine weitere Studie aus den USA zeigt, dass die gesamten direkten Kosten für Krankenhausaufenthalte von Patient:innen mit seltenen Erkrankungen mit 768 Milliarden Dollar in der gleichen Größenordnung liegen wie bei anderen chronischen Erkrankungen in Höhe von 880 Milliarden Dollar, obwohl der prozentuale Anteil der Seltenen deutlich geringer ist. [76] In beiden Studien wird auch der ungedeckte Versorgungsbedarf von Patient:innen mit seltenen Erkrankungen angesprochen, die (noch) nicht mit Arzneimitteln behandelt werden können. Dies gibt einen Anhaltspunkt dafür, dass auch in Deutschland effektive Therapien für seltene Krankheiten eine deutliche Verringerung sowohl der direkten als auch der indirekten Ausgaben mit sich bringen könnten.

**Es spricht daher einiges dafür, dass nicht die Entwicklung, sondern vielmehr die Nichtentwicklung von Therapien gegen seltene Erkrankungen die langfristig unwirtschaftlichere Option ist, insbesondere mit Blick auf die indirekten Kosten, die unter anderem infolge von Arbeitsunfähigkeit und Produktionsverlusten entstehen.**

### 3. Handlungsfelder

**Die nachfolgend dargestellten Handlungsfelder und Optionen sind Ergebnisse der Round-Table-Diskussionen und der Werkstatt der change4RARE-Initiative.**

Forschung und Versorgung seltener Erkrankungen sind aufgrund der Seltenheit aus medizinischen und ökonomischen Gründen erschwert. Im Vergleich zu Volkskrankheiten forschen wenige Wissenschaftler:innen zu seltenen Erkrankungen. Dies resultiert in einer begrenzten Expertise rund um die Seltenen. Neben einer niedrigen Prävalenz sind die Betroffenen räumlich weit verteilt, wodurch die Durchführung von Kohortenstudien und die **Erforschung** seltener Krankheiten weiter erschwert werden. Da die Zulassung neuer Arzneimittel jedoch an klinische Studien gekoppelt ist, ergeben sich für den **Marktzugang** von Orphan Drugs Herausforderungen, die durch die rechtlichen Rahmenbedingungen teilweise adressiert werden. Doch kommt immer wieder Kritik an den häufig hohen Preisen für diese Arzneimittel auf, die unter anderem auch auf die Forschungs- und Entwicklungskosten und den hohen Aufwand für die kleinen Patientenpopulationen zurückzuführen sind.

Mit Blick auf die **Versorgung** erfordert die Komplexität der Krankheitsbilder einen interdisziplinären Austausch mit entsprechenden **patientenorientierten Strukturen** innerhalb des Gesundheitssystems. Doch um einen Austausch zu ermöglichen, müssen **Daten** datenschutzkonform generiert, Speicherorte definiert, Datenströme gelenkt und Schnittstellen sowie Interoperabilität geschaffen werden. All diese Anforderungen lassen spezifische Handlungsfelder auf verschiedenen Ebenen erkennen, die im Folgenden näher erläutert werden.

#### 3.1 Forschung

In der EU wurden bis Mitte 2022 etwa 200 Arzneimittel als Orphan Drugs zur Behandlung von rund 150 seltenen Erkrankungen zugelassen. [77] Die Food and Drug Administration (FDA) ließ bis zum Jahr 2020 bereits 546 Orphan Drugs zur Behandlung von 838 seltenen Erkrankungen bzw. Indikationen zu. [78] Da für mehr als 90 Prozent der seltenen Erkrankungen noch keine geeignete Therapie zur Verfügung steht, ist die Forschung hier besonders gefordert. [33, 34] Nachfolgend werden die Herausforderungen der Studienförderung und -finanzierung (vgl. Kapitel 3.1.1) sowie des Studiendesigns und der Studiendurchführung (vgl. Kapitel 3.1.2) bei den seltenen Erkrankungen untersucht und Vorschläge zur Verbesserung der Forschungslandschaft für die Orphan Drugs gemacht.

##### 3.1.1 Förderung und Finanzierung der Forschung

Die Forschungs- und Entwicklungskosten eines neuen Arzneimittels belaufen sich, unabhängig davon, ob es für seltene Erkrankungen oder sogenannte Volkskrankheiten entwickelt wird, gegenwärtig auf etwa **2,3 Milliarden Euro** [79], deren Finanzierung eine komplexe Aufgabe ist. Dies umfasst die Kosten von der Targetentwicklung bis zur Zulassung. In einem Zeitraum von durchschnittlich zwölf Jahren durchlaufen 5.000 bis 10.000 Substanzen ein Screening mit der Absicht einer weiteren Entwicklung bis

zur Zulassung (vgl. Abbildung 5)<sup>5</sup>. Das Risiko des Scheiterns dieser erheblichen Investitionen in einen Wirkstoff ist höher als in den meisten anderen Branchen: Schwere Nebenwirkungen in der Frühphase der klinischen Prüfung können dazu führen, dass ein ganzes Forschungsprojekt nach mehreren 100 Millionen Euro Investitionskosten und jahrelanger Laufzeit eingestellt werden muss.

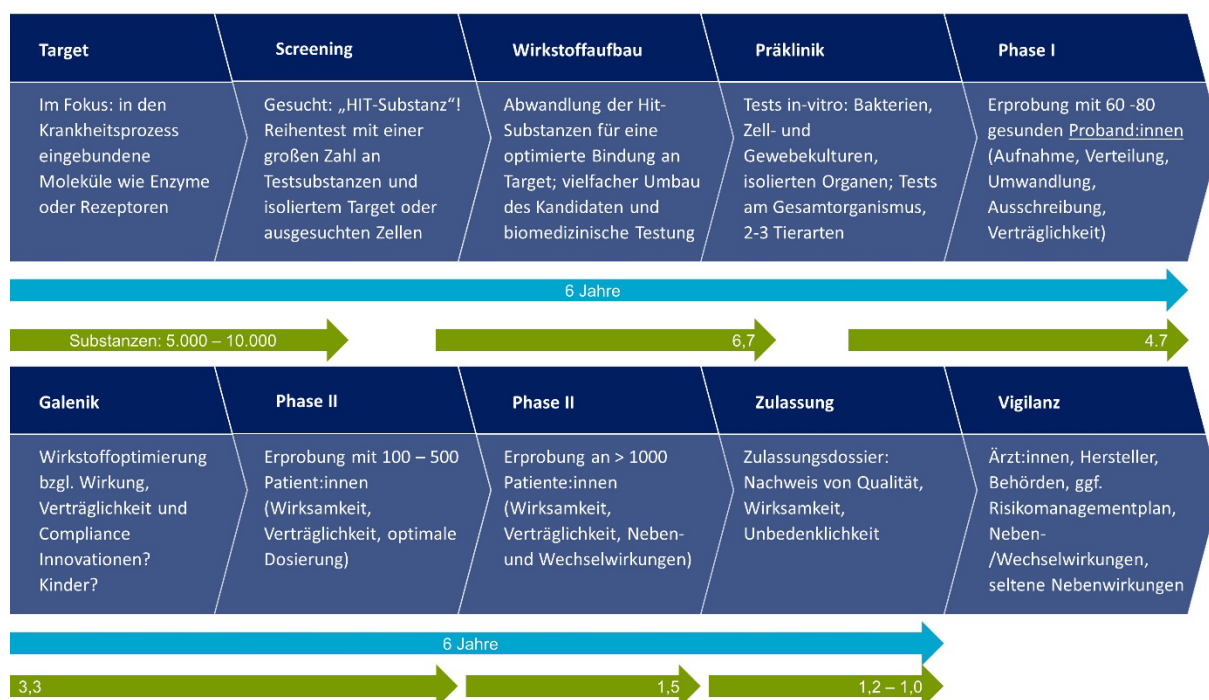


Abbildung 5 Forschungsphasen, Zeitrahmen und Zahl der Substanzen

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Ruppert (2010) [80]

#### Forschung und *return on investment*:

Durchschnittlich 2,3 Milliarden Euro Entwicklungskosten für ein innovatives Arzneimittel können nicht mit einem bestimmten Preis und einer bestimmten Anzahl von Patient:innen wieder „hineinverdient“ werden. Forschungsaufwendungen sind kein Kredit, der zurückzuzahlen ist, sondern laufende Kosten, die aus dem bestehenden Gewinn ebenso finanziert werden müssen, wie die Herstellung des Produkts und die laufenden Betriebskosten. Es ist auch nicht zielführend, Produkte, die einer kostenintensiven Forschung entstammen, automatisch höher zu bepreisen als diejenigen, die kostengünstig erforscht wurden, weil dies einen wirtschaftlichen Anreiz für unwirtschaftliche Forschung setzen würde. Gesondert zu betrachten ist hier das Re-Purposing von bereits zugelassenen Substanzen, bei denen ein geringerer Forschungsaufwand entsteht. Die forschenden Unternehmen stehen daher in dem

<sup>5</sup> Anmerkung: Für die Erforschung von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Erkrankungen können sich von der Darstellung in Abbildung 5 Abweichungen ergeben, etwa dann, wenn aufgrund des hohen medizinischen Versorgungsbedarfs bereits nach Phase II eine beschleunigte Zulassung erteilt wird.

ständigen Spannungsfeld, trotz sozialen Kostendrucks auf die Preise ihrer Medikamente ausreichende Gewinne zu erwirtschaften, um in kostenintensive Forschung investieren zu können.

**Forschende Unternehmen** wie die Arzneimittelhersteller können Kosten für zukünftige Forschungsprojekte nur aus den Rücklagen oder dem laufenden Gewinn finanzieren und nur selten Gelder aus der öffentlichen Förderung einwerben. Wegen eben dieser notwendigen Gewinnorientierung müssen sie jedoch, zumindest vorwiegend, an der Entwicklung solcher Arzneimittel arbeiten, die ihnen wirtschaftlich sinnvoll erscheinen, das heißt einen ausreichenden *return on investment* in Aussicht stellen. Eine Investition muss verantwortbar sein. Dies ist sie im Wesentlichen unter zwei Voraussetzungen:

- Das Produkt lässt bereits erkennen, dass es den Anforderungen für eine Zulassung (Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit) entspricht.
- Der Markt für das Produkt erscheint ausreichend groß, um die Investition zu rechtfertigen.

Beide Voraussetzungen sind bei seltenen Krankheiten eine große Herausforderung: Zum einen lässt sich in der frühen Phase die Wirksamkeit eines Substanzkandidaten nicht ohne Weiteres und sicher genug erkennen, zum anderen ist die potenzielle Patientenpopulation sehr klein. Zudem sind die Patient:innen häufig schwer zu finden und räumlich weit verstreut, sodass im Regelfall nur in kostenintensiven, aufwendigen und langwierigen **Multicenter-Studien** eine ausreichend große Anzahl von Patient:innen zusammenkommt.

Daraus ergibt sich zwangsläufig, dass Investitionen in die zeitlich vorgelagerte **Grundlagenforschung** für innovative Medikamente und kleine Patientenpopulationen ein besonders hohes, nur unter bestimmten Voraussetzungen zu verantwortendes Investitionsrisiko darstellen. [81–83] Die Grundlagenforschung und auch Teile der präklinischen Forschung sind aber essenziell, um innovative Arzneimittel zu entwickeln, etwa zur Generierung neuer Erkenntnisse zu biologischen Mechanismen und zur Identifikation geeigneter Angriffspunkte neuer Therapeutika. Ohne ausreichende Investitionen in diesem Bereich werden nicht genug Ideen für neue Wirkstoffe und Konzepte generiert, die im Wege der Translation von Unternehmen aufgegriffen und in Produkte umgesetzt werden können. Gibt es hier keine ausreichende Finanzierung der Forschung, entstehen Engpässe gleich am Anfang der Forschungskette.

In den regulatorischen Rahmenbedingungen sind die besprochenen Anreizsysteme (vgl. Kapitel 2.3) etabliert, um die Entwicklung ansonsten „nicht profitabler“ Orphan Drugs voranzutreiben. Die Anreizsysteme umfassen Privilegierungen im Zulassungsverfahren und in der Marktexklusivität, jedoch keine finanzielle Förderung der Forschung. Trotz der bestehenden Anreizsysteme sind also die Grundlagenforschung und die Therapieentwicklung im Fall ausgewählter, insbesondere sehr seltener Erkrankungen für die forschenden Arzneimittelhersteller immer noch sehr risikobehaftet. In diesen

Bereichen können die nicht oder nur zum Teil privatwirtschaftlich finanzierten Forschungsvorhaben der **Academia** und der **Investigator Initiated Trials** (IITs) eine wesentliche Rolle spielen. Die universitären Zentren der Academia haben unter anderem die Aufgabe, die Grundlagenforschung umzusetzen. IITs werden vornehmlich durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert. Im aktuellen Bundeshaushalt des BMBF von 2022 sind für die Förderung „neuer Methoden in den Lebenswissenschaften, Biotechnologie und der Wirkstoffforschung“ 312 Millionen Euro, also 3,75 Prozent des BMBF-Haushaltes vorgesehen. [84] Daneben fördert auch die EU Forschung und Kooperationen, wie beispielsweise über die *Innovative Medicine Initiative (IMI)*, die in der zweiten Förderphase mit IMI2 zwischen 2014 und 2020 3,3 Milliarden Euro bereitstellte. [85] Vereinzelt werden auch von spezialisierten Unternehmen oder Ausgründungen der akademischen Forschung entwickelte Ansätze zur Weiterentwicklung oder klinischen Testung von Therapien zur Behandlung seltener Erkrankungen aufgegriffen und Einrichtungen auf diesem Weg gefördert.

Somit lässt sich festhalten: Akademische Forschungsprojekte zu seltenen Erkrankungen sind stark abhängig von der begrenzten Finanzierung durch öffentliche Gelder und Stiftungen, aber in der Regel unterfinanziert. [86] Eine systematische Finanzierung der Grundlagenforschung sowie der präklinischen und klinischen Phasen für seltene Krankheiten ist nicht erkennbar. Zudem muss angemerkt werden, dass seit der Novellierung der Vorgaben zu klinischen Studien die IITs stark abgenommen haben und oftmals an strukturellen Herausforderungen scheitern.

Aus dem Teilnehmerkreis der change4RARE-Werkstatt entstammte daher der Vorschlag, durch eine solidarische Abgabe einen **Förderfonds** zu schaffen, von dem kleine und mittelständische Unternehmen oder Start-ups Unterstützung für Forschungsprojekte im Bereich der seltenen Erkrankungen bekommen könnten. Eine solche Solidaritätsabgabe ist jedoch ein Finanzierungsinstrument, das bestimmten finanzverfassungsrechtlichen Anforderungen unterliegt, die gegenwärtig nicht erfüllt sind. Es sind daher andere Mechanismen zur Stärkung der Grundlagenforschung und der frühen klinischen Forschung in Betracht zu ziehen.

Es wurde weiter vorgeschlagen, **Zuschlagsregelungen** für Zentren und Hochschulambulanzen (HSA) zu entwickeln, um eine Finanzierung der akademischen Forschung zu fördern. Die verpflichtende Aufnahme aller Zentren in die Krankenhausplanungen der Länder könnte deren Attraktivität und Kapazität als Leistungserbringer, aber auch als Forschungseinrichtung steigern. Allerdings begegnen solche Zuschlagsmodelle dem Einwand, dass Mittel der GKV nicht zur Finanzierung der Forschung verwendet werden dürfen. Auch müssten die Verwertungsrechte an den gewonnenen Erkenntnissen neu geregelt werden.

Darüber hinaus könnten **Patenschaftsmodelle** zwischen forschenden Arzneimittelherstellern und der akademischen Forschung den Zugang zu Fördergeldern erleichtern. Die forschenden Einrichtungen in Deutschland haben an solche Kooperationen die Erwartung, dass sich hieraus ergebende Nutzungs- und Verwertungsrechte auf Deutschland beschränken, um auch die Kommerzialisierung der



Forschungsergebnisse am Standort Deutschland voranzubringen. Dieses nachvollziehbare Interesse ließe sich in den Patentschaftsmodellen durchaus realisieren.

Gerade am Anfang der Forschungskette, in den Bereichen der Grundlagenforschung und der frühen klinischen Prüfungen, besteht erhöhter Finanzierungsbedarf. Die gegenwärtige Systematik der Forschungsförderung und -finanzierung ist in Bezug auf die Integration von Academia, IIT und industrieller Forschung nicht ausreichend. Neue Wege und Konzepte sollten entwickelt werden, um das Potenzial in diesen frühen Phasen besser zu nutzen.

Schließlich sind auch die Anreize für **Forscher:innen** mit Blick auf die Erforschung von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Erkrankungen aus akademischer Sicht im Vergleich zu anderen Fachgebieten unattraktiv. Sogar Ergebnisse der Grundlagenforschung lassen sich oft einfacher publizieren als Ergebnisse klinischer Studien über seltene Erkrankungen, deren Durchführung zudem langwierig und aufwendig sein kann. Hinzu kommt, dass Forscher:innen häufig befristete Arbeitsverträge haben oder dem Wissenschaftszeitvertragsgesetz unterliegen und das Risiko besteht, dass die klinischen Studien unter Umständen im Rahmen der Anstellungszeit nicht abgeschlossen werden können. [87] Des Weiteren zeigt sich, dass Forschungsschwerpunkte oft stark personengebunden sind, sodass bei einem Ausscheiden der wissenschaftlichen Leitung, sei es aufgrund von Krankheit oder Eintritt in den Ruhestand, Forschungsprojekte zum Stillstand kommen können. Diese Aspekte können dazu führen, dass für Forscher:innen das Gebiet der Seltenen keine hohe Planungssicherheit bietet und weniger attraktiv ist.

Dauerhafte oder längerfristige Arbeitsverträge in der Wissenschaft könnten Forscher:innen dazu motivieren, sich stärker für aufwendige und langwierige Studien zu interessieren. Forschungspreise könnten zudem Anreize setzen, die Forschungsaktivität im Bereich der seltenen Erkrankungen zu stärken. Gesundheitsökonomische Studien zu klinischen Effekten und langfristigen Kosten von Nichtbehandlung sowie verspäteter Diagnose und/oder Therapie könnten hier mehr Aufmerksamkeit schaffen. Die Universitätsmedizin könnte einer freiwilligen Selbstverpflichtung folgen und einen bestimmten Anteil der Forschungsaktivitäten für die Seltenen vorhalten.

### 3.1.2 Studiendesign- und Studiendurchführung

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen und der räumlichen Verteilung der Patient:innen sind die Erforschung seltener Erkrankungen und die Entwicklung geeigneter Therapien besonders herausfordernd hinsichtlich:

- Evidenznachweis,
- Patientenrekrutierung und

- Beteiligung nicht-einwilligungsfähiger Minderjähriger.

Diese Herausforderungen müssen bei der Auswahl und Gestaltung des **Designs der klinischen Studien** berücksichtigt werden.

Zur **Evidenzgenerierung**, etwa durch die Messung klinischer Endpunkte, sowie zur Abbildung des tatsächlichen Effektes einer Intervention bedarf es geeigneter Studiendesigns wie randomisierter kontrollierter Studien (RCT). Es wurde bereits oben (vgl. Kapitel 2.3.2) darauf hingewiesen, dass durch die niedrige Prävalenz und die damit niedrige Anzahl an potenziellen Studienteilnehmenden gerade RCTs bei seltenen Erkrankungen schwieriger durchführbar sind. Neue Studiendesigns, etwa Basket- oder in-silico-Studien, könnten das Problem der niedrigen Prävalenz lösen. Bei Basket-Studien wird die Wirksamkeit eines neuen Medikaments bei Patient:innen mit verschiedenen Krankheitsbildern, zum Beispiel verschiedenen Krebsarten, untersucht, die als Auslöser der Erkrankung dieselbe Mutation oder denselben Biomarker aufweisen. In Basket-Studien erhalten die Patient:innen dieselbe Behandlung, die auf die spezifische Mutation oder den Biomarker abzielt, die bzw. der bei der Erkrankung identifiziert wurde. So können indikationsagnostisch, also krankheitsübergreifend, statistisch signifikante Effekte spezifischer Medikamente auf Mutationen nachgewiesen werden. [87] Bei in-silico-Studien werden Algorithmen genutzt, um medizinische Fragestellungen mit Modellierungen, Simulationen und Visualisierungen zu beantworten. Diese Studien können herangezogen werden, um „echte“ Menschen durch digitale Patient:innen zu ersetzen (sogenannte digitale Zwillinge) und unter anderem die Wirkweise von Therapien zu simulieren. So können beispielsweise mögliche Reaktionen auf Arzneimittel abgebildet werden. [88] Neueste Studien zeigen, dass durch den Einsatz von KI auch relevante Gene identifiziert werden können, die für ein bestimmtes Krankheitsbild ein potenzielles Target darstellen könnten. Hierdurch werden auch völlig neue therapeutische Optionen eröffnet. [89]

Für eine flächendeckende Umsetzung der neuen Studiendesigns anstelle einer RCT fehlt es jedoch an einer klaren Abgrenzung zu klinischen Studien und an Vorgaben, welche konkreten Anforderungen an innovative Studiendesigns zur Bewertung eines Arzneimittels gesetzt werden. Wird für eine Zulassung eines Medikaments bzw. für eine spätere Erstattung weiterhin ein RCT-Design gefordert, ist anzunehmen, dass innovative Studiendesigns aus Sorge nicht anerkannt zu werden, nicht in Betracht gezogen werden und nicht zum Einsatz kommen.

In dem Spannungsfeld zwischen einer unzureichenden Aussagekraft aufgrund niedriger Patientenzahlen bei seltenen Erkrankungen und der nachvollziehbaren Anforderung, auch für Orphan Drugs eine ausreichende Evidenz zu erreichen, sollten neue Studiendesigns in Betracht gezogen und mit den Zulassungsbehörden im Vorfeld der klinischen Prüfung verlässlich abgestimmt werden.

Zur Evidenzgenerierung gehört auch die Messung von **Patient Reported Outcomes** (PRO) wie gesundheitsbezogener Lebensqualität (HRQoL), Patientenzufriedenheit, körperlicher Funktionsfähigkeit, Bewältigung von Alltagstätigkeiten sowie des psychischen Zustands. [90] Die Perspektive der Patient:innen ist essenziell, um erfolgreiche Therapieoptionen zu entwickeln, denn allein die Bewertung der klinischen Wirksamkeit lässt nicht immer einen Rückschluss auf das tatsächliche Empfinden der Patient:innen und die damit einhergehende Akzeptanz der Therapie zu. Beides ist jedoch maßgeblich für die Therapietreue (Compliance) bzw. die Einhaltung gemeinsam von Patient:innen und Ärzt:innen gesetzter Therapieziele (Adhärenz) und beeinflusst den Therapieerfolg. Eine Übersichtsarbeit zeigt, dass in Deutschland bezüglich der Implementierung der Patientenperspektive in das Studiendesign noch Verbesserungsbedarf besteht. [84] Hierzu könnten beispielsweise standardisierte und validierte krankheitsspezifische Fragebögen für seltene Erkrankungen verwendet werden.

Eine frühzeitige Einbindung der Patientenorganisationen und -vertreter:innen in die Planung der Studiendesigns zur Berücksichtigung patientenrelevanter Outcomes ist notwendig. Die Entwicklung standardisierter und validierter krankheitsspezifischer Fragebögen zur Evaluation patientenrelevanter Verbesserungen, die spezifisch auf gebietsgleiche Studien übertragen werden können, stellen ein geeignetes Instrument dar. So können PROs gemessen und die Bedürfnisse der Patient:innen ausreichend abgebildet werden.

Da eine ausreichende Anzahl an Studienteilnehmenden gewonnen werden muss, um signifikante Aussagen zu den klinischen Endpunkten und den Effekten treffen zu können, spielt der Prozess der **Patientenrekrutierung** eine wesentliche Rolle. Die Rekrutierung von Studienteilnehmenden ist aufgrund der niedrigen Prävalenz der einzelnen seltenen Erkrankungen sehr aufwendig, da geeignete Patient:innen identifiziert und angesprochen werden müssen, die die Voraussetzungen für eine Teilnahme erfüllen und klinische Studien überwiegend an nur wenigen Zentren durchgeführt werden, die Patient:innen jedoch räumlich weit verteilt sind. Dies bedeutet für einen Teil der häufig in der Mobilität erheblich eingeschränkten Patient:innen und für ihre Angehörigen lange Anfahrtswege, was wiederum die Teilnahme an einer Studie verhindern kann. [91]

Das Heranziehen von **Registern zur Patientenfindung** ist ein möglicher Lösungsansatz für die Rekrutierung. Um eine ausreichende Anzahl an Teilnehmenden für eine klinische Studie zu erreichen, sollten sowohl nationale als auch internationale Register herangezogen werden. Die Voraussetzung für eine funktionierende Registerlandschaft liegt in einer möglichst vollständigen Erfassung der Patient:innen durch die Ärzt:innen. Aufgrund der Seltenheit empfiehlt es sich, jede:n Patient:in auch als potenzielle:n Studienteilnehmer:in zu sehen. Bleibt eine Erfassung aus, so können geeignete Proband:innen nicht kontaktiert werden – mit entsprechend negativem Einfluss auf die Studienqualität. Da es zu einzelnen Erkrankungen gelegentlich mehrere Register gibt, kann es allerdings auch zu doppelt erfassten Patient:innen kommen. Zudem können Patient:innen sich an mehreren Zentren melden, was ebenfalls zu Unschärfen führt. Um diese Doppelungen von

Patient:innen in den Registern zu vermeiden, sollte ein globaler „*Patient Identifier*“ entwickelt werden. Da seit dem Jahr 2023 alle Krankenhäuser dazu verpflichtet wurden, die Kodierung seltener Erkrankungen mittels Alpha-ID-SE (mehr dazu in Kap. 3.3.5) regelhaft durchzuführen, sollte diese Datenbasis für eine zusätzliche Erfassung genutzt werden und in entsprechende Register mit eingearbeitet werden. [92]

**Weitere Optionen zur Rekrutierung** sind Foundations und (internationale) Zusammenschlüsse, wie Clinical Trial Networks unter Einbeziehung von Patientenorganisationen. Die Zusammenarbeit mit anderen Interessensgruppen (zum Beispiel Expert:innen und Patientenorganisationen), die in der gleichen Indikation forschen, ist in diesem Kontext entscheidend. Schließlich ist für die Zukunft auch auf die Identifikationspotenziale aus den Datenräumen der Krankenversorgung zu rekurrieren. Durch intelligente Suchprogramme lassen sich in den Abrechnungsdaten der Krankenkassen, der elektronischen Patientenakte (ePA) bis hin zu den Wearables der Patient:innen Anhaltspunkte für das Vorliegen einer seltenen Erkrankung gewinnen, die auch zur Rekrutierung genutzt werden können. Auch die Einbindung großer Laboranbieter kann erfolgsversprechend sein. Bei eindeutigen Laborbefunden (wie erhöhter Porphyriewerte, niedrigen Spiegeln alkalischer Phosphatase, exzessiv erhöhten Triglyceriden) und definierten Gendefekten könnten die Labordienstleister die Patient:innen über die betreuenden Hausärzt:innen auf die Teilnahme an Registern hinweisen.

Zur Rekrutierung im Rahmen einer Studienplanung sollten weitere Ressourcen genutzt werden. Patient:innen in spezifischen Registern sollten über eine mögliche Studienteilnahme informiert werden. Hierzu sollten möglichst viele Patient:innen in die Patientenregister aufgenommen werden. Um Doppelungen von Patient:innen in den Registern zu vermeiden, sollte ein globaler „*Patient Identifier*“ entwickelt werden. Durch internationale Kooperationen lassen sich zusätzlich verbesserte Rekrutierungsmöglichkeiten herstellen. Die Rekrutierungspotenziale über die Versorgungsdaten bei den Krankenkassen, die ePA und die Wearables kommen ebenfalls als Ressource in Betracht.

Eine weitere Herausforderung der Seltenen liegt in der Erforschung der Krankheiten im **Kindes- und Jugendalter**, denn ein Großteil dieser Erkrankungen tritt bereits bei der Geburt oder im Kindesalter auf, und die Mehrzahl der Patient:innen ist in ihrer Lebenserwartung stark eingeschränkt. Die Durchführung von Studien mit Kindern ist mit einem höheren personellen, zeitlichen sowie organisatorischen Aufwand verbunden. Einzelne Prozesse der Teilnahme von Kindern an einer Studie sind deutlich aufwendiger als bei Erwachsenen. Selbst eine „einfache“ Blutentnahme kann sich bei Kindern als deutlich zeitintensiver herausstellen. Auch fehlen bei Kinderstudien häufig validierte klinische Endpunkte, denn teilweise können Endpunkte, die bei Erwachsenenstudien herangezogen werden, nicht einfach auf Kinderstudien übertragen werden, zum Beispiel Lungenfunktionsuntersuchungen oder der 6-Minuten-Gehtest. [93, 94] Diese Aspekte führen dazu, dass der Stand der Forschung bei Kindern in der Regel hinter der Evidenzlage derselben Erkrankung bei Erwachsenen liegt. Die vom BMBF geförderte Konzeptentwicklung zum Aufbau eines Zentrums für

Kinder- und Jugendgesundheit ist ein Schritt in die richtige Richtung, um die Versorgung junger Patient:innen zu verbessern, indem die Evidenz im Bereich der Kinder- und Jugendforschung gefördert wird und weitere Erkenntnisse zu Erkrankungen im Entwicklungskontext gewonnen werden können. Sieben Standorte in Deutschland wurden für den Aufbau solcher Zentren bereits ausgewählt. [95]

Die vom BMBF geförderte Konzeptentwicklung zum Aufbau eines Zentrums für Kinder- und Jugendgesundheit gilt es zu erweitern und zu verstetigen. Die Forschung und Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit seltenen Erkrankungen sollte für jeden Standort obligat sein.

Bei Betroffenen im Kindesalter ist eine Einwilligungsfähigkeit nicht gegeben. Zudem sind Kinder besonders **schutzbedürftig**. Die hohen Anforderungen des § 40b Arzneimittelgesetz und des Artikels 32 der EU-Verordnung über klinische Prüfungen (536/2014) müssen dann erfüllt werden (Einwilligung des gesetzlichen Vertreters, Nachweis der Unerlässlichkeit für die Aussagekraft, Nachweis wissenschaftlicher Gründe für die Erwartung eines direkten Nutzens für den bzw. die Patient:in oder die repräsentierte Bevölkerungsgruppe u. a. m.). Häufig haben die Eltern Bedenken, die Teilnahme des eigenen Kindes an einer Studie zuzulassen – das Kind soll kein „Versuchskaninchen“ sein. [96] In der Praxis jedoch zeigt sich, dass es kaum bessere Behandlungsmöglichkeiten außerhalb klinischer Studien für junge Patient:innen mit seltenen Erkrankungen gibt.

Mit Informations- und Aufklärungskampagnen sollten unter anderem die Überwachungsmaßnahmen und die Sicherheit von klinischen Studien erläutert werden, um die Bereitschaft Sorgeberechtigter zur Teilnahme ihrer Kinder an einer Studie zu steigern.

### 3.2 Marktzugang von Arzneimitteln

Der Zugang von Arzneimitteln zum deutschen Markt erfolgt durch Zulassung der Arzneimittelbehörden bei nachgewiesener Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit. Aufgrund der Besonderheiten seltener Erkrankungen ist die Durchführung klinischer Studien, wie RCTs, mit Hürden verbunden, was zu Ergebnisunsicherheiten bei der Evidenzgenerierung führt. In beschleunigten Zulassungsverfahren können bedingte Zulassungen ausgesprochen werden, mit der Verpflichtung, Daten nach Markteintritt zu erheben und zur Bewertung vorzulegen (vgl. Kapitel 3.2.1).

Nach dem Markteintritt ergeben sich für Orphan Drugs weitere Herausforderungen bei der Verhandlung eines adäquaten Preises, der nach dem Grad des Zusatznutzens festgelegt wird. Mithilfe ergänzender Verfahren wie der anwendungsbegleitenden Datenerhebung können in Einzelfällen weitere Daten im Nachgang zur Zulassung generiert werden, um Nutzenbewertung und Preis gegebenenfalls nachträglich anpassen zu können (vgl. Kapitel 3.2.2).

### 3.2.1 Zulassungsverfahren

Für eine Zulassung in der EU (Market Authorization) müssen Arzneimittelhersteller die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit ihrer Produkte nachweisen. Hierfür schließt sich nach der präklinischen Versuchsphase eine meist dreistufige Phase von klinischen Studien an. Dieser Prozess ist langwierig und dauert mehrere Jahre (vgl. Abbildung 5). Orphan Drugs können nur über das „zentrale Verfahren“ zugelassen werden, für das die Europäische Medizinagentur (EMA) in Amsterdam die verantwortliche Aufsichtsbehörde ist. Das zentrale Zulassungsverfahren erfordert die Beteiligung des Komitees zur Beurteilung von Arzneimitteln für seltene Krankheiten (**COMP**). Nach Bestätigung durch die EMA wird die Zulassung von der EU-Kommission in Brüssel erteilt.

Da es häufig lange dauert, bis nach erfolgversprechenden Resultaten einer klinischen Studie tatsächlich ein Produkt zugelassen wird, hat die EMA im Jahr 2016 ein Programm zur Beschleunigung des Marktzugangs verabschiedet: **Priority Medicines – PRIME**. Bestandteile dieses Programms sind auch die Beschleunigung des Zulassungsverfahrens und die bereits zuvor existierende, bedingte Marktzulassung (conditional approval), nach der Daten zur Nutzen-Risiko-Abwägung nachgereicht werden können.



Abbildung 6 „PRIME“

Quelle: Bala (2016) [97]

Damit kann die EMA die Zulassung beschleunigen und die *time-to-market* verkürzen sowie insbesondere Arzneimittel für Erkrankungen mit einem *unmet need* früher für die Patient:innen verfügbar machen. Eine solche Zulassung erfordert jedoch eine Nachreichung der nach der Zulassung erhobenen Daten zu Wirksamkeit, Qualität und Sicherheit. Eine Ausnahme ist die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen (**approval under exceptional circumstances**), bei der die Zulassungsbehörde davon ausgeht, dass die Daten einer umfassenden klinischen Studie nicht vorgelegt

werden können. Die Nachreichung zu erhebaren Daten, wie Therapiesicherheit, kann aber trotzdem gefordert werden. Eine Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen setzt einen hohen medizinischen Bedarf und die begründete Annahme voraus, dass das Arzneimittel den Betroffenen nützt. Diese Art von Zulassung unterliegt strengen Regelungen und wird jährlich überprüft. [98] In Abbildung 6 sind die unterschiedlichen Zulassungsarten dargestellt, die auch für Orphan Drugs in Betracht kommen.



Abbildung 7 Zulassungsverfahren bei unmet medical need

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Wang et al. (2022) [99]

Zwischen Januar 2016 und Juni 2021 wurden 384 Anträge für das PRIME-Programm gestellt, von denen 95 stattgegeben wurde. Von diesen wiederum waren 53 (56 Prozent) Orphan Drugs. [100] Man kann daher sagen, dass dieses Programm der EU insbesondere Vorteile für die Zulassung von Arzneimitteln für seltene Krankheiten gebracht hat.

Besonders schwierig ist der Evidenznachweis für Arzneimittel, wenn es um Erkrankungen mit einer extrem niedrigen Prävalenz geht, wie beispielsweise  $n = 1$ . **Individualisierte Therapien** für diese Fälle gewinnen immer mehr an Bedeutung, weshalb es geklärt werden muss, wie Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit hier nachgewiesen werden können. Zu diskutieren ist, ob bei individualisierten Therapien an die Stelle der Bewertung des Arzneimittels an sich eine Bewertung des Herstellungsverfahrens der individualisierten Therapie treten sollte.

Mit dem innovativen Zulassungsverfahren (PRIME) hat die EMA dazu beigetragen, Lücken in der Evidenzgenerierung für Arzneimittel zu überbrücken und dadurch einen frühzeitigen

Markteintritt der Orphan Drugs ermöglicht. Bei der weiteren Entwicklung müssen auch Bewertungsverfahren für Therapiekonzepte mit extrem kleinen Fallzahlen (individualisierte Therapien) berücksichtigt werden.

### 3.2.2 Preisbildung und Erstattung

Nach der Zulassung eines Arzneimittels folgt in Deutschland die Nutzenbewertung mit der auf ihr aufbauenden Preisverhandlung.

- Die Herausforderung der Nutzenbewertung liegt darin, dass ein Zusatznutzen nach den strengen Kriterien der evidenzbasierten Medizin gegenüber einer (oder mehreren) vom G-BA ausgewählten „zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)“ gezeigt werden muss.
- Die Herausforderung der Preisverhandlung ist, dass sie mit nur einem Verhandlungspartner erfolgt, nämlich dem GKV-Spitzenverband, der für alle gesetzlichen Krankenkassen und für die private Krankenversicherung verhandelt.

Zu niedrige Preise können vereinzelt Kettenreaktionen über die **internationale Referenzpreisbildung** nach sich ziehen und es erforderlich machen, das Produkt in einem Land vom Markt zu nehmen, um einen länderübergreifenden Preisverfall zu verhindern. Zu hohe Preise hingegen können in einem solidarisch finanzierten Gesundheitssystem gerade in Zeiten knapper Ressourcen zu gesellschaftlichen Spannungen und systemgefährdenden Neiddebatten führen.

Die Bewertung des Zusatznutzens bildet die Basis für die Verhandlung der Erstattungspreise. Der Zusatznutzen als solcher gilt nach § 35a SGB V für Arzneimittel für seltene Erkrankungen als belegt. Der Hersteller muss im vorzulegenden Dossier keine Nachweise über den medizinischen Nutzen an sich und über den medizinischen Nutzen im Verhältnis zur zVT vorlegen. Dies ist ein wichtiges **Privileg der Orphan Drugs**: Im Vergleich zu herkömmlichen Arzneimitteln können die Hersteller darauf vertrauen, dass sie in der Nutzenbewertung einen positiven Beschluss erhalten. Allerdings beschließt der G-BA auch über das Ausmaß des Zusatznutzens, sodass hier unterschiedliche Abstufungen möglich sind. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Orphans kann als „erheblich“, „beträchtlich“, „gering“ oder „nicht quantifizierbar“ eingeordnet werden und so unterschiedlich hohe Preise nach sich ziehen. Die Kategorien „kein Zusatznutzen“ oder „geringerer Nutzen als die zVT“ sind nach der gegenwärtigen Rechtslage für Orphan Drugs nicht möglich.



	Anhaltspunkt	Hinweis	Beleg		Anzahl Studien			
			Non-Orphan	Orphan	1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2		
Erheblich	0	2	0	1		Showed homogenous results	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll	
Beträchtlich	30	43	4	6	Metaanalyse statistisch signifikant		konkludente Effekte	
Gering	50	22	3	23		deutlich	mäßig	nein
Nicht quantifizierbar	24	5	0	58				
Geringerer Nutzen	2	3	0	0				
<b>Gesamt</b>	<b>106</b>	<b>75</b>	<b>7</b>	<b>88</b>				

Qualitative Ergebnis-sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	-
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	-
	gering	-	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	-	-

Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

Abbildung 8 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in Nutzenbewertungen (§ 35a SGB V)

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an IQWiG (2022), Greiner (2019) [101, 102]

Bislang galt für Arzneimittel mit Zusatznutzen, dass ihr Preis unabhängig vom Preis einer (vom G-BA bestimmten) zVT verhandelt werden konnte. Mit dem GKV-Finanzstabilisierungsgesetz sind neue Kriterien für die Preisvereinbarung in Kraft getreten („Leitplanken“):

- Arzneimittel, für die nur ein nicht-quantifizierbarer oder geringer Zusatznutzen festgestellt wurde, dürfen nicht mehr als die zVT kosten, wenn diese ein patentgeschütztes Arzneimittel ist.
- Wurde ein Arzneimittel als zVT festgelegt, für das der Unterlagenschutz oder Patentschutz weggefallen ist, sind die Vertragspartner in der Preisverhandlung weiterhin frei.
- Das Gesetz regelt nicht, wie zu verfahren ist, wenn als zVT kein Arzneimittel, sondern beispielsweise Best Supportive Care (BSC) festgelegt wurde. Auch in diesen Fällen dürfte eine freie Preisverhandlung möglich sein.
- Es kann allerdings sein, dass anders als bislang bei der Nutzenbewertung für Orphan Drugs, zukünftig stets eine zVT festgelegt wird, damit für den Fall eines beschlossenen Zusatznutzens nicht-quantifizierbaren oder geringen Ausmaßes ein Preisanker definiert ist. Die zVT können patentgeschützte oder nicht-patentgeschützte Arzneimittel oder andere Verfahren sein.

Bei Überschreiten einer **Kostenbelastung von 30 Millionen Euro** für die GKV ist der Hersteller des Orphan Drugs verpflichtet, ein vollständiges Dossier mit einem Nutzenvergleich zur zVT vorzulegen. In diesen Fällen kommt das Privileg, keine (Zusatz-)Nutznachweise aufführen zu müssen, nicht mehr zum Tragen. Es besteht also die Möglichkeit, dass dann für ein Orphan Drug der Zusatznutzen als nicht belegt eingestuft wird. Gilt der Zusatznutzen aber als nicht belegt, muss ein Preis vereinbart werden, der

- (i) die Kosten einer patentgeschützten zVT um mindestens 10 Prozent unterschreitet oder

- (ii) nicht zu höheren Jahrestherapiekosten als die nicht-patentgeschützte zVT führt.

Demnach orientiert sich in diesen Fällen der zu verhandelnde Erstattungspreis auch für das Orphan Drug an einer zVT oder an vergleichbaren Arzneimitteln. Bei Orphan Drugs steht allerdings nur in Ausnahmefällen eine Vergleichstherapie zur Verfügung, sodass oft **BSC** (vgl. Kapitel 2.3.2) herangezogen wird. Ergibt also die Nutzenbewertung nach Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Grenze, dass der Zusatznutzen gegenüber BSC nicht quantifizierbar oder nur geringfügig ist, darf das Orphan Drug auch nicht mehr als BSC kosten.

Es ist jedoch umstritten, inwieweit BSC gleichzeitig zVT und **Preisanker** sein kann. In der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wird die zVT konkretisiert:

- Sie „ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben“ (§ 6 Abs. 1 AM-NutzenV).
- Ferner muss sie „eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse **zweckmäßige Therapie** im Anwendungsgebiet sein (§ 12 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen“ (§ 6 Abs. 2 AM-NutzenV).

Der Begriff der Zweckmäßigkeit entspringt dem Wirtschaftlichkeitsgebot des § 12 SGB V, auf das die Nutzenverordnung ausdrücklich Bezug nimmt. Ihn hat das Bundessozialgericht in jahrelanger Rechtsprechung dahingehend definiert, dass er die Übereinstimmung zwischen der bei Patient:innen festgestellten nosologischen Entität (definierte, abgrenzbare Erkrankung) mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet des Arzneimittels beschreibt. Es entsprechen nur solche Leistungen dem Grundsatz der Zweckmäßigkeit, die auf eine objektive und hinreichend wirksame Behandlung einer Krankheit gerichtet sind.<sup>6</sup> Zweckmäßigkeit ist Effektivität, das heißt die ex ante betrachtete objektive medizinische Eignung der Leistung zur Erreichung des therapeutischen Ziels im konkreten Behandlungsfall. [103] **Daher muss das therapeutische Ziel der zum Vergleich bestimmten zVT die Behandlung der Erkrankung sein. Das aber kann BSC nicht erfüllen, weil sie lediglich die Linderung der Symptome und die Verbesserung oder den Erhalt der Lebensqualität als Ziel hat.** Bei unterschiedlichen Zielsetzungen kann eine vergleichbare Zweckmäßigkeit somit nicht gegeben sein, weshalb **BSC kein geeigneter Preisanker** ist.

Gemäß § 130b Abs. 9 SGB V sind (auch für Orphans) als weitere **Preiskriterien** neben dem Beschluss nach § 35a die Vorgaben nach Absatz 1 heranzuziehen. Diese betreffen zugelassene Anwendungsgebiete, den medizinischen Nutzen, die Anzahl der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, die Kosten der Therapie für die GKV, die

---

<sup>6</sup> Bundessozialgericht (BSG), Urteil vom 22.07.1981 – 3 RK 50/79; BSG, Urteil vom 21.11.1991 – 3 RK 8/90.

Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung zur Vereinbarung eines Erstattungsbetrags, ebenso die Jahrestherapiekosten vergleichbarer Arzneimittel sowie die tatsächlichen Abgabepreise in anderen europäischen Ländern, gewichtet nach den jeweiligen Umsätzen und Kaufkraftparitäten. Die Entwicklung **neuer Determinanten zur Preisbildung** stellt ein alternativer Ansatz zur Preisbildung dar. Parameter wie das epidemiologische Marktpotenzial, das Indikationsgebiet, die Wettbewerbssituation, der Nutzen, aber auch die Schwere und Dauer der Erkrankung könnten bei der Preisbildung zu berücksichtigen sein. Des Weiteren kann eine konsensfähige Gewinnmarge eine adäquate Preisbildung fördern. Auch könnte berücksichtigt werden, ob kostengünstige Einkäufe bestehender Patente einer Neuvermarktung zugrunde liegen, oder ob Arzneimittel kostenintensiv entwickelt und erforscht werden, ohne dabei unwirtschaftliche Anreize einer kostenintensiven Forschung zu setzen (vgl. Kapitel 3.1.1).

Es ist allerdings zu erwarten, dass auch in den Zusatznutzen-Kategorien „ohne“, „nicht-quantifizierbar“ und „geringfügig“ der Ruf nach dem Preisanker BSC laut wird und erst im Rahmen langwieriger Gerichtsverfahren zu klären ist, welche andere Systematik hier zur Preisbildung nach den gesetzlichen Vorgaben herangezogen werden darf.

Demnach ist zu erwarten, dass die Neuregelungen zur Preisverhandlung erhebliche Differenzen zwischen den Preisvorstellungen der Hersteller und den vom Gesetz zur Verfügung gestellten Spielräumen für die Bildung des Erstattungsbetrages mit sich bringen werden. Ob dies vermehrt zu **Marktaustritten** (Opt-out) führen wird, muss sich noch zeigen.

Gesetzgeber und Gemeinsamer Bundesausschuss, Arzneimittelhersteller und GKV-Spitzenverband sollten gemeinsam innovative Vertragsstrukturen und Determinanten zur Preisbildung von Orphan Drugs suchen, um die Marktpräsenz der Arzneimittel für seltene Krankheiten für Patient:innen in Deutschland sicherzustellen.

Mit Blick auf die nach der Zulassung durchzuführende Nutzenbewertung kann der G-BA bei einer bedingten Zulassung das pharmazeutische Unternehmen dazu auffordern, Daten während der Behandlung mit dem Arzneimittel in der Praxis zu sammeln und nachzureichen. Dieser Vorgang wird **anwendungsbegleitende Datenerhebung** genannt. [104] Eine Randomisierung sowie die Behandlung unter kontrollierten Rahmenbedingungen bleiben hier aus und das Evidenzniveau dieser Studien ist niedriger als bei RCTs. [105] Daher stellt sich die Frage, inwieweit eine anwendungsbegleitende Datenerhebung vom System tatsächlich für den Nachweis eines Zusatznutzens akzeptiert und bei nachgehenden Preisverhandlungen berücksichtigt werden kann.

Für eine Absicherung der Forscher:innen und einer nachträglichen Anerkennung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird eine transparente Regelung über die Gültigkeit genannter Datenerhebung für nachgehende Preisverhandlungen gefordert.

Ist ein Arzneimittel zugelassen und ein Erstattungsbetrag vereinbart, kann sich Zurückhaltung bei der **Verordnung durch Ärzt:innen** als Hürde erweisen. Unsicherheiten in Erstattungsfragen bei unklaren Indikationen und die Sorge um wirtschaftliche Konsequenzen halten Ärzt:innen teilweise davon ab, die für die Patient:innen notwendigen Arzneimittel zu verschreiben. Die Erstattung der Arzneimittel durch die GKV ist an Ein- und Ausschlusskriterien für eine Therapieeignung geknüpft, insbesondere die Zweckmäßigkeit einer Therapie. Nur wenn die sozialrechtlichen Voraussetzungen erfüllt sind, besteht die Kostenerstattungspflicht der GKV (die Ausnahmeregelungen bei Off-Label Use sollen hier außer Betracht bleiben). Bestehen **Unsicherheiten hinsichtlich der Zweckmäßigkeit**, also der Übereinstimmung zwischen zugelassener Indikation und vorliegender Diagnose, kann es aufgrund des wirtschaftlichen Risikos der Ärzt:innen wegen möglicher Regressverfahren zu einem zurückhaltenden Ordnungsverhalten gegenüber hochpreisigen Arzneimitteln kommen. Marktanalysen haben eine Diskrepanz zwischen dem Bedarfs- und Ordnungsverhalten bei ausgewählten hochpreisigen Arzneimitteln gezeigt. Sobald Generika nach Ablauf des Patentschutzes oder der Marktexklusivität auf den Markt kamen, stieg die Anzahl an Ordnungen desselben Wirkstoffs. [106] Bei Unsicherheiten versuchen Ärzt:innen oft, eine **Abstimmung mit den Krankenkassen** bezüglich der Erstattungsfähigkeit der Verordnung zu erreichen. Das Bundessozialgericht hat für den Off-label Use entschieden, dass Vertragsärzt:innen den Patient:innen ein Privat Rezept ausstellen und es diesen überlassen können, sich bei der Krankenkasse um die Erstattung der Kosten zu bemühen. Dies entspricht der Regelung in § 29 Abs. 8 Bundesmantelvertrag-Ärzte (BMV-Ä) und § 15 Abs. 7 Ersatzkassen-Vertrag (EKV-Ä) für die Verordnung von Arzneimitteln, die von der Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen sind. Alternativ können die Ärzt:innen die Erstattungsfähigkeit bei der Krankenkasse erfragen und im Ablehnungsfall den Patient:innen ein Privat Rezept ausstellen. Die Voraussetzungen für eine Abstimmung mit den Krankenkassen gelten auch dann, wenn andere Unsicherheiten bezüglich der Indikation bestehen. Diese Absicherung auf Seiten der Ärzt:innen bringt einen hohen administrativen Aufwand mit sich, der sich durch transparentere Regelungen über die Indikation vermeiden ließe.<sup>7</sup> Eine zusätzliche Herausforderung bildet die häufige Weiterleitung solcher Anfragen an den Medizinischen Dienst. Die Gefahr besteht, dass die fehlende Nutzenevidenz bei Off-label Use als fehlender Nutzen gewertet wird. Um diese Problematik zu adressieren, wäre eine Bewertung durch ein Expert:innen-Panel mit Erfahrung im Bereich seltener Erkrankungen wünschenswert.

Als Lösungsansatz für Zweifelsfälle kommt eine Empfehlung durch ein **Rare Disease Expert:innen-Panel** als ergänzende Absicherung der Therapieentscheidung in Betracht. Alternativ ist denkbar, dass die **Verordnungsempfehlungen** aus einem Zentrum für seltene Erkrankungen regresssicher durch niedergelassene Ärzt:innen weitergeführt werden dürfen. Die behandelnden Ärzt:innen erhielten so mehr Sicherheit in ihrem Ordnungsverhalten. Darüber hinaus trüge die Etablierung einer Checkliste für die Verordnung von Orphan Drugs und

---

<sup>7</sup> BSG, Beschluss vom 31. 5. 2006 - B 6 KA 53/05 B.

einer bei Erfüllung der Vorgaben der Checkliste ausbleibenden Wirtschaftlichkeitsprüfung dazu bei, die Verordnungssicherheit der Ärzt:innen zu stärken und einer Fehlsteuerung entgegenzuwirken.

### 3.3 Versorgungsstrukturen und -prozesse

Um eine qualitativ hochwertige Versorgung für Betroffene mit seltenen Erkrankungen anbieten zu können, bedarf es flächendeckender Versorgungsstrukturen. Diese umfassen neben einer Vernetzung von Primärversorger:innen, Fachärzt:innen und den Zentren insbesondere die Stärkung und Befähigung von **Fachkräften** sowie die Etablierung von Anlaufstellen und Ansprechpersonen für Patient:innen. Des Weiteren müssen Strukturen geschaffen werden, die den Patient:innen eine wohnortnahe (Grund-)Versorgung bereitstellen. Die digitale Transformation und die Möglichkeiten telemedizinischer Anwendungen können und müssen stärker hierfür genutzt werden. Des Weiteren bedarf es eines flächendeckenden **Zugangs zur** (genetischen) **Diagnostik**, um Diagnosen zu stellen, geeignete **Therapien** möglichst frühzeitig einleiten zu können und die Anzahl an Patient:innen ohne Diagnose zu reduzieren. Für die Verfahren zu Diagnostik und Therapie können Standardisierungen die Qualität der Versorgung verbessern. Eine solche **Standardisierung**, die Entwicklung weiterer Leitlinien und **Zertifizierungsanforderungen** können gleichzeitig die Leistungserbringer entlasten und die Therapiewahl erleichtern. In der **sektorenübergreifenden Versorgung** bestehen weitere Potenziale zur Verbesserung der Situation der Patient:innen mit seltenen Erkrankungen. Eine besondere Rolle spielen schließlich all die **Patient:innen, die noch ohne Diagnose** im System „unterwegs“ sind. Ihre Situation und die Auswirkungen ihrer Odysseen sind kaum bekannt und erforscht.

#### 3.3.1 Fachkräfte

Für Betroffene mit einer seltenen Erkrankung liegt eine der größten Herausforderungen darin, geeignete Spezialist:innen für die Erkrankung zu finden. Dies ist zum einen schwierig, weil der Bekanntheitsgrad und das Wissen um einzelne seltene Erkrankungen lückenhaft sind. Zum anderen gibt es nur eine begrenzte Anzahl an Fachkräften und Ansprechpersonen. Flächendeckende Expertise und Erfahrung können für die Seltenen nicht gewährleistet werden. Hinzu kommen eine schwere Erreichbarkeit der Expert:innen und entsprechende Wartezeiten. [107, 108]

Ein Ansatzpunkt, um die Expertise rund um seltene Erkrankungen zu erweitern, liegt in der **medizinischen Ausbildung**. Es gilt, das Interesse an seltenen Erkrankungen zu stärken und die Kenntnis sowie den Umgang mit diesen Erkrankungen zu schulen. Im Medizinstudium soll jede Fachrichtung vorgestellt werden, für die „eine umfassende Gesundheitsversorgung der Bevölkerung notwendig ist“. [109] Daher liegt der Fokus insbesondere auf Erkrankungen, die häufig vorkommen und den Studierenden in ihrem künftigen Berufsleben mit hoher Wahrscheinlichkeit begegnen, womit der Lehrplan bereits gefüllt ist. Die seltenen Erkrankungen rücken in den Hintergrund und nur der Umgang mit ausgewählten seltenen Erkrankungen wird im Rahmen des Medizinstudiums geschult. Für Generationen von Mediziner:innen ist der Lehrsatz „Seltenes ist selten und häufiges ist häufig!“ die

Erinnerung daran, dass sie bei der Diagnostik bitte tunlichst an häufige Erkrankungen denken sollten, die ihnen am wahrscheinlichsten begegnen werden und ihre Zeit und Energie nicht damit vergeuden sollen, über seltene Erkrankungen nachzudenken, die sie in ihrem medizinischen Leben voraussichtlich nie sehen werden. Dies trifft aber nur für die einzelne Erkrankung zu: Dass aber ein:e Patient:in mit einer der vielen seltenen Erkrankungen eines Tages direkt vor der Ärztin bzw. dem Arzt stehen wird und ihre/seine Diagnose eine Herausforderung ist, das wird nicht erst „eines Tages“, sondern voraussichtlich schon in den ersten Wochen ihrer/seiner medizinischen Tätigkeit der Fall sein. In einem Wartezimmer mit 25 Patient:innen wartet statistisch gesehen mindestens ein:e Patient:in mit einer seltenen Erkrankung. Deswegen lautet der Titel dieses Whitebooks: „Seltenes ist nicht selten!“

Durch die **Anpassung des Curriculums** und eine Orientierung an dem Nationalen Kompetenzbasierten Lernzielkatalog Medizin (NKLM) können die *Rare Disease Literacy* gestärkt und differentialdiagnostische Fähigkeiten bzw. Suchstrategien weiter gefördert werden, um Patient:innen mit seltenen Erkrankungen frühzeitig zu erkennen und mögliche Verdachtsdiagnosen durch geeignete Spezialist:innen abklären zu lassen. In diesem Kontext sollten die Versorgungslandschaft und die spezialisierten Zentren erläutert und den Studierenden die Bedeutung von Informationsstrukturen sowie Anwendungsmöglichkeiten von Daten und Künstlicher Intelligenz (KI) nähergebracht werden. Im Fokus steht nicht die Aufnahme jeder einzelnen seltenen Erkrankung in den Lehrplan, sondern vielmehr die allgemeine Herangehensweise an Patient:innen mit seltenen Erkrankungen und die Sensibilisierung für seltene Erkrankungen. [110] Die Ansätze können auf weiteres medizinisches Personal übertragen werden, wie beispielsweise Hebammen, die bei Kenntnis charakteristischer Merkmale für eine potenzielle seltene Erkrankung geeignete Diagnostik anfordern könnten. Zudem ist wichtig, Studierenden Diagnosestrategien zu vermitteln, die digitale Diagnosesysteme und moderne Technologien einbeziehen. Dies würde nicht nur die Diagnostik seltener, sondern auch häufiger Erkrankungen verbessern. Die Wissensvermittlung sollte dabei auf interaktive und motivierende Weise erfolgen. Es existieren bereits erfolgreiche, mit Lehrpreisen prämierte Konzepte dafür. [111]

Um vor allem die Diagnosestellung von Patient:innen mit seltenen Erkrankungen zu verbessern, gilt es den Bekanntheitsgrad und das Wissen um seltene Erkrankungen auf Seiten der medizinischen Fachkräfte zu erhöhen. Dies macht Anpassungen in der medizinischen Ausbildung erforderlich. Eine Orientierung der Curricula an dem Nationalen Kompetenzbasierten Lernzielkatalog Medizin (NKLM) kann zur Stärkung der *Rare Disease Literacy* und zur Förderung von differentialdiagnostischen Fähigkeiten in der Ärzteschaft führen.

Es könnten mehr **Ansprechpersonen für Patient:innen** bereitgestellt werden, die sowohl eine Lotsenfunktion einnehmen und geeignete Anlaufstellen aufzeigen, als auch die Betroffenen sowie Angehörigen bei der Behandlung und bei bürokratischen Angelegenheiten unterstützen. Letzteres kann beispielsweise durch die Etablierung von Case Manager:innen für Patient:innen mit seltenen Erkrankungen erreicht werden. Der Erstkontakt findet meist bei den Hausärzt:innen statt, weshalb sie als Lots:innen fungieren und Patient:innen mit unklarer Diagnose und dem Verdacht auf eine seltene

Erkrankung oder aber mit einer gesicherten Diagnose einer solchen Erkrankung an die geeigneten Fachärzt:innen sowie Zentren überweisen könnten. Doch fehlt es oft an Fachexpertise und Sensibilisierung für seltene Erkrankungen, damit die Ärzt:innen bei Erstkontakt einen entsprechenden Verdacht haben und eine adäquate Diagnostik und Behandlung der Betroffenen einleiten können. Zudem ist wenig Wissen bezüglich der vorhandenen Versorgungsstrukturen für Betroffene mit seltenen Erkrankungen vorhanden. Eine im Jahr 2021 veröffentlichte Umfrage hat die Kooperation zwischen Hausärzt:innen und Zentren für seltene Erkrankungen untersucht, und es zeigte sich, dass **erhebliche Informationsdefizite** im Bereich der hausärztlichen Versorgung bestehen. [112] Insgesamt nahmen 248 Ärzt:innen an der Umfrage teil und 15 Hausärzt:innen wurden interviewt. Es wurde festgestellt, dass viele Ärzt:innen weder über das Vorhandensein von Zentren für seltene Krankheiten Bescheid wissen (nur 45,6 Prozent bestätigten, dass sie mindestens ein Zentrum kennen), noch wie sie Zugang zu Zentren für seltene Krankheiten erhalten (nur 50,4 Prozent derjenigen, die ein Zentrum kennen, bestätigten ihr Wissen über den Zugang) oder worauf das Zentrum spezialisiert ist. Sofern eine Zusammenarbeit bestand, war die Bewertung überwiegend positiv. Festzuhalten ist, dass die durch Informationsdefizite mangelnde Kooperation zwischen Hausärzt:innen und den Zentren den Zugang zu einer adäquaten Diagnostik mit anschließender Therapie einschränkt. Trotz der bestehenden Wartezeiten für Neupatient:innen in den Zentren kann daraus folgen, dass Patient:innen früher in den spezialisierten Zentren eintreffen könnten, wenn diese Kooperation verbessert würde, um eine erweiterte Diagnose zu erhalten und unnötige Zeit zu vermeiden, bis eine adäquate Therapie eingeleitet werden kann.

Die Etablierung geschulter Patienten-Lots:innen zum Aufzeigen geeigneter Anlaufstellen sowie von Case Manager:innen, welche die Betroffenen bei der Behandlung sowie bürokratischen Angelegenheiten unterstützen, führt zu enormen Entlastungen der Betroffenen und kann den Behandlungsablauf optimieren.

Aufwand und Komplexität der Leistungen, die das **medizinische Fachpersonal** bei seltenen Erkrankungen erbringen muss, wird in den Abrechnungspositionen unzureichend abgebildet. Weder der hohe Aufklärungsaufwand für Patient:innen noch die hohen Vorhaltekosten entsprechender Ressourcen (Zeit, spezialisiertes Personal, Ausstattung) für seltene Krankheiten werden berücksichtigt. Eine **unzureichende Vergütung** wirkt sich auf die Patientenversorgung aus und senkt die Bereitschaft der leistungserbringenden Einrichtungen, für Patient:innen mit seltenen Erkrankungen tätig zu sein und spezialisierte Versorgungsstrukturen zu schaffen und erhalten.

Litzkendorf et al. konnten im Rahmen einer Studie durch zwei Fokusgruppendifkussionen die Wahrnehmung der finanziellen Situation und der bisherigen Vergütungsstrukturen abbilden. [113] Vertreter:innen der B-Zentren kritisieren eine **mangelnde Kostendeckung** bei der ambulanten Versorgung seltener Erkrankungen. Der Ressourcenverbrauch sei durch die Erlöse nicht gedeckt. Insbesondere wird die Höhe der Pauschale für **Hochschulambulanzen** bemängelt. Sie sei häufig

anhand aller HSA-Patient:innen und deren Krankheitsbilder verhandelt, sodass die Besonderheiten der seltenen Erkrankungen und der damit einhergehende Aufwand bzw. die Ressourcen unzureichend abgebildet werden. Zudem wurde angebracht, dass die Pauschale meist dort „verbleibe“, wo der Erstkontakt stattfand und die Patient:innen initial vorstellig wurden. Kosten von Leistungen aus anderen Klinikbereichen, wie zum Beispiel des Labors, könnten häufig nicht über die HSA-Pauschale abgerechnet werden. Lösungswege wären EBM-Komplexziffern für seltene Krankheiten und Pay-for-Performance-Ansätze. Die Herausnahme der seltenen Erkrankungen aus den Fallpauschalen und eine leistungsorientierte Vergütung stehen ebenso zur Diskussion. Auch könnten die Zentren und HSA in die Krankenhausplanung aufgenommen werden, um ebenso wie andere Kliniken von Zuschlagsregelungen zu profitieren. Es gibt bereits entsprechende Zentrenzuschläge nach den Kriterien des G-BA, die bis dato nur den A-Zentren zustehen und noch nicht flächendeckend mit den Krankenkassen verhandelt sind. [114] In diesem Zusammenhang könnte die Etablierung von Zentren für Universitätskliniken verpflichtend werden. Definierte Vergütungsstrukturen können dann auch an personelle und technische Mindeststrukturanforderungen gebunden werden, sodass eine zeitnahe Diagnostik und Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen gewährleistet ist. Dies würde einhergehen mit der Position des Wissenschaftsrats, der im Jahr 2016 ausdrücklich hervorgehoben hat, dass die Versorgung und Forschung von seltenen Erkrankungen zu den zentralen Aufgaben der Universitätsmedizin zählen. [115]

Zusätzliche Vergütungsmodelle für die HSA und Zentren für seltene Erkrankungen sind geboten, um deren Aufwand und Komplexität von Diagnostik und Therapie für Patient:innen mit seltenen Erkrankungen in diesen spezialisierten Einrichtungen besser Rechnung zu tragen. Nach Etablierung einer auskömmlichen Finanzierung sollte die Vorhaltung personell und technisch hinreichend ausgestatteter Zentren für unerkannte und seltene Erkrankungen an allen Universitätskliniken verbindlich vorgeschrieben werden.

### 3.3.2 Zugang zu Diagnostik und Therapie

Der Zugang zu geeigneten Therapeutika ist besser geworden, aber immer noch begrenzt. Zur Stärkung der Forschung und Entwicklung wurden bereits die rechtlichen Rahmenbedingungen angepasst und Anreize zur Entwicklung von Orphan Drugs gesetzt (vgl. Kapitel 2.3). Es bedarf ferner einer ausreichenden Finanzierung der Forschung, um die Entwicklung geeigneter diagnostischer Möglichkeiten sowie Therapien voranzutreiben (vgl. Kapitel 3.1.1). Informationsdefizite vor allem bei Hausärzt:innen müssen beseitigt und eine Überweisung in geeignete Zentren beschleunigt werden, um den Zugang zu einer adäquaten Diagnostik und Therapie zu verbessern. In diesem Kontext wird ein niederschwelliger Zugang zu Zentren mit entsprechender Ausstattung gefordert, um die Versorgung zeitnah erbringen zu können (vgl. Kapitel 3.3.1). Aber auch die **begrenzte Anzahl an Fachpersonal und fehlende Expertise** rund um seltene Erkrankungen schränken den Zugang ein. Eine mangelnde Sensibilisierung der Allgemeinbevölkerung zu seltenen Erkrankungen beschränkt zudem den Informationszugang zu Diagnosemöglichkeiten und Therapien. Selbsthilfegruppen und



Patientenorganisationen sind geeignete Anlaufstellen für Betroffene, um das Wissen über ihre Erkrankung zu vergrößern.

Der Zugang zu Diagnostik und Therapie wird auch durch eine fehlende **wohntnahe Versorgung** von Betroffenen eingeschränkt. Die Diagnostik und Behandlung seltener Erkrankungen finden überwiegend in spezialisierten Zentren statt. Dort können interdisziplinäre Versorgungsstrukturen und entsprechende Ressourcen vorgehalten werden. Doch befinden sich diese Zentren in städtischen Regionen, weshalb für Betroffene in ländlichen Gebieten lange Anfahrtswege entstehen, um an den geeigneten *Point of Care* zu gelangen. Telemedizinische Lösungen, als Teil der Regelversorgung und somit erstattungsfähig, können hier Abhilfe schaffen.

Zur Überbrückung der Distanzen können telemedizinische Angebote, wie eine telemedizinische Sprechstunde, und Routineuntersuchungen bei (geschulten) Hausärzt:innen dazu beitragen, die Betroffenen zu entlasten und eine engmaschige Betreuung zu unterstützen.

Eine Versorgungsstruktur für eine wohnortnahe Versorgung ist die **Heimtherapie** (Behandlung der Patient:innen vor Ort), die in einem über den Innovationsfonds des G-BA finanzierten Pilotprojekt erprobt werden soll. Es werden hochqualifizierte Pflegekräfte benötigt, die Behandlungen wie eine Infusionsgabe durchführen, den Therapie- und Pflegeprozess unter Berücksichtigung der Angehörigen vor Ort koordinieren und Kontakte zu den Haus- und Fachärzt:innen herstellen. [116]

Um qualifiziertes Pflegepersonal für die Heimtherapie zu gewinnen, bedarf es einer Aufwertung des Pflegeberufs und entsprechender Zusatzqualifikationen, aber auch ausreichender Mittel der Finanzierung. Das Pflegepersonal könnte den entsprechenden B-Zentren zugeordnet und von dort aus supervisiert werden.

Die Versorgung von Patient:innen mit seltenen Erkrankungen in der **hausärztlichen Versorgung** ist aufgrund verschiedener Umstände lückenhaft. Ursachen hierfür sind die mangelnde Sensibilisierung für seltene Erkrankungen und das ihnen zur Verfügung stehende limitierte Zeitkontingent von etwa sieben Minuten pro Patient:in. Das limitierte Zeitkontingent stellt ein besonderes Hindernis für eine spezialisierte Diagnostik dar und birgt ebenso die Gefahr, dass Diagnosen, wenn sie denn gestellt wurden, unzureichend erläutert werden. Erschwerend kommt hinzu, dass Quartals-Pauschalen für eine:n chronische:n Patient:in von etwa 50 Euro eine umfängliche Diagnostik, die dem komplexen Krankheitsbild gerecht wird, nicht abbilden können. Die knappe Fallvergütung sowie die begrenzte Zeit stehen damit einer adäquaten Behandlung der Patient:innen mit seltenen Erkrankungen, die teilweise stunden- bis tagelange Beschäftigung mit einem einzigen Fall bedeutet und im normalen Praxisbetrieb nicht abbildbar ist, entgegen. [117] Dafür werden spezielle Versorgungsstrukturen benötigt.

Eine weitere Hürde in der Versorgung seltener Erkrankungen liegt im erschwerten **Zugang zu einer genetischen Untersuchung**. Da die Mehrheit der seltenen Erkrankungen auf Gendefekte zurückzuführen ist, ist eine genetische Diagnostik meist unerlässlich. Liegt eine Verdachtsdiagnose vor oder kommt nur eine geringe Anzahl an Differenzialdiagnosen in Betracht, kann eine gezielte genetische Diagnostik einzelner Gene durchgeführt werden. Die Kosten werden von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Liegt jedoch kein konkreter Verdacht vor oder kommt eine große Anzahl verschiedener Gene als Ursache infrage, müssen umfassende Sequenziermethoden wie die Exom- oder Whole-Genom-Sequenzierung herangezogen werden. Diese Kosten werden jedoch nicht immer von den Krankenkassen übernommen, da die Methoden noch nicht als Regelleistung der gesetzlichen Krankenkassen gelten. [118] Es bedarf daher im Einzelfall einer Indikationsstellung und der Übernahme der wirtschaftlichen Verantwortung für die veranlasste Leistung. Das Gesundheitsversorgungsweiterentwicklungsgesetz (GVWG) [119] vom 11. Juli 2021 sieht ein „Modellvorhaben zur umfassenden Diagnostik und Therapiefindung mittels Genomsequenzierung bei seltenen und bei onkologischen Erkrankungen“ nach § 64e SGB V vor. Gegenstand ist eine umfangreiche Genomsequenzierung im Rahmen eines strukturierten Behandlungsablaufs und die Etablierung einer Dateninfrastruktur, in der die gewonnenen klinischen und genomischen Daten zusammengeführt werden. Geeignete Leistungserbringer sind alle Hochschulkliniken, Kliniken und vertragsärztlichen Labore, die die Kriterien der Zentrumszuschläge erfüllen. [120] Es wurde von einem Teil der Experten kritisiert, dass nicht-universitäre Fachärzt:innen für Humangenetik und Labore vom Modellvorhaben der Genomsequenzierung ausgegrenzt werden, obwohl schon seit Jahren umfangreiche Genanalysen längst Standard in der nicht-universitären genetischen Diagnostik sind – national und international. Genauso sind Exome seit Jahren die Basis personalisierter Medizin genetischer Erkrankungen. Die Nichtnutzung bestehender Strukturen in der Patientenversorgung im Rahmen des Modellvorhabens ist ein dramatischer Rückschritt für den Zugang zu genetischer Diagnostik sowie für die Verfügbarkeit von Daten bei seltenen Erkrankungen. Es ist anzunehmen, dass aufgrund des Bedarfes massive Parallelstrukturen weiter aufgebaut werden, mit dem Risiko, dass diese nicht kommunizieren und somit keine Daten austauschen.

Dazu werden bei Techniken der Whole-Genom-Sequenzierung zahlreiche Varianten unklarer Signifikanz entdeckt, deren klinische Bedeutung zum Zeitpunkt der Analytik noch unklar ist. Dies kann sich aber nach wenigen Monaten ändern - wird aber im derzeitigen Verfahren den Patient:innen nicht mitgeteilt. Das Arbeiten mit Varianten unklarer Signifikanz gehört dabei schon heute zum humangenetischen Alltag, Reanalysen werden bereits jetzt standardisiert und regelmäßig durch die Labore durchgeführt. Sollten sich neue Erkenntnisse ergeben, müssen Patient:innen hierüber informiert werden. Der bioinformatische Aufwand solch einer kontinuierlichen Datenpflege ist zwar nicht gering, sollte aber bei solch elementaren Diagnosetools zur Routine werden. [121]

Interdisziplinäre Boards, die virtuell und patientenorientiert arbeiten, sind ein etabliertes Mittel, um Diagnostik- und Behandlungsabläufe zu besprechen, zu koordinieren und um weiterführende Entscheidungen zu treffen. Derzeit wird die Finanzierung dieser Boards allerdings differenziert

gehandhabt. Während universitäre Einrichtungen in der Regel eine Erstattung erhalten, ist dies bei nicht-universitären Einrichtungen oft nicht der Fall.

Grundsätzlich hat die humangenetische Beratung die Aufgabe, Patient:innen und Familien hinsichtlich ihres genetischen Risikos aufzuklären, Diagnostik zu veranlassen, den Patient:innen und Familien die Bedeutung der Ergebnisse zu erklären und ihnen bei der Umsetzung von medizinischen Maßnahmen zu helfen. Mit dem derzeit zur Verfügung stehenden Versorgungsschlüssel in der Bedarfsplanung ist eine verantwortliche Versorgung schon jetzt nicht mehr zu gewährleisten. Humangenetische Fragestellungen gibt es mittlerweile in fast allen klinischen Fächern, dazu kommen die vielen Fragestellungen mit Therapierelevanz. Eine Zugangsbegrenzung zu wenigen universitären Zentren ist daher nicht geboten. Eine Änderung der Bedarfsplanung für die Humangenetik ist zwingend notwendig. Eine Öffnung für das beispielsweise in den USA und Großbritannien bekannte Modell der „Genetic Counselors“, die speziell ausgebildet sind, um Individuen und Familien zu beraten, die ein Risiko für genetisch bedingte Erkrankungen haben könnten, sollte in diesem Kontext diskutiert werden (siehe auch die Erläuterungen zu Patienten-Lots:innen in Kap. 3.3.1)

Den Zugang zu einer umfassenden Diagnostik und entsprechender Patientenaufklärung könnten mobile Diagnostik, Diagnostikpunkte in Pflegeheimen sowie telemedizinische Gendiagnostik, bei der Humangenetiker:innen in Zusammenarbeit mit Ärzt:innen vor Ort eine telemedizinische Beratung anbieten, erweitern.

Eine bedeutende Rolle für eine qualitativ hochwertige und schnelle Diagnostik können außerdem spezialisierte Labore zur Hochdurchsatz-Sequenzierung einnehmen. Sowohl der klinischen als auch der forschenden *Community* könnten die in solchen Laboren generierten Daten zur Verfügung gestellt werden, indem sie an relevante Datenbanken übermittelt werden.

In interdisziplinären Boards, die virtuell und patientenorientiert arbeiten, könnten die Diagnostik- und Behandlungsabläufe koordiniert und Entscheidungen unter anderem über die Erforderlichkeit umfassender Sequenziermethoden getroffen werden, deren Kosten die gesetzlichen Krankenkassen übernehmen sollten. Eine mobile Diagnostik, Diagnostikpunkte in Pflegeheimen sowie telemedizinische Gendiagnostik, in der Humangenetiker:innen eine telemedizinische Beratung im Verbund mit Vor-Ort-Ärzt:innen anbieten, können den Zugang zu einer umfänglichen Diagnostik mit entsprechender Aufklärung erhöhen. Spezialisierte Labore zur Hochdurchsatz-Sequenzierung können ebenfalls eine wertvolle Rolle für eine qualitativ hochwertige und schnelle Diagnostik spielen. Durch die Meldung in den entsprechenden Datenbanken können die dort generierten Daten der *Scientific Community* zur Verfügung gestellt werden.

Für Patient:innen, die sich für einen Ort der medizinischen Behandlung entscheiden müssen, spielt die Transparenz der angebotenen Leistungen und der Versorgung eine wesentliche Rolle und beeinflusst die Wahl der Institution. Allerdings haben bislang Regelungen für die Zentren gefehlt, um die

angebotene Versorgung anhand **Qualitätskriterien und -standards** nachzuweisen. Seit dem 1. November 2021 ist eine Zertifizierung als NAMSE – Typ A Zentrum möglich. Die Zertifizierung erfolgt nach den fachlichen Vorgaben des NAMSE und des G-BA. [122]

Um die Qualität der Zentren flächendeckend zu gewährleisten und diesbezüglich für mehr Transparenz zu sorgen, bedarf es verpflichtender Regelungen zur Zertifizierung beispielsweise nach NAMSE und G-BA. Um die Bereitschaft für den zusätzlichen Aufwand einer Zertifizierung zu fördern, sollten Honorierungsverfahren für zertifizierte Zentren etabliert werden.

### **3.3.3 Diagnostik- und Behandlungsabläufe**

Diagnosestellung und Therapie seltener Erkrankungen werden durch den Mangel an ausreichend ausgebildetem Fachpersonal, durch fehlende medizinische Expertise sowie durch unzureichende Information und Nutzung von IT-Systemen erschwert. Verspätete Diagnosen, Fehldiagnosen, lange Wartezeiten und falsche Behandlungen sind die Folge. Außerdem werden durch Fehldiagnosen und falsche Therapieansätze unnötige Kosten und menschliches Leid verursacht (vgl. Kapitel 3.3.2).

Die **Standardisierung diagnostischer Verfahren und Therapiemöglichkeiten** könnte eine Möglichkeit sein, die Behandlung zu optimieren, die Behandelnden zu unterstützen und die Ressourcen effizienter einzusetzen. Doch aufgrund der geringen Fallzahlen existieren nur für einige seltene Erkrankungen evidenzbasierte Leitlinien. Insbesondere für die „ultra“-seltenen Erkrankungen ist die Schaffung evidenzbasierter Leitlinien kaum möglich, weshalb für die Behandlung dieser Erkrankungen indikationsunabhängige Standards herangezogen werden müssen. So wurde im Rahmen des Projekts TRANSLATE-NAMSE ein generischer Versorgungspfad in der Pädiatrie entwickelt. [123]

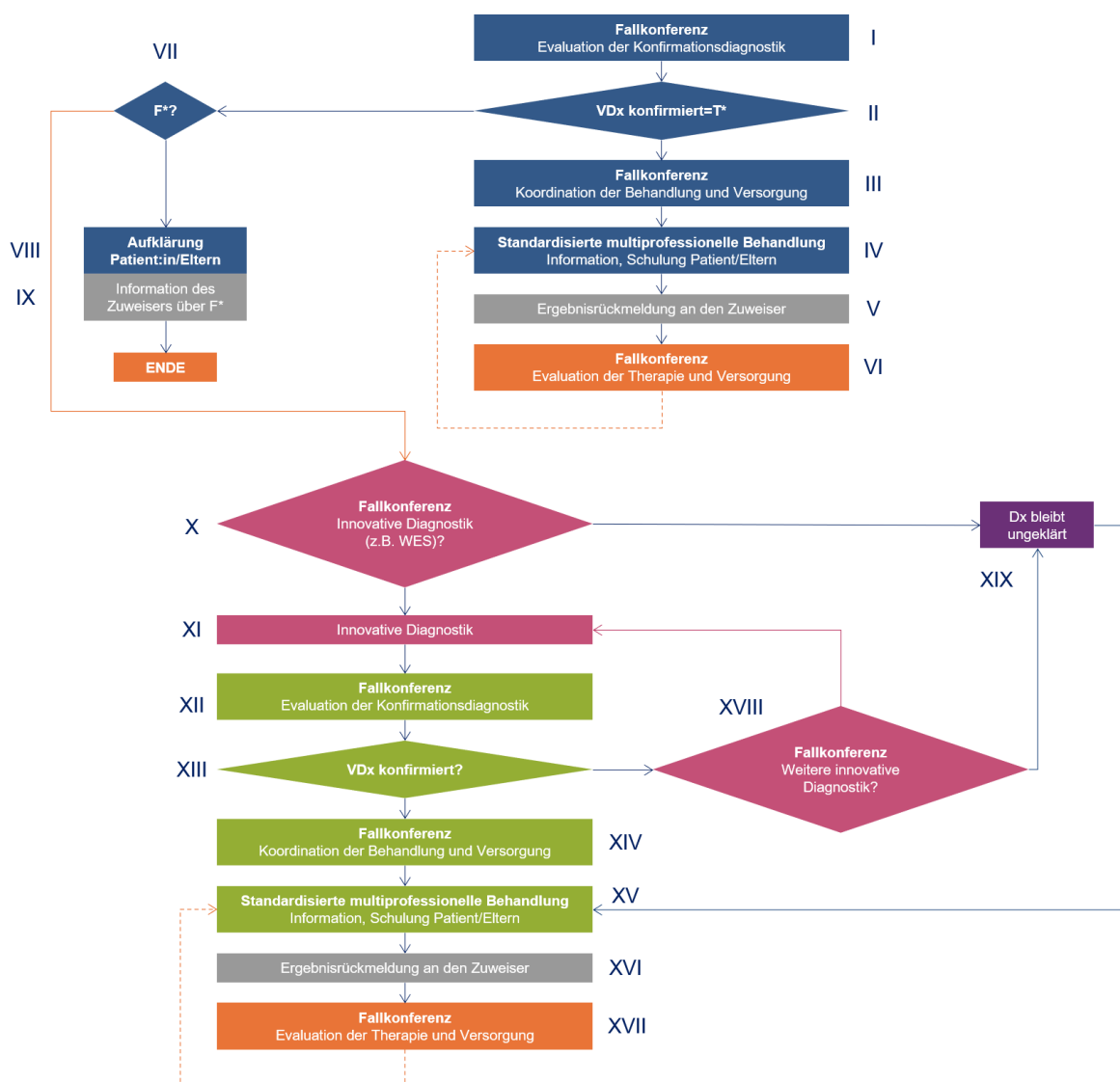


Abbildung 9 TRANSLATE-NAMSE-Versorgungspfad von der Diagnose bis zur Behandlung

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Choukair et al. (2021) [123]

Dx = Diagnose; F<sup>+</sup> = falsch-positiv; T<sup>+</sup> = richtig-positiv; VDx = Verdachtsdiagnose; WES = Whole Exome Sequencing

Noch fehlt es an Standards in der Diagnostik und der Qualitätssicherung bei Patient:innen mit einem Verdacht auf eine seltene Erkrankung bzw. mit einer noch unklaren Diagnose. Die Analysemethoden variieren zwischen den einzelnen Einrichtungen und auch die Entscheidungen über die Gendiagnostik unterscheiden sich deutlich. Da oftmals bereits bei kleinen Kindern festgestellt werden könnte, welche Erkrankung sie im Laufe ihres Lebens entwickeln werden, können Strukturen, die eine frühzeitige initiale Genomdiagnostik ermöglichen und standardisieren, sehr hilfreich sein. Standardisierte Neugeborenen Screenings sind deshalb ein geeigneter Ansatz, für die es eine Therapie gibt oder deren Symptome durch ein frühzeitiges Einleiten von Interventionen gemindert oder verzögert werden können. Weitere, beispielsweise toxikologische Analysen sowie umfassende Auto-Antikörperper-

Screeningverfahren können ebenfalls hilfreich sein und sollten in ausgewählten Fällen finanziert werden.

Die Anwendung eines diagnostischen Leitfadens oder einer Checkliste für Ärzt:innen kann die Diagnosestellung und den weiteren Behandlungsablauf unterstützen. Allerdings müssen mit Blick auf die erweiterte Gendiagnostik die versicherungsrechtlichen Konsequenzen für die Patient:innen bedacht werden.

Ein wichtiges Beispiel für Standardisierung ist der am 1. Oktober 2022 gestartete, vom BMG geförderte Aufbau einer bundesweiten Plattform zur Genomsequenzierung, genomDE: Im Zusammenspiel mit dem Modellvorhaben zur umfassenden Diagnostik und Therapiefindung mittels Genomsequenzierung bei seltenen und bei onkologischen Erkrankungen soll unter anderem die Vernetzung genommedizinischer Strukturen und die Standardisierung von Sequenzierverfahren sowie die Etablierung von Qualitätssicherungsmaßnahmen erreicht werden. [124]

Um alle Erkenntnisse aus den verschiedenen Projekten patientenorientiert zu verbinden, wäre eine stärkere Einbindung niedergelassener Ärzt:innen, unter anderem der Hausärzt:innen, sinnvoll. Hausärzt:innen kennen das Umfeld der Patient:innen und sind die ersten Ansprechpersonen. Eine telemedizinische Beratung durch eine:n Humangenetiker:in unter Einbindung der Hausärzt:innen bei der Befundermittlung würde dazu beitragen, die Patient:innen und ihre Hausärzt:innen über die Sektorengrenzen hinweg zu informieren.

Mit einer **Standardisierung diagnostischer Verfahren und Therapiemöglichkeiten** könnten die Behandlung optimiert und die Behandelnden unterstützt werden. Bei fehlender *Evidence* sollte auf *Eminence-based* Empfehlungen im Rahmen von zentrumsinternen sowie standortübergreifenden Diskussionen zurückgegriffen werden.

### 3.3.4 Sektorenübergreifende Versorgung

Die Behandlung seltener Erkrankungen besteht meist aus einer Reihe diagnostischer und therapeutischer Verfahren sowie fachärztlicher Überweisungen, die häufig nicht durch einen einzigen Leistungserbringer erbracht werden. Über die Diagnostik und Therapie hinaus bedarf die Behandlung oftmals der Pflege und der weiteren therapeutischen Versorgung (zum Beispiel in Form von Physio-, Logo- und Ergotherapie sowie Rehabilitation). Die Versorgung durch mehrere Leistungserbringer oder über Sektorengrenzen hinweg birgt Risiken, wie Informations- und Kommunikationsdefizite, insbesondere wenn Leistungen nicht dort erbracht werden, wo sie medizinisch und wirtschaftlich am sinnvollsten sind. Unnötige Mehrfachuntersuchungen, ausgelöst durch einen fehlenden Austausch der Patienteninformationen, Koordinationsprobleme oder gar Versorgungsbrüche sind Resultate einer nicht funktionierenden leistungserbringer- bzw. sektorenübergreifenden Versorgung. [125] Auch die

Tatsache, dass die Diagnose häufig in einem Zentrum gestellt wird, die medikamentöse Versorgung aber meist in der Verantwortung eines niedergelassenen Arztes bzw. einer Ärztin liegt, kann zu Fehlern und Konflikten führen (vgl. Kapitel 3.3.2).

Es bedarf demnach einer Finanzierung und der Schaffung von Strukturen, die eine Zusammenarbeit über die Sektorengrenzen hinweg einschließlich der erforderlichen Kommunikation ermöglicht (niedergelassene Ärzt:innen und Zentren sowie ambulant und stationär). Durch die ambulante spezialfachärztliche Versorgung wurde 2012 der Versuch gestartet, die Sektorengrenzen zwischen der vertragsärztlichen und der stationären Versorgung zu überwinden (vgl. Kapitel 2.3.2). Das Behandlungsangebot richtet sich unter anderem an Patient:innen, die an einer seltenen oder schweren Erkrankung mit besonderem Krankheitsverlauf leiden. Niedergelassene Ärzt:innen und Kliniken übernehmen die ambulante hochspezialisierte Versorgung zu gleichen Rahmenbedingungen, wodurch die Zusammenarbeit zwischen Vertragsärzt:innen und Krankenhausärzt:innen gefördert, die Wettbewerbsbedingungen ausgeglichen und die Vergütung zu festen Preisen und extrabudgetär angeboten werden sollen. Die Besonderheit der ASV liegt darüber hinaus in einer bundesweit einheitlichen Regelung. [126] Trotz dieser Vorteile verläuft die Umsetzung der ASV in der Praxis schleppend: Leistungserbringer müssen eine Teilnahmeanzeige stellen, die sie für diese Versorgungsform berechtigt. Der Umfang der einzureichenden Dokumente ist groß und das Anzeigeverfahren mit hohem bürokratischem Aufwand verbunden. Darüber hinaus muss ein entsprechendes Facharztteam mit einem hohen organisatorischen Aufwand zusammengestellt werden. Die Kosten für die Abrechnungsmodule der Praxissoftware sind sehr hoch und auch das Abrechnungsverfahren wird als aufwendig angesehen. Die ASV-Abrechnung erfolgt durch die einzelnen Leistungserbringer und nicht über eine gebündelte Teamabrechnung.

Die ASV sollte in Bezug auf die seltenen Krankheiten hinsichtlich ihrer Strukturen und Prozesse und der Vergütungssystematik einheitlicher und krankheitsspezifisch neu organisiert werden.

### 3.3.5 Patient:innen ohne Diagnose

Noch immer sind nicht alle seltenen Erkrankungen bekannt, geschweige denn behandelbar. Auch das Wissen um einzelne seltene Erkrankungen ist limitiert, weshalb die Diagnosestellung als eine der größten Herausforderungen gilt. **Eine Diagnose hilft**, Krankheitsprognosen abzugeben und Therapieoptionen abzuwägen. Generell ist eine Diagnosestellung für die Krankheitsbewältigung und Zukunftsplanung essenziell, auch wenn es keine Therapieoption gibt. Sie ermöglicht nicht nur dem medizinischen Fachpersonal, sondern auch den Patient:innen, Informationen zu ihrer Erkrankung zu sammeln und gezielt nach Studien oder Forschungsergebnissen zu suchen oder aber Gleichbetroffene und Selbsthilfegruppen zu finden. Auch werden klinische Studien fast ausnahmslos für bestimmte Krankheitsbilder durchgeführt. Eine Diagnosestellung kann eine Studienteilnahme ermöglichen und Betroffene können von der Studienteilnahme und den Erkenntnissen der Forschung profitieren. Zudem wird der Austausch zwischen den Behandelnden, Patient:innen und Kostenträgern erleichtert,

wenn eine Diagnose gestellt ist. Die Beantragung von Kostenübernahmen für Therapieversuche sowie Begutachtungen zur Feststellung einer Schwerbehinderung oder Pflegebedürftigkeit bzw. Erwerbsunfähigkeit werden ohne klare Diagnose erschwert oder unmöglich. Ebenso kann eine Inanspruchnahme von Hilfs-, Heil- und Arzneimitteln ohne Diagnose abgelehnt werden. Zuletzt fördert eine Diagnose das Verständnis Außenstehender, etwa des Arbeitgebers oder des sozialen Umfelds, für die Situation der Betroffenen. [127]

Doch selbst mit einer Diagnose sind Menschen mit seltenen Erkrankungen aufgrund einer **fehlenden Kodiermöglichkeit** häufig nicht als solche im Gesundheitssystem zu erkennen. Die ICD-10-GM-Kodierung erlaubt nur für wenige seltene Erkrankungen eine eindeutige Identifikation – für die meisten seltenen Erkrankungen ist ausschließlich ein Code vorgesehen, dem gleichzeitig weitere Erkrankungen zugeordnet werden, unter anderem auch häufige Erkrankungen. [128] In der Version ICD-10 stehen für die im Januar 2015 vom **Orphanet** erfassten 6.954 klinischen Entitäten lediglich 500 spezifische Codes zur Verfügung. [129] In der neuen Version ICD-11, deren Einführung jedoch erst vorbereitet wird, werden bereits 5.500 seltene Erkrankungen und ihre Symptome abgebildet, wobei schätzungsweise 1.000 seltene Erkrankungen mit einem spezifischen Code versehen werden. [130, 131] Diese fehlende eindeutige Kodierung führt dazu, dass Akteure wie Leistungserbringer, Krankenkassen oder auch Vertreter:innen der Gesundheitspolitik keine Aussage über die Prävalenz treffen können und auch Rückschlüsse zum Versorgungs- und Finanzierungsbedarf erschwert werden. Auch wird für Betroffene die Auswahl geeigneter Institutionen, wie Fachzentren mit entsprechender Expertise, beeinträchtigt, da die behandelten Patientenpopulationen und deren Erkrankungen nicht transparent abgebildet werden können. [132] Als Lösungsansatz wird die Alpha-ID-SE gesehen, die durch die ICD-10-GM und das Hinzuziehen der Orpha-Kennnummern eine vereinfachte und einheitliche standardisierte Kodierung seltener Erkrankungen fördert. Mit Inkrafttreten des Digitale-Versorgungs-und-Pflege-Modernisierungs-Gesetzes (DVPMG) [133] wird eine Kodierung anhand der Alpha-ID-SE ab 2023 im stationären Sektor verpflichtend.

Mit Blick auf die Mehrheit der im ambulanten Sektor behandelten Patient:innen ist eine einheitliche Standardisierung der Kodierung seltener Erkrankungen im stationären und im ambulanten Bereich dringend geboten.

### 3.4 Patientenorientierung

Bei seltenen Erkrankungen ist die Berücksichtigung der Interessen der Patient:innen, ihrer Wünsche und Rückmeldungen und der Informationen, die von ihnen kommen, von hoher Bedeutung. Im Vergleich zu Ärzt:innen wissen die betroffenen Patient:innen zum Teil besser, was ihnen fehlt, was ihnen guttut oder wie eine klinische Studie im Hinblick auf patientenbezogene Endpunkte ausgestaltet werden sollte. Viele Patient:innen und deren Angehörige werden im Laufe ihres Lebens zu Spezialist:innen in eigener Sache. Das heißt nicht, dass die Spezialist:innen auf der ärztlichen Seite für die seltenen Erkrankungen nicht auch wirkliche Spezialist:innen wären. Doch es gibt zu wenige von



ihnen, und deswegen ist das Wissen, das die Patient:innen mitbringen, besonders wertvoll und sollte in den Versorgungsprozess eingebracht werden.

In diesem Abschnitt werden die **Anforderungen** an die Patient:innen und ihre Angehörigen untersucht, ein Blick auf die bestehenden **Informationsasymmetrien** geworfen, und es wird diskutiert, wie die **Patientenpartizipation** dazu beitragen kann, dieser Informationsasymmetrie zu begegnen. Schließlich folgt ein Ausblick auf die **Selbsthilfe und Patientenorganisationen** und ihre gegenwärtige sowie zukünftige Rolle in der Gesundheitsversorgung.

### **3.4.1 Anforderungen an die Patient:innen und Angehörigen**

Menschen mit seltenen Erkrankungen sind bis zur Diagnosestellung, die mehrere Jahre dauern kann, einer hohen Belastung ausgesetzt – gekennzeichnet durch Unsicherheit, unklare Diagnosen oder Fehldiagnosen sowie fehlgeschlagene Behandlungsversuche, die zu Hilflosigkeit und Überforderung führen können. Ist die Diagnose gestellt, gibt es neue Herausforderungen für die Patient:innen, wie die Suche nach geeigneten Informationen zur Erkrankung, idealerweise in einer für Nichtmediziner:innen verständlichen Sprache, nach Behandelnden mit der entsprechenden Expertise und gegebenenfalls nach der geeigneten Therapie. Auch logistische Herausforderungen müssen gemeistert werden; so kann die Behandlung häufig nicht wohnortnah durchgeführt werden und die Patient:innen müssen lange Anfahrtswege in Kauf nehmen. Erschwerend kommt hinzu, dass Therapien für seltene Erkrankungen meist nicht kurativ sind und oft nur die Symptome lindern. Im schlimmsten (und leider häufigsten) Fall gibt es keine Therapie für die spezifische Erkrankung. Die Frage nach der sozialen und finanziellen Absicherung sowie die Abklärung relevanter Ansprüche und entsprechende Behördengänge im Zusammenhang mit der Erkrankung erhöhen die Belastung der Patient:innen. Auch Angehörige sind hohen Anforderungen ausgesetzt, etwa durch organisatorischen Aufwand, Reisen oder zusätzlichen Therapieaufwand, aus dem eine finanzielle Belastung entstehen kann. Die Lage der Angehörigen wird häufig erschwert, wenn sie nicht ausreichend in den Behandlungsablauf und in die Kommunikation zwischen den Ärzt:innen und den Patient:innen einbezogen werden.

Ein:e Case Manager:in auf Rezept, wie von ACHSE e.V. vorgeschlagen, kann mit der notwendigen Systemkompetenz zur Unterstützung der Patient:innen und ihrer Angehörigen bei der Suche nach relevanten Informationen zu Erkrankungen und nach geeigneten Behandelnden und Therapien beitragen. Zur Unterstützung im Rahmen der Behandlung können „Kümmererstationen“ für komplex erkrankte Patient:innen an allen Universitätskliniken vorgehalten werden.

### **3.4.2 Informationsasymmetrien und Patientenpartizipation**

Mit Blick auf das Arzt-Patient:innen-Verhältnis wird häufig von Informationsasymmetrien gesprochen. Gemeint ist hiermit der (medizinische) Wissensvorsprung der Ärzt:innen gegenüber den Patient:innen, da die meisten Patient:innen und ihre Angehörigen nur die Möglichkeit haben, sich eine gewisse

Betroffenenkompetenz anzueignen, aber keine Möglichkeit, fach- oder erkrankungsspezifische Gesundheits- oder Krankheitskompetenz zu erwerben.

Bei den Seltenen liegt eine Besonderheit darin, dass auch die Erfahrungswerte und Expertise der Behandelnden begrenzt sind und Patient:innen über ihre eigene Erkrankung durch jahrelange Recherche und den Austausch mit anderen Betroffenen oftmals einen Informationsvorsprung gegenüber dem medizinischen Fachpersonal haben können. [134] Es ist essenziell, dass Behandelnde lernen, Patient:innen und deren Angehörige als gleichberechtigte Ansprechpersonen und als Ressourcen bzw. Wissensträger zu betrachten. Dies gilt natürlich auch für „häufige Erkrankungen“, wobei seltene Erkrankungen in dieser Hinsicht eine Vorreiterrolle einnehmen und als gutes Beispiel dienen können.

Es sind weitere Informationsgefälle zu verzeichnen, insbesondere wenn es um Therapieansprüche sowie geeignete Anlaufstellen oder Ansprüche auf soziale und finanzielle Absicherung geht. Die Kommunikation zwischen den Ärzt:innen und den Patient:innen ist zur Behebung der Informationsasymmetrien von Bedeutung. In diesem Kontext spielt der Begriff *shared decision making (SDM)* – also eine gemeinsame Entscheidungsfindung, die eine Patientenpartizipation erfordert – eine wesentliche Rolle. SDM ist eine Kommunikationsform, in der es darum geht, Informationen auszutauschen und Entscheidungen gemeinsam und gleichberechtigt durch Einbindung der Patient:innen in den Entscheidungsprozess zu treffen. In der Praxis findet eine tatsächliche Patientenpartizipation lediglich bei einer bzw. eine von zehn Patient:innen statt.

Im Kontext des SDM spielt eine Kommunikation, die für Nichtmediziner:innen verständlich ist, eine wesentliche Rolle. Krankheitsbilder und Diagnosen müssen verständlich erklärt werden. Die „Ask-me 3“-Methode, bei der der bzw. die Patient:in drei Fragen stellt, hat sich als bewährter Ansatz erwiesen. [135] Hiermit können Informationsdefizite behoben und den Patient:innen die notwendigen Informationen für eine informierte Entscheidung bereitgestellt werden. Folgende drei Fragen werden von dem bzw. der Patient:in gestellt:

1. Was ist mein wichtigstes Gesundheitsproblem?
2. Was kann ich dagegen tun?
3. Warum ist das wichtig?

Um die Patientenpartizipation in der medizinischen Entscheidungsfindung zu verbessern und flächendeckend umzusetzen, müssen Ärzt:innen im Bereich Kommunikation intensiver geschult und ein klarer Konsens bzw. Prozess zur Patientenbeteiligung geschaffen werden.

### 3.4.3 Stellenwert von Selbsthilfe und Patientenorganisationen

In Deutschland existieren etwa 300 Selbsthilfeorganisationen. [136] Das Ziel dieser Organisationen ist es, „niederschwellige Angebote zur Unterstützung individueller Bedürfnisse bereitzustellen, aber auch das vereinte Bündeln von Kräften, Wissen und Kompetenzen, um als Lobbyisten gezielt spezifische

*Bedarfe an die Adressaten im Gesundheits- und Sozialwesen zu richten“.* [137] ACHSE e. V. zum Beispiel vertritt als Dachverband mehr als 120 Organisationen der Selbsthilfe zu seltenen Erkrankungen. Damit die Selbsthilfe von Gremien in der Politik und Selbstverwaltung sowie in der Ärzteschaft als Gesprächspartner auf Augenhöhe wahrgenommen wird, muss sie in vielfältigen und komplexen Themen sprachfähig sein. Es werden hohe Anforderungen an die Selbsthilfe gestellt, die eine entsprechende Qualifikation sowie Schulungs- und Bildungsmaßnahmen voraussetzen. [93] Die Anforderungen an die Selbsthilfe lassen sich daher nur zunehmend schwerer mit dem Konzept des Ehrenamtes vereinbaren. Die öffentliche Finanzierung der Selbsthilfe sollte daher auch in Zukunft weiter gefördert werden, um ihre Unabhängigkeit zu erhalten.

Die Beteiligung der Patient:innen an der Gestaltung und den Entscheidungen im Gesundheitswesen hat in den vergangenen Jahrzehnten einen erfreulichen Wandel erfahren. Patientenvertreter:innen sind bei den Zulassungsentscheidungen für Arzneimittel in den Gremien der Zulassungsbehörden mit vertreten. Sie werden auf Landesebene in der Bedarfsplanung für Krankenhäuser und Arztpraxen gehört. Sie nehmen an der Leitliniengestaltung teil. Im obersten Beschlussorgan der gemeinsamen Selbstverwaltung, dem G-BA, haben sie eine eigene „Bank“, ein Rede- und Antragsrecht. Die Koalition der aktuellen Legislaturperiode hat sich in den Koalitionsvertrag geschrieben, das Mitbestimmungsrecht der Patient:innen im G-BA zu überprüfen und zu stärken. Die Einnahme einer übergeordneten, von Partikularinteressen befreiten Patientenperspektive erscheint hier wesentlich. Die Vorgaben der bislang geltenden Patienten-Beteiligungs-Verordnung sehen eine demokratische Legitimation nicht vor. Diese ist möglich und könnte Gegenstand einer gesellschaftlichen Debatte werden. Sollte diese Diskussion geführt werden, müsste darauf geachtet werden, dass auch die Vertreter:innen der seltenen Krankheiten einen entscheidenden Platz in dieser Debatte einnehmen können. [137]

Die Patientenbeteiligung sollte weiter gestärkt werden, um die Kompetenz und Unabhängigkeit der Patientenvertreter:innen auch zukünftig zu unterstützen. Ein eigenes, demokratisch legitimes Stimmrecht in der gemeinsamen Selbstverwaltung sollte diskutiert werden. [138]

### 3.5 Daten

Gerade im Zusammenhang mit seltenen Erkrankungen spielen Daten eine erhebliche Rolle, da sie für die Erkennung seltener Erkrankungen und für die Entwicklung und Evaluation entsprechender Therapien entscheidend sind. Es gibt Daten aus vielen Bereichen, die die Versorgung von Betroffenen mit seltenen Erkrankungen verbessern können – wie etwa Lebensqualität, Gesundheitsökonomie, Public Health, *Natural History* (Abbildung des natürlichen Krankheitsverlaufes) oder Genomik. Die Daten aus verschiedenen Datenquellen zu sammeln, zu strukturieren und zugänglich zu machen, ist notwendig, um das Wissen um die Seltenen zu vermehren. Die Erhebung von Daten, wie auch der Spagat zwischen einer möglichst breiten Datennutzung und einem wirksamen **Datenschutz**, stehen seit Langem im Fokus, um die Versorgung für Menschen mit seltenen Erkrankungen zu verbessern.

Eine umfassende **Datenerhebung** und ein reibungsloser Datenaustausch zwischen den Akteur:innen im Gesundheitssystem sind für eine Zusammenarbeit notwendig. Die größten Handlungsfelder bestehen in der **Nutzung** von Daten im Rahmen klinischer Prozesse, im Informationsaustausch, in der Telemedizin sowie für die Patientenpartizipation, in der Weitergabe von strukturierten Daten im stationären Sektor und in der Schaffung einer Interoperabilität zwischen den vorherrschenden Softwarelösungen (**Stand der digitalen Transformation**). [139, 140]

### 3.5.1 Datenschutz

Die Nutzung von Daten steht in einem ständigen Spannungsverhältnis mit dem Datenschutz. Wie die nachstehenden Ausführungen zeigen, steht die strenge Anwendung datenschutzrechtlicher Vorschriften der Nutzung der Daten häufig im Weg. Die größte Herausforderung im Datenschutz liegt darin, zu vermeiden, dass eine Datennutzung zum Wohle aller hinter zu strikten Datenschutzanforderungen zugunsten des Einzelnen zurückstehen muss. [141]

Der Rechtsrahmen des Datenschutzes ergibt sich vor allem aus dem europäischen Recht, wird aber durch zahlreiche **nationale Regelungen** flankiert. Hinzu kommt, dass sich das Datenschutzrecht in den landesgesetzlichen Regelungen Deutschlands unterscheidet. Durch das Zusammenspiel verstreuter – und auch teilweise praxisferner – Datenschutzbestimmungen stellt sich die Einhaltung des Datenschutzes in Deutschland bei der Datenerhebung und -nutzung als große Herausforderung dar. Neben strengen Restriktionen auf Seiten der Datenschutzaufsichtsbehörden entstehen durch **Interpretationsspielräume** Verunsicherungen und Limitationen in der Forschungsdatennutzung. Auch wenn der Schutz von Gesundheitsdaten besonders wichtig ist, darf er nicht zum Selbstzweck werden und einer effektiven Datennutzung zum Vorteil der Patient:innen entgegenstehen. Der Datenschutz hat in Deutschland einen hohen Stellenwert, führt aber gleichzeitig dazu, dass regelmäßig hohe oder gar überhöhte Anforderungen an die Datenerhebung und -nutzung gestellt werden. **Datenschutzrechtliche Hürden machen Deutschland als Forschungsstandort unattraktiv**, wenn sie Prozesse erheblich verlangsamen oder dazu führen, dass Daten überhaupt nicht verarbeitet werden können. Bei klinischen Studien etwa sind häufig eine hohe Anzahl betrieblicher und behördlicher Datenschutzbeauftragter beteiligt, sodass die Abstimmungsprozesse die Durchführung der Studien verlangsamen. Das im Vergleich zu anderen EU-Mitgliedstaaten um bis zu drei Monaten längere Genehmigungsverfahren einer klinischen Studie bringt es mit sich, dass in Deutschland immer weniger Investitionen in die Forschung getätigt werden. [142]

Auf europäischer Ebene gibt es durch die geplante Schaffung des *European Health Data Space* [143] nun Bestrebungen, die Infrastrukturen und Datenstandards zu harmonisieren und gleichzeitig die rechtlichen Möglichkeiten der Sekundärnutzung von Gesundheitsdaten durch die Schaffung einer EU-weiten Gesundheitsdatenplattform zu stärken. Privatwirtschaftliche Institutionen können durch den Beitritt zu mit den Aufsichtsbehörden abgestimmten *Codes of Conduct* (Allgemeine Verhaltensregeln) ihre Akzeptanz und das Vertrauen in sie stärken. Hierzu gehört auch die Klarstellung, dass die Verwertung von Daten außerhalb abgestimmter Forschungsprojekte verboten ist.

Nur durch die Kooperation von und mit Datenschutzbehörden und -beauftragten kann die Datennutzung im Rahmen des rechtlich Zulässigen ermöglicht werden, sodass Daten in zeitlich angemessenem Rahmen durch berechnigte Datenempfänger und -nutzer ausgewertet werden können.

### 3.5.2 Datenerhebung

Bevor Daten zur Verbesserung der Versorgung von Patient:innen oder zur Erforschung von seltenen Erkrankungen genutzt werden können, müssen sie erhoben werden. Doch schon die Datenerhebung stellt Patient:innen, Behandelnde und sonstige Datennutzende vor Herausforderungen.

#### 3.5.2.1 Rechtsgrundlagen/Patienteneinwilligung

Die relevanten Daten werden bei den Patient:innen erhoben. Die Erhebung kann im Rahmen der Behandlung der Patient:innen erfolgen oder zum Zweck der Durchführung von Studien. In beiden Fällen müssen die Datenverarbeitenden komplexe berufs- und datenschutzrechtliche Vorgaben einhalten.

Aus arztrechtlicher Sicht müssen Patient:innen – mit wenigen Ausnahmen, etwa im Fall von akut lebensbedrohlichen Situationen – stets **vorab in eine Behandlung einwilligen**. Zuvor müssen sie über die Nebenwirkungen und Risiken ihrer Behandlung aufgeklärt werden. Die Erkenntnisse darüber und die Evidenzlage insbesondere zu Arzneimitteltherapien ist jedoch bei seltenen Erkrankungen aufgrund einer geringen Anzahl von an Studien Teilnehmenden häufig nicht oder nicht hinreichend bekannt, sodass eine Aufklärung über sie schwierig ist. [144] Diese Herausforderung kann aktuell nur gelöst werden, indem die Patient:innen auf die fehlende oder unzureichende Informationsbasis hingewiesen werden.

Durch eine verbesserte Studienlage sollte das Wissen über Diagnostik- und Therapieoptionen bei seltenen Erkrankungen mittel- und langfristig erhöht und so eine Aufklärung der Patient:innen erleichtert werden.

Datenverarbeitende müssen zahlreiche **datenschutzrechtliche Anforderungen** erfüllen. Wichtigstes Regelungsinstrument ist hierbei die seit 25. Mai 2018 anzuwendende EU-Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) [145]. Zentrale Norm im Bereich der seltenen Erkrankungen ist hierbei Art. 9 DSGVO. Hiernach gilt im Wesentlichen folgender Grundsatz: Personenbezogene Daten dürfen nicht verarbeitet werden, es sei denn, es ist ausdrücklich erlaubt. Eine solche Erlaubnis kann sich im Grunde auf eine von drei Rechtsgrundlagen stützen:

- Die Patient:innen haben ausdrücklich in die Verarbeitung für den jeweiligen Zweck eingewilligt.
- Die Verarbeitung ist erforderlich zur Durchführung eines Behandlungsvertrags.

- Ein Gesetz gestattet die Verarbeitung der Daten oder verpflichtet die Verarbeitenden zu einer bestimmten Verarbeitung.

Auf welche Rechtsgrundlage die jeweilige Verarbeitung der Daten gestützt werden kann, hängt von dem Zweck ab, zu dem die Datenverarbeitung erfolgen soll.

Begleitend zu den Regelungen der DSGVO enthält das Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) seit 2018 eine Regelung zur Datenverarbeitung zu wissenschaftlichen Forschungszwecken. Nach dem § 27 BDSG dürfen Patientendaten abweichend von Art. 9 DSGVO auch ohne Einwilligung für wissenschaftliche Forschungszwecke verarbeitet werden, wenn dies zu den verfolgten Forschungszwecken erforderlich ist und die Interessen der Forschenden gegenüber den Interessen der Patient:innen erheblich überwiegen. Neben dieser grundsätzlich forschungsfreundlichen Regelung bestehen jedoch auch Forschungsklauseln in den Landesdatenschutzgesetzen, bei denen die Länder keine gemeinsame Linie verfolgen. Da die Regelungen der Bundesländer zur Sekundärnutzung von Daten für Forschungszwecke weitgehend die Rechtslage vor Inkrafttreten der DSGVO fortschreiben, entstehen unnötige Unklarheiten zulasten der medizinischen Forschung. Hinzu kommen noch bereichsspezifische Forschungsregelungen im Bundes- und Landesrecht, die gemäß § 1 Abs. 2 BDSG den allgemeinen Forschungsklauseln vorgehen und damit der dringend benötigten Rechtseinheitlichkeit entgegenstehen.

Wurde die erste Hürde genommen und haben die Patient:innen in die Behandlung eingewilligt, dürfen die Behandelnden die Daten für die Durchführung der Behandlung erheben und verarbeiten. Diese **Verarbeitung** erfolgt nicht auf Grundlage einer (datenschutzrechtlichen) Einwilligung, sondern **zum Zweck der Durchführung des Behandlungsvertrags**.

Die Datenerhebung zum Zweck einer Behandlung berechtigt jedoch noch nicht dazu, die Daten für andere Zwecke – etwa der Versorgung anderer Patient:innen oder für Forschung durch den Behandelnden oder Dritte – zu nutzen. Hierfür bedarf es wiederum einer Rechtsgrundlage. Zur Verfügung stehen die Einwilligung der Patient:innen oder eine gesetzliche Erlaubnis. Gerade in Deutschland sind jedoch gesetzliche Befugnisse zur Verarbeitung von Gesundheitsdaten rar gesät. So sind zum Beispiel die Krankenhäuser durch die verschiedenen Landeskrankenhau- und Gesundheitsdatenschutzgesetze sehr darin beschränkt, bei Patient:innen im Rahmen der Behandlung erhobene Daten zu anderen Zwecken – wie etwa Forschung – weiterzuverwenden. Während die Eigenforschung durch die Behandelnden selbst in der Regel gestattet ist, wird für jede Verwendung darüber hinaus zumeist die Einwilligung der Patient:innen verlangt. Hiervon ausgenommen ist die **Verarbeitung anonymer** oder anonymisierter **Daten**. Diese dürfen ohne eine Rechtsgrundlage verarbeitet werden, da sie nicht mehr unter die datenschutzrechtlichen Bestimmungen fallen. Daten sind dann anonym, wenn die betroffene Person nicht oder nicht mehr identifiziert werden kann. Wann dieser Zustand erreicht ist, ist in medizinischen wie juristischen Fachkreisen umstritten. Bei seltenen Erkrankungen kommt hinzu, dass die Art der Daten und die geringe Anzahl von betroffenen Personen die Herstellung von (rechtssicherer) Anonymität nahezu unmöglich machen, ohne die Datensätze so zu reduzieren oder zu aggregieren, dass sie für Forschungszwecke unbrauchbar werden.

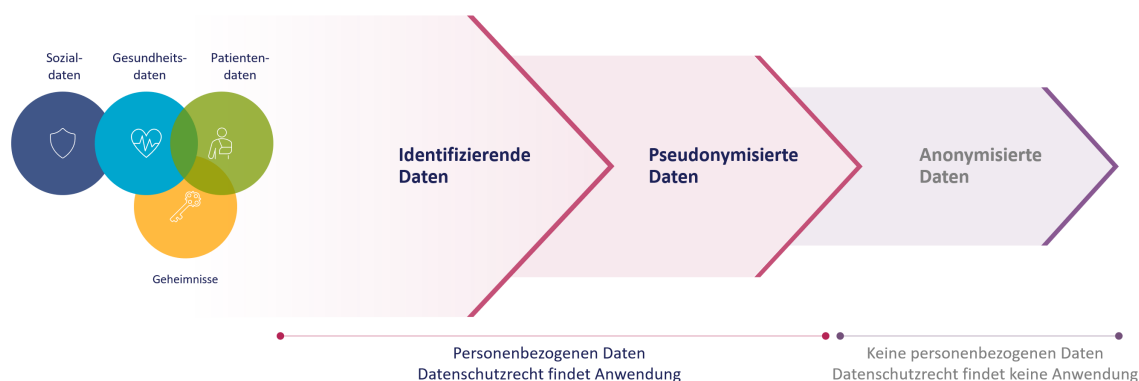


Abbildung 10 Datenkategorien und Datenschutz

Denjenigen, die Daten für die Behandlung von weiteren Patient:innen nutzen wollen, bleibt daher häufig nur die Option, die Einwilligung der Patient:innen für die gewünschten Zwecke einzuholen. Das ist jedoch häufig nicht oder nur mit erheblichem Aufwand möglich: Bei Beginn einer Behandlung ist häufig nicht absehbar, für welche Zwecke die Daten der Patient:innen eingesetzt werden können, sodass die Einwilligung für diese Zwecke bereits aus diesem Grund nicht eingeholt werden kann. Auf der anderen Seite ist denkbar, dass die Daten für so viele Zwecke von Bedeutung sein können, dass die Einwilligungen in diese Zwecke Patient:innen überfordern würden. Die Einholung einer Einwilligung zu einem späteren Zeitpunkt steht wiederum vor erheblichen logistischen Herausforderungen – etwa weil die Patient:innen bereits nicht mehr in Behandlung sind und eine erneute Kontaktaufnahme zur Einholung einer Einwilligung mangels aktueller Kontaktinformationen oder aufgrund des Tods der Patient:innen nicht erfolgreich ist.

Laut einer Forsa-Umfrage im Auftrag der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V. (TMF) sind 79 Prozent der Erwachsenen in Deutschland bereit, ihre Gesundheitsdaten in anonymisierter Form **an die Forschung zu „spenden“**, wobei zwischen öffentlicher und privater Forschung differenziert werden muss. 97 Prozent der Befragten sind bereit, ihre Gesundheitsdaten an Wissenschaftler:innen an Universitäten und öffentlichen Forschungseinrichtungen zur Verfügung zu stellen. Hingegen sind lediglich 17 Prozent der Bevölkerung, vorwiegend jüngere Altersgruppen, bereit, ihre Daten mit der Industrie (Arzneimittelhersteller oder Biotechnologieunternehmen) zu teilen. [146]

Hierbei ergeben sich jedoch weitere Herausforderungen, die die Datenerhebung erschweren. Zum einen ist Patient:innen häufig nicht bekannt, dass sie ihre **Daten für Forschungszwecke** bereitstellen können. Zum anderen müssen die rechtlichen Anforderungen an die (datenschutzrechtliche) Einwilligung erfüllt werden. Schließlich fehlt es an Anreizen für Patient:innen, ihre Daten für andere Zwecke als ihre eigene Behandlung zur Verfügung zu stellen. Denkbar ist hier, dass Patient:innen, die ihre Daten zur Verfügung stellen, die Option haben, bei neuen, für sie oder ihre Familienmitglieder relevanten Erkenntnissen eine Rückmeldung mit etwaigen Handlungskonsequenzen der durch ihre Daten mitgenerierten Ergebnisse zu erhalten.

Die Einwilligung muss „ausdrücklich“, „informiert“ und „für festgelegte Zwecke“ erfolgen und ist widerruflich. Insbesondere die Informiertheit und die Zweckgebundenheit stellen die Verarbeitenden häufig vor Probleme. Die Widerruflichkeit führt überdies zu der Frage, wie lange eine Einwilligung ihre Gültigkeit behält – und was im Falle eines Widerrufs alles beachtet werden muss.

Um der Aufklärungspflicht besonders gründlich nachzukommen, werden Patient:innen im Einwilligungsprozess häufig mit umfangreichen Informationen versorgt. Die häufig viele Seiten umfassenden Erläuterungen können jedoch zur Überforderung der Patient:innen führen. Die Fülle an Informationen wird dann als intransparent wahrgenommen und kann einen Vertrauensverlust zur Folge haben. [147] Das Ziel, den Patient:innen verständlich zu machen, was mit ihren Daten geschehen soll, wird dann nicht erreicht – im Gegenteil: Häufig lesen die Patient:innen die Hinweise dann nicht oder sie brechen den Einwilligungsvorgang ab.

Eine Lösung für diese Schwierigkeiten wäre es, Datennutzung für Forschungszwecke ohne Einwilligung möglich zu machen, indem gesetzliche Grundlagen dafür geschaffen werden. Auf europäischer Ebene sind solche Bestrebungen mit dem Entwurf der Verordnung zum *European Health Data Space* (EHDS) [143] bereits angestoßen worden. Diese Entwicklungen könnten von einem Appell begleitet werden, dass es eine soziale und gesellschaftliche Verpflichtung im deutschen Gesundheits- und Sozialsystem gibt, eigene Daten für die Forschung zur Verfügung zu stellen.

Von dieser Verpflichtung sollten sich nicht nur die bereits Erkrankten, sondern auch die Gesunden angesprochen fühlen, um die Aussagekraft und Repräsentativität von Daten und Studien zu erhöhen.

Auch die Handhabung der (erforderlichen) Einwilligungen lässt sich verbessern. Mehr **Wissen über die Möglichkeit der Datenbereitstellung** könnte durch Aufklärungs- und Informationskampagnen im medizinischen und gesellschaftlichen Kontext geschaffen werden. Denkbar wäre die Einrichtung zentraler Anlaufstellen, wo Patient:innen gezielt und umfangreich Informationen erhalten.

Durch transparente Information und Aufklärung wird das Vertrauen der Patient:innen gestärkt und ihre Bereitschaft erhöht, ihre Daten bereitzustellen. Wichtig sind insbesondere Informationen dazu, welche Daten betroffen sind. So sind Patient:innen eher bereit, ihre Daten zu teilen, wenn zum Beispiel nicht ihr Klarnamen genutzt wird. Für die Vertrauensbildung ist es ebenfalls förderlich, in verständlicher Form und Sprache zu erklären, wo und dass die Daten sicher gespeichert werden, wer Zugriff darauf hat und wie die Daten ausgewertet werden. Auch die Erläuterung, welchen Nutzen die Daten haben, kann dazu führen, dass Patient:innen ihre Daten zu Forschungszwecken freigegeben.

Stellen Patient:innen ihre Daten zur Verfügung, werden sie an der **Datenwertschöpfungskette** nicht beteiligt. Das bei der Datenerhebung bereits erwähnte Problem der fehlenden Anreize zur Datenbereitstellung wird dadurch verstärkt. Aus diesem Grund stellt sich die viel diskutierte Frage, ob Patient:innen bei der Datenfreigabe an der Wertschöpfungskette beteiligt werden sollten und wenn ja, wie eine solche Beteiligung auszugestaltet ist. Die Forschung mit Daten zu seltenen Erkrankungen nutzt den datenbereitstellenden Patient:innen vielleicht nicht unmittelbar, doch sie profitieren



indirekt oder zu einem späteren Zeitpunkt von neuen Erkenntnissen und Entwicklungen. Durch die verständliche Vermittlung dieses Wissens oder eine Beteiligung an der Wertschöpfungskette könnten die Anreize zur Datenbereitstellung erhöht werden.

Mithilfe technischer Lösungen könnten Einwilligungserklärungen einfacher abgegeben und verwaltet werden. Denkbar ist zum Beispiel die Etablierung von Personal Information Management Services (PIMS), die Patient:innen in die Lage versetzen, von ihren Endgeräten Einwilligungen für verschiedene Zwecke abzugeben. Einwilligungsverfahren können auch durch sogenannte Broad Consent- oder Global Consent-Modelle vereinfacht werden. Hierbei geben die Patient:innen an einer Stelle eine umfassende Einwilligung auch für bestimmte Bereiche wissenschaftlicher Forschung oder Teile von Forschungsprojekten ab, die diese Stelle berechtigt, die Daten – unter strengen Voraussetzungen und wiederum nur für konkrete Zwecke – auch an Dritte – weiterzugeben. Durch die Bündelung des Einwilligungs- und Datenerhebungsverfahrens können der Datenzugang und die Datennutzung niedrigschwellig gestaltet werden.

### 3.5.2.2 Datenquellen und Speicherorte

Gegenwärtig haben die Patient:innen nur wenig Kontrolle über die Verwaltung ihrer Daten. In der Regel wissen die meisten Patient:innen nicht, welche ihrer Daten an welchem Ort gespeichert sind. Damit geht einher, dass sie keine Datenverantwortung tragen bzw. tragen können. Die **ePA** hat Potenzial, als zentraler Speicherort von Patientendaten zu dienen. Ihrer Etablierung in der Praxis steht allerdings eine **fehlende Akzeptanz durch Patient:innen** entgegen. Kritisiert wird darüber hinaus, dass die ePA nicht ausreichend strukturiert ist. [148, 149] Patient:innen tun sich unter den derzeitigen Rahmenbedingungen mit der Einrichtung und der Nutzung der ePA schwer: Gegenwärtig nutzen weniger als ein Prozent der gesetzlich Krankenversicherten eine ePA. Patient:innen befüllen die ePA folglich nicht mit Daten und nutzen sie nicht, um Daten für Forschungszwecke zu teilen. Zudem müssen Unsicherheiten darüber, wer Zugriff auf die Daten in der ePA hat, dringend beseitigt werden.

Eine Überarbeitung der ePA sowie eine positive Informationskampagne über die Potenziale und den Nutzen der ePA könnten die Akzeptanz und damit die Zahl der Patient:innen erhöhen, die die ePA (umfangreich) nutzen und brauchbare Datengrundlagen schaffen. Aufgrund der noch geltenden gesetzlichen Rahmenbedingungen wird die ePA nur auf Veranlassung der Versicherten eingerichtet (sogenanntes Opt-in-Modell).

Geplant ist laut Koalitionsvertrag und Ankündigung durch das Bundesministerium für Gesundheit und die Gematik eine Opt-out-Lösung für die ePA, wonach für alle Versicherten automatisch eine ePA eingerichtet wird und der bzw. die Versicherte die Löschung der ePA aktiv veranlassen müsste. Parallel dazu könnte eine Überarbeitung der ePA-Funktionen die Nutzbarkeit und die Nutzung erhöhen: Die Strukturen sollten die Versicherten in die Lage versetzen, gezielter und umfangreicher steuern zu können, wem sie welche Daten freigeben möchten. Das würde den Austausch von Daten zwischen Kliniken, niedergelassenen Ärzt:innen, spezialisierten Zentren und Patienten-Lots:innen erleichtern. Wertsteigernd wäre eine **intelligente ePA**, die mit den Systemen der Behandelnden kommuniziert. So

könnten Behandelnde informiert werden, wenn Patient:innen nach Erhalt einer Behandlung in ihrer ePA Symptome und Nebenwirkungen melden. Die informierten Behandelnden könnten proaktiv reagieren und die Therapie anpassen, um das Wohlbefinden der Patient:innen zu verbessern. Neben Warnungen zu möglichen Medikamentennebenwirkungen kann eine intelligente ePA auch Alarme für die Verordnung von Medikamenten trotz bekannter Allergien oder erwarteter Interaktionen auslösen. Bei Integration von Labordaten könnten auch Warnhinweise bei Leber- oder Nierenschäden integriert werden. Im Sinne einer „Lab4Rare“-Strategie könnten einzelne Laborwerte wie beispielsweise eine niedrige alkalische Phosphatase (Hinweis auf Hypophosphatasie), niedrige HDL-Spiegel (Hinweis auf Tangier-Krankheit) oder sehr hohe Triglyceride (Hinweis auf Hyperchylomikronämie) Indikatoren für seltene Erkrankungen darstellen. Dadurch wäre die Nutzung einer intelligenten ePA sowohl für Patient:innen als auch für Ärzt:innen mit einem deutlichen Mehrwert verbunden und kein reiner Ersatz von bisherigen Papierakten.

Um mit der ePA auch für Menschen mit seltenen Erkrankungen Mehrwerte zu bieten, sollte die ePA strukturierte Daten enthalten und durch erweiterbare Funktionen, wie zum Beispiel Symptomchecker, Patient:innen und Behandelnde ermöglichen, die Versorgung gezielter und umfangreicher zu steuern.

Bislang zu wenig beachtet ist die Möglichkeit, im Gesundheitssystem und über angrenzende Erfassungsmöglichkeiten Daten zu verarbeiten, die nicht im Kontext klinischer Studien erhoben werden (sogenannte social and environmental data). So können beispielsweise Daten über die Verhaltens- und Bewegungsmuster, das Klima oder wiederkehrende Aktivitäten der Patient:innen einen Beitrag dazu leisten, bestimmte Krankheitsrisiken zu erkennen und Vorschläge für Verbesserungen der Versorgung oder bestimmte Unterstützungsformen zu unterbreiten.

Weitere Herausforderungen bei der Datenerhebung ergeben sich aus der Nutzung unterschiedlicher Datenformate, Standards sowie Systeme und einer fehlenden Bündelung von Daten an einem geeigneten Speicherort. Die Nutzung regionaler und krankenhausinterner Server ist ein Beispiel hierfür: Sie ermöglicht lediglich eine beschränkte Nutzung der Daten. Die zersplitterte Datenspeicherlandschaft behindert die Interoperabilität und die Nutzbarkeit der Daten. [150] Gleichzeitig fehlen bei Inhaber:innen von Daten die (finanziellen) Anreize, Daten für die Forschung aufzubereiten und nutzbar zu machen. Es wird eine Veränderung der Kultur benötigt – weg von unzugänglichen Datensammlungen und isolierten Datensilos hin zu einer Kultur des Teilens und der gemeinsamen Nutzung. [142] Erstrebenswert ist die Bündelung der nebeneinanderlaufenden Gesundheitsdatenstrukturen in einem verknüpften **Gesundheitsdaten-Ökosystem**. Damit Daten standort- und sektorenübergreifend ausgetauscht und genutzt werden können, bedarf es einer Harmonisierung und Interoperabilität der verschiedenen Informationssysteme.

Je nachdem welche Institution die Daten erhebt, gelten unterschiedliche Regelungen, womit Intransparenz entsteht, Interoperabilität fehlt und verschiedene Nutzungsrechte gelten. Daten, die im

stationären Sektor erhoben worden sind, können unter Umständen nicht im ambulanten Bereich genutzt werden. Ähnliches gilt für den Bereich der Forschung und die Zusammenführung von Daten aus verschiedenen Institutionen, aus verschiedenen Ländern und von verschiedenen Trägern. [142] Die Datenmengen werden jedoch benötigt, um qualitativ hochwertige Forschung zu betreiben.

Einen Lösungsansatz stellen **cloudbasierte Speicherorte** dar, um einen orts- und zeitunabhängigen Zugriff auf relevante Daten zu ermöglichen. Darüber hinaus können auf qualitativ hochwertigen – den datenschutz- und sicherheitsrechtlichen Anforderungen genügenden – Mediziner- oder Patientenportalen Daten gebündelt zur Verfügung gestellt werden. Bei Gewährleistung der Interoperabilität wären solche Systeme auch bei dezentraler Datenspeicherung umsetzbar. Wünschenswert in der Übergangsphase wäre die finanzielle Förderung der Einrichtung dieser Strukturen und die Übertragung der Datenbestände.

### 3.5.2.3 Register

Register sind strukturierte Datensammlungen von Patientengruppen, die eine bestimmte Diagnose, eine ausgewählte Behandlung oder einen Behandlungsort gemein haben. Es werden Daten aus der Versorgungsrealität erhoben. Gesetzlich geregelt sind unter anderem die Datenerhebung für Krebsregister und Implantate. Ein Sonderfall ist die vom G-BA geforderte anwendungsbegleitende Datenerhebung (vgl. Kapitel 3.2.2). [151] Medizinische Register sind neben klinischen Studien die wichtigsten Werkzeuge bei der Erforschung neuer Therapien und dienen der Verbesserung und Überprüfung bereits etablierter Behandlungsverfahren.

Doch gerade für die seltenen Erkrankungen fehlt es an einer **nachhaltigen Registerführung und deren Finanzierung**. Es gibt zwar viele einzelne Register, aber die Zuständigkeiten sind ungeklärt und Patientenorganisationen werden unzureichend eingebunden. Vereinzelte, regionale Register besitzen in der Regel zu wenig Aussagekraft.

Die **Registermeldungen sind** insbesondere deshalb unzureichend, weil weder Anreize noch Konsequenzen geregelt sind, sodass es Behandelnden freigestellt ist, ihre Patient:innen in ein Register zu melden oder nicht. Die Implementierung von Registern als festen Bestandteil der öffentlichen Gesundheitsversorgung sowie transparente Regelungen sind für eine flächendeckende Erfassung notwendig. Für das medizinische Fachpersonal sollte kein hoher bürokratischer Aufwand entstehen.

Mit dem „Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit“ der TMF wurde erstmals eine Übersicht über die medizinische Registerlandschaft in Deutschland erstellt. [152] Das Gutachten stellt die rechtlichen Rahmenbedingungen und ein methodisches Rahmenkonzept für die mögliche Weiterentwicklung vor und identifiziert und adressiert Barrieren und fördernde Faktoren in der Registernutzung. Zehn Handlungsempfehlungen für die Weiterentwicklung der Registerlandschaft zielen auf den Abbau von Barrieren für den Registerbetrieb, auf die Qualität der Register und die Förderung der transparenten

Darstellung der Registerlandschaft sowie die Einbeziehung der Register in die Digitalisierungsstrategie im Gesundheitswesen ab. Dies ist ein unterstützenswerter Ansatz für die Registerlandschaft in Deutschland.

Darüber hinaus entwickelt die Europäische Kommission die **European Platform on Rare Disease Registration** (EU RD Platform), eine Europäische Infrastruktur für Register für seltene Erkrankungen (European Rare Disease Registry Infrastructure, ERDRI), um Registerdaten auffindbar zu machen. Ein europäisches Registerverzeichnis (ERDRI.org), ein zentrales Metadatenregister (ERDRI.mdr), ein entsprechendes Pseudonymisierungstool (ERDRI.spider) und ein Suchbroker (ERDRI.sebro.) stellen Kernkomponenten der ERDRI dar. Um Registerplattformen wie die ERDRI erfolgreich nutzen zu können, müssen in den einzelnen (nationalen) Registern die Voraussetzungen für eine Datenauswertung und -vernetzung bzw. Interoperabilität zu den Registerplattformen geschaffen werden. Eine webbasierte Registersoftware stellt hierfür einen Ansatzpunkt dar.

Für die seltenen Erkrankungen ist es notwendig, eine **nachhaltige Registerlandschaft** aufzubauen, um Inzidenzen, Krankheitsverläufe, Therapieverläufe, Komplikationen, Nebenwirkungen und Folgeschäden abzubilden. Anstelle von regionalen Registern eignen sich hierzu europäische Lösungen. Teilnehmende sollten über Ländergrenzen hinweg in Registern erfasst werden. Die Einbindung internationaler Patientenorganisationen kann die Erfassung der Patient:innen erleichtern. Eine Zentralstelle für Register, wie im TMF-Gutachten vorgeschlagen, sollte Transparenz schaffen und Wissen gebündelt zur Verfügung stellen.

#### 3.5.2.4 Qualität der Erhebung

Für die sekundäre Nutzung von Versorgungsdaten zu Zwecken der klinischen Forschung bedarf es einer guten Vorstrukturierung der Routinedaten in den Primärversorgungssystemen, also den Arzteinformationssystemen (AIS) und den Krankenhausinformationssystemen (KIS). Die Qualität der Datenerhebung spielt eine wesentliche Rolle, um Daten auszutauschen und nutzen zu können. Die (flächendeckende) Umsetzung scheidet derzeit an der zentralen Herausforderung im deutschen Gesundheitssystem: mangelnde Standards. Hindernisse für eine ausreichende Qualität der Datenerhebung sind unter anderem eine unzureichende und **unstrukturierte Dateneingabe** in die Informationssysteme (gescannte Arztbriefe als PDF statt strukturierter Informationen in standardisierten Datenformaten) und der Mangel an homogenen Datensätzen. Daraus ergibt sich eine uneinheitliche und lückenhafte Datenerfassung. Bei den seltenen Erkrankungen kommt erschwerend hinzu, dass viele Erkrankungen nicht mit einem Code versehen werden können. Die **fehlende Kodierung** (vgl. Kapitel 3.3.5) verhindert eine krankheitsspezifische Datenerhebung. Um die erfassten Daten verarbeiten zu können, bedarf es im Nachgang häufig einer aufwendigen Datenverarbeitung und Harmonisierung der Datensätze durch professionelle Dokumentationsassistenten. Standardisierte und strukturierte Untersuchungsprotokolle sowie die Nutzung einheitlicher Datenformate stellen deshalb wichtige Ansätze dar. [153]

Für seltene Erkrankungen ist es aufgrund der niedrigen Prävalenz schwierig, ausreichend große Datenmengen zu generieren, die die Reliabilität und Validität der Studienergebnisse erhöhen. Am Ende klinischer Studien kann beispielsweise die Eintrittswahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen häufig nicht ausreichend abgeschätzt werden, weshalb zusätzlich Daten aus der Routineversorgung erforderlich sind, um eine umfassende Aufklärung der Betroffenen gewährleisten zu können und die Patient:innen zu befähigen, die Risiken der Behandlung abzuwägen und eine informierte Entscheidung zu treffen. [102, 154] Die zusätzlich notwendigen **Routinedaten können aus der Versorgungsforschung gewonnen werden**. Sie beziehen sich auf Strukturen, Prozesse und Outcomes und umfassen die Evaluation von Interventionen. [155] Doch bislang werden die Daten aus der Versorgung für die Forschung unzureichend erfasst. Es muss geklärt werden, wie die Daten erhoben und im Anschluss bewertet werden sollen. Als Datenquellen können AIS, KIS, Patientenregister, Routinedaten der Krankenkassen und Daten aus der ePA sowie von Wearables und Gesundheits-Apps verwendet werden. [97] Durch sogenannte *Natural History Studies* und eine kontinuierliche Datenerfassung kann der natürliche Krankheitsverlauf vom Beginn der Erkrankung an beschrieben werden.

In der Versorgung gelten Qualitätsindikatoren wie Mortalität oder Verweildauer als maßgebend, wobei die Perspektive der Patient:innen bislang eher im Hintergrund steht. Durch PROMs (*Patient Reported Outcome Measures*) können das **Empfinden und die Perspektive der Patient:innen** abgebildet werden. In Deutschland werden eine wachsende Zahl von Pilotprojekten in der Versorgung und eine leistungserbringerübergreifende Nutzung von PROMs zur Qualitätsmessung verzeichnet, jedoch bleibt eine flächendeckende Umsetzung bislang aus. Eine Herausforderung bei der Bewertung von PROMs liegt in der teils noch fehlenden Überzeugung der Leistungserbringer bezüglich der Auswertung der PROMs. Es fehlt an der Standardisierung von Fragebögen zur Erfassung von PROMs und Erfahrungen in Bezug auf die Integration von PROMs in klinische Abläufe. Das Implementieren einer geeigneten IT-Infrastruktur für digitale PROMs stellt eine zusätzliche Hürde dar. Die Erfassung von PROMs wird derzeit in der Regelversorgung nicht vergütet. Diese Aspekte führen zu einer lücken- oder fehlerhaften Erfassung von PROMs. [156]

Eine positive Entwicklung im Bereich Datenqualität verzeichneten in den letzten Jahren die Labore in Deutschland: Es wurden erfolgreich einheitliche Standards für die Dokumentation und Strukturierung von Labordaten (Logical Observation Identifiers Names and Codes, LOINC) etabliert. Gleichwohl ist dieser Standard noch nicht gesetzlich vorgeschrieben und nicht vollständig in die Informationssysteme der Arztpraxen und Krankenhäuser integriert, um eine Einbettung in die Struktur der Daten zu ermöglichen. Damit fehlt es an einer Verbindung der Daten aus Diagnostik und Therapie mit den Laborbefunden, mit der die Erkenntnis für den einzelnen Patienten oder die einzelne Patientin gesteigert und ihre Versorgung verbessert werden kann.

Die Qualität der Datenerhebung lässt sich dadurch steigern, dass schon in der initialen Versorgung Daten strukturiert erhoben und in interoperablen Formaten der AIS und KIS

abgelegt werden. Ergänzend müssen Daten der PROMs integriert werden. Standardisierte, validierte elektronische Fragebögen können gerade bei seltenen Erkrankungen zusätzliche Erkenntnisse liefern. Die Anwendung von PROMs sollte finanziell gefördert und der Aufbau einer entsprechenden Infrastruktur rechtlich verpflichtend ausgestaltet werden. Schulungen zum Nutzen von PROMs und finanzielle Anreize können die Akzeptanz und Umsetzung weiter stärken. Auch sollte die Integration der Labordaten in die Informationssysteme der ambulanten und stationären Leistungserbringer lückenlos erfolgen.

### 3.5.3 Datennutzung

Daten können nur dann die Versorgung von Patient:innen mit seltenen Erkrankungen verbessern, wenn sie effektiv ausgetauscht und genutzt werden. Dies betrifft die Nutzung von Daten bei der Diagnose und Behandlung sowie die Forschung, also die sekundäre Nutzung der Daten aus der Primärversorgung.

#### 3.5.3.1 Datenmanagement – Zugang und Qualität

Der Zugang zu Daten und Datenbanken sowie die Qualität der Daten sind Herausforderungen für die Datennutzung.

Der Zugang zu **Daten zum Zweck der Forschung** im Zusammenhang mit seltenen Erkrankungen ist für Daten, die nicht im Rahmen prospektiver Studien direkt bei den Studienteilnehmenden erhoben werden, teilweise erheblich beschränkt. Die bei den gesetzlichen Krankenkassen vorhandenen Daten dürfen nicht für andere Zwecke als die gesetzlichen Funktionen der Krankenkassen verwendet werden. Die Krankenkassen und die Kassenärztlichen Vereinigungen dürfen nach § 287 SGB V die Daten allerdings für Forschungsvorhaben verwenden. Zusätzlich gibt es das Forschungsdatenzentrum nach § 303d SGB V, das einen großen Datenpool anlegen und diesen 18 öffentlich-rechtlichen Einrichtungen (vergleiche den Katalog in § 303e SGB V) für Forschungsvorhaben bereitstellen wird. Des Weiteren können Krankenkassen nach § 68b SGB V die Versichertendatenbestände daraufhin untersuchen, ob sich Versicherte für bestimmte Versorgungsinnovationen eignen. Diese vom Gesetz eingeräumten Möglichkeiten erweisen sich in Bezug auf die Forschung mit Daten von Patient:innen mit seltenen Erkrankungen als weitgehend nutzlos. Mangels ausreichender Kodierung der Erkrankungen ist eine Identifikation der Patient:innen selbst nach Diagnosestellung nicht möglich.

Bei den seltenen Erkrankungen gehören insbesondere **genetische Daten** zu den besonders relevanten Daten. Sie erlauben Aufschluss über die Sicherheit der Diagnose und die Genotypenvariante einer seltenen Krankheit, die oft mit den phänotypischen Merkmalen abgeglichen werden muss, um eine differenzierte Aussage über den prospektiven Verlauf und therapeutische Optionen machen zu können.

Für Forschende stellt sich regelmäßig das Problem, dass die Ergebnisse der im Rahmen einer Behandlung durchgeführten Genomsequenzierung nicht für die Forschung zur Verfügung stehen und

die Sequenzierungen nicht im Zusammenhang mit Forschungsfragen durchgeführt werden. Eine mögliche Antwort hierauf ist, eine **gesicherte Datenbank mit Genomsequenzierungen** anzulegen und ein Netzwerk aus allen zertifizierten Sequenzierungslaboren aufzubauen, die diese Daten der Forschung zur Verfügung stellen. Hierbei wird entscheidend sein, die Genomsequenzierungen aktuell zu halten, zum Beispiel indem die Sequenzierungslabore zur Aktualisierung verpflichtet werden und die betroffenen Patient:innen bei krankheitsrelevanten Erkenntnissen auch nachträglich informieren.

Weitere Herausforderungen sind:

- Genetische Daten werden in einem unzureichenden Maß mit klinischen Informationen der Patient:innen verknüpft.
- Anhand des ICD-10-Codes sind keine Versorgungsverläufe über Behandlungssektoren zu identifizieren.
- Daten der Krankenkassen verfügen als Abrechnungsdaten nur über eine begrenzte Aussagekraft.

Sollen klinische Daten zu Forschungszwecken genutzt werden, müssen während der Behandlung erhobene personenbezogene Daten je nach Nutzungsart einer Pseudonymisierung oder Anonymisierung unterzogen werden, damit kein Rückschluss auf die Identität der Person gezogen werden kann. [157] Pseudonymisierung und Anonymisierung sind mit Aufwand und einem Verlust der Aussagekraft der Daten verbunden. Insbesondere bei seltenen Erkrankungen lassen sich – im Vergleich zu Volkskrankheiten mit hoher Prävalenz – schneller Rückschlüsse auf die Person ziehen, sodass eine Pseudonymisierung oder Anonymisierung in Ausnahmefällen nicht möglich ist.

Eine mögliche Antwort auf diese Hürden ist die einrichtungs- und datenbankübergreifende Einrichtung von **Treuhandlösungen**. Es sind verschiedenen Ansätze denkbar: Treuhandstellen, die das Pseudonymisierungsmanagement übernehmen, können Behandlungsdaten für die Forschung nutzbar machen, indem sie unabhängig von Behandelnden und Forschenden die identifizierenden Daten von Patient:innen pseudonymisieren und bei Bedarf de-pseudonymisieren können. Daneben gibt es Datentreuhänder-Dienste (auch Medical Concierge oder Datenpate genannt), die die Datensouveränität und Datenkontrolle der Patient:innen stärken, indem die Patient:innen – unabhängig von einem Behandlungskontext – Daten bei ihnen speichern, verwalten und freigeben können. Bei dieser Art von Datentreuhändern kann es sich um entgeltliche Dienste handeln, die – zum Beispiel bei höherer Nutzerfreundlichkeit – gegebenenfalls in Konkurrenz zur ePA stehen werden.

Eine Datenzugangsinfrastruktur (*Data Library*) könnte finanziert werden, indem zwar private und öffentliche Institutionen gleichermaßen zugangsberechtigt sind, jedoch bei der Gebührenstruktur zwischen den Einrichtungsträgern unterschieden wird. So könnte der Datenzugang für Universitäten kostenlos oder gegen geringe Aufwandsentschädigungen erfolgen, während private Institutionen die Daten nur kostenpflichtig beziehen.

Das Forschungsdatenportal für Gesundheit (FDPG), entstanden aus der Medizininformatik-Initiative (MII) und gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung, ist ein Beispiel für eine Datenzugangsinfrastruktur, die für Forschende den Zugang zu Patientendaten und Bioproben aus der Routineversorgung bereitstellt. Seit Mai 2023 steht dieses Datenportal im Pilotbetrieb allen Forschenden offen, ohne Unterscheidung zwischen kommerziellen und gemeinnützigen Akteuren – das alleinige Kriterium für den Zugang ist der medizinische Forschungszweck. [158]

Die komplexen Herausforderungen einer Datennutzung zur Verbesserung der Versorgung von Patient:innen mit seltenen Krankheiten und zur Erforschung der Erkrankungen, auch im Hinblick auf die Entwicklung neuer Arzneimittel, gebieten die Schaffung innovativer Datennutzungskonzepte mit besonderen Vorkehrungen zum Schutz des Einzelnen, aber auch neuer Ansätze für Treuhandlösungen mit kombinierten Zugangsinfrastrukturen.

### 3.5.3.2 Interoperabilität und Infrastruktur

Dateninteroperabilität wird derzeit durch **fehlende Harmonisierung von gesundheitswesenspezifischen Datenstandards wie FHIR, Terminologien und Value Sets sowie Auswertungen, Vernetzungen und Speichersystemen** behindert. Es fehlt bereits an einer einheitlichen Datenerfassung in den Informationssystemen der verschiedenen Akteur:innen. Die Uneinheitlichkeit führt dazu, dass Daten unterschiedlich erhoben und gespeichert werden und daher nicht miteinander kompatibel sind. Unterschiede finden sich zum Beispiel zwischen Krankenkassen und Registern, zwischen Systemen im ambulanten und stationären Bereich und zwischen weiterhin papiergebunden erhobenen und digitalen Daten. Die Interoperabilität von Daten und Infrastruktur benötigt einen gesetzlichen Rahmen, der die Akteur:innen zwingt, dieses Ziel zu erreichen. Wertvolle Vorarbeiten hat hier im Bereich der universitären Medizin die MII geleistet, auf deren Strukturen aufgebaut werden könnten.

In sektorübergreifenden Gremien sollten die gesetzlichen Rahmenbedingungen für die Entwicklung gemeinsamer Standards, die dem Stand der Technik entsprechen, konkretisiert werden. Die bereits durch die MII aufgebauten Strukturen sollten bundesweit zur Anwendung kommen.

### 3.5.3.3 Nutzung von Entscheidungsunterstützung und Künstlicher Intelligenz zur Datenauswertung

Technische Verfahren zur Datenauswertung, wie der Einsatz von Clinical Decision Support-Systemen (CDSS), Künstlicher Intelligenz (KI) oder anderer Algorithmen können dazu beitragen, große Datensätze (Big Data) unter geringem Zeitaufwand zu verarbeiten. *„Künstliche Intelligenz (KI) bezeichnet im engsten Sinne eine Computer Software, die menschliche Intelligenz mechanisiert, also aus großen,*



*unstrukturierten Datenmassen eigenständig ‚Muster‘ erkennen und Wissen aufbauen sowie ‚intelligente‘ Entscheidungen treffen kann.“ [159] Es können neue Zusammenhänge erkannt und beispielsweise Symptome von Patient:innen mit einer Datenbank zur Diagnosefindung abgeglichen werden. Gerade seltene Erkrankungen, die Ärzt:innen häufig nicht bekannt sind oder für die eine ausreichende Sensibilisierung nicht vorhanden ist, können so schneller entdeckt werden. Die Chancen neuartiger Technologien zur Datenauswertung sind mit der Herausforderung verbunden, ihre Nutzung in der Praxis zu etablieren. Es ist derzeit eher die Ausnahme als die Regel, Patientendaten mithilfe von CDSS, wie etwa der HPO (Human Phenotype Ontology) zur Unterstützung differentialdiagnostischer Anwendungen, oder KI mit großen Datenbeständen abzugleichen. Einer flächendeckenden Nutzung stehen technische sowie methodische Herausforderungen gegenüber. Zum einen muss transparent dargestellt werden, dass die Systeme nicht nur Korrelationen aufzeigen, sondern tatsächlich **kausale Zusammenhänge** erkennen. Zum anderen müssen **ausreichend große Datenmengen** zur Verfügung gestellt werden, um die Logiken und Algorithmen zu trainieren. Die Generierung großer Datensätze kann bei seltenen Erkrankungen auf Hürden stoßen. Darüber hinaus bedarf es geeigneter und transparenter Vergütungsregelungen sowie datenschutzkonformer Systeme, die die Persönlichkeitsrechte wahren, um den Einsatz solcher Systeme zu fördern.*

CDSS und vor allem KI könnten genutzt werden, um Krankheitsbilder bei unklarer Diagnose zu monitoren und Muster zu erkennen, die eine Diagnosefindung in der Zukunft ermöglichen. Mit fortgeschrittenen Methoden der Gensequenzierung können Erkenntnisse über genetische Ursachen einer Erkrankung gewonnen werden. Phänotyp-Genotyp-Korrelationen könnten so erkannt werden. Daten aus der Genom- oder Exomsequenzierung eignen sich zur Entwicklung neuer Arzneimittel auf genetischer Basis.

#### **3.5.3.4 Gefahr von Diskriminierung und Missbrauch**

Da es sich bei Gesundheitsdaten, insbesondere von Patient:innen mit seltenen Krankheiten, um besonders sensible Daten handelt, müssen sie besonders geschützt werden. Ohne diesen Schutz besteht die Gefahr, dass **Patient:innen aufgrund ihrer Erkrankungen diskriminiert oder auf andere Weise benachteiligt werden**. Gleichwohl kommt es vor, dass Patient:innen ohne Diagnose oder Therapie ihre Daten in öffentliche Portale einstellen, in der Hoffnung auf diesem Weg Hilfe zu erhalten. Hierbei entsteht neben der Benachteiligung der Patient:innen die Gefahr, dass die Daten missbraucht werden.

Eine Benachteiligung aufgrund von Krankheiten oder Behinderungen ist verboten. Daher sollte die unrechtmäßige Re-Identifizierung oder De-Anonymisierung von Patient:innen in der Forschung sanktioniert werden, wie dies im Koalitionsvertrag der Bundesregierung in Aussicht gestellt ist.

### **3.5.4 Stand der digitalen Transformation**

Die Digitalisierung bietet insbesondere Potenziale für die Vernetzung, die Generierung von Wissen und die Verbreitung von Informationen und kann einen Beitrag liefern, die Zusammenarbeit in Bezug auf Diagnose und Therapie zwischen Behandelnden zu verbessern und somit räumliche Distanzen für eine optimale Versorgung zu überbrücken. Eine nicht ausgebaute Infrastruktur, mangelnde Interoperabilität sowie rechtliche Rahmenbedingungen hindern jedoch das deutsche Gesundheitssystem, diese Potenziale auszuschöpfen. [132] Handlungsfelder bestehen in der Schaffung interoperabler KIS und der Einbindung einer ePA. Auch muss die Nutzung telemedizinischer Angebote gefördert werden.

#### 4. Lösungskonzepte

Die nachfolgend dargestellten Lösungskonzepte wurden als Ideensteckbriefe im letzten Teil der change4RARE-Werkstatt entwickelt.

Hierzu haben die Expert:innen aus den in Kapitel 3 dargestellten Handlungsfeldern (Forschung, Marktzugang von Arzneimitteln, Versorgungsstrukturen und Prozesse, Patientenorientierung und Daten) fünf Lösungsfelder ausgewählt: Datenerhebung, Datennutzung, Patientenpartizipation, Versorgungsprozesse und Versorgungsstrukturen. Sie haben sich dabei von folgenden Parametern leiten lassen: Dringlichkeit (Handlungsbedarf bzw. -notwendigkeit), Umsetzbarkeit (politische Durchsetzbarkeit, Gestaltbarkeit und Erreichbarkeit mit eigenen Kompetenzen aus der Expertengruppe) sowie Relevanz für die Patient:innen. Zu den Lösungsfeldern wurden jeweils zwei bis vier und insgesamt 15 Lösungsansätze entwickelt, die in einem weiteren Abstimmungsverfahren priorisiert wurden. Im Ergebnis wurde also für jedes Lösungsfeld ein Lösungsansatz ausgewählt.



Abbildung 11 Entwickelte Lösungsansätze und Abstimmungsergebnis zu den fünf Lösungsfeldern

Für diese fünf Ansätze wurde jeweils eine themenzentrierte Arbeitsgruppe gebildet, die für die jeweilige Herausforderung einen Ideensteckbrief in dem in Abbildung 12 gezeigten Schema entwickelt hat. Diese Ideensteckbriefe wurden im Plenum vorgestellt und gegebenenfalls ergänzt. Die nachfolgenden Beschreibungen geben den letzten Stand der Entwicklung dieser Ideensteckbriefe wieder. Sie sind Lösungskonzepte für konkrete Schritte und Vorschläge zur dringend notwendigen Verbesserung der Versorgungsqualität für Patient:innen mit seltenen Erkrankungen.

## Ideensteckbrief

The image shows a template for an idea brief (Ideensteckbrief) with six distinct sections:

- Hintergrund (Das Problem):** Dark blue background with a circular arrow icon.
- Definition der Idee:** Orange background with a lightbulb icon.
- Kernelemente der Idee:** White background with a puzzle piece icon, containing three empty rectangular boxes.
- Nutzen:** Light blue background with a diamond icon.
- Anstoss und Handlungsdruck:** Light grey background with a clock icon.
- Risiken:** White background with a warning triangle icon.

Abbildung 12 Schema des verwendeten Ideensteckbriefes

### 4.1 Datenerhebung | Definition und Erweiterung der Datenquellen

Im Lösungsfeld Datenerhebung haben die Expert:innen vier Lösungsansätze entwickelt:

1. **Definition und Erweiterung der Datenquellen:** Die umfangreichen Daten aus der ambulanten und stationären Versorgung, aus der Selbstbeobachtung der Patient:innen und anderen Quellen, wie etwa Registern, sollen koordiniert und zu einer einheitlichen, nutzbaren Datenquelle zusammengeführt werden.
2. **Strukturierung der Datenerhebung:** Für unterschiedliche Datenquellen, insbesondere Register, sollen einheitliche und interoperable Vorgaben definiert werden, zum Beispiel durch die Anwendung des European Set of Common Data Elements for Rare Diseases [160].
3. **Gesetzliche Rahmenentwicklungen für eine Datenplattform:** In diesem Ansatz geht es um die Entwicklung eines gesetzlichen Rahmens für die verbindliche Erhebung von Daten zu Forschungszwecken, beispielsweise in einem Register.
4. **Bezahlung hochwertiger Daten:** Dieser Lösungsansatz zielt auf die Vergütung von Patient:innen ab, die wertvolle Daten über ihre seltene Erkrankung zur Forschung bereitstellen und auf diesem Wege an den Erträgen der auf dieser Basis entwickelten innovativen Produkte beteiligt werden.

Die Expert:innen haben sich in Anbetracht der Praktikabilität und Umsetzungsfähigkeit dafür ausgesprochen, den ersten Lösungsansatz mit einem Ideensteckbrief zu entwickeln.

#### 4.1.1 Hintergrund (das Problem)

In Deutschland werden jährlich Daten aus über 17 Millionen stationären Behandlungen [161] und mehr als 550 Millionen ambulanten Interaktionen [162] erhoben und gespeichert. Hinzu kommen Datensätze aus der Rehabilitation, der Pflege, der Heilmittelerbringung und zahlreichen anderen

Leistungssektoren sowie zunehmend Daten aus digitalen Gesundheitsanwendungen und patienteneigenen Messungen (*wearables*, *patient reported outcome measures*, „PROM“). Die Daten liegen in unterschiedlichen Formaten vor und sind weder kompatibel oder interoperabel, noch sind die verschiedenen Quellen miteinander verbunden. Es bestehen Zweifel an der Qualität und Richtigkeit. All diesen Daten ist daher eines gemeinsam: Sie stehen zur Verbesserung der Versorgungsqualität und für die Forschung nur eingeschränkt und oft erst nach erheblichen Vorarbeiten zur Verfügung.

#### 4.1.2 Die Idee

Die Idee sieht vor, dass für die im Gesundheitssystem erhobenen Daten Voraussetzungen geschaffen werden, unter denen sie in ihrer Gesamtheit als **einheitliche Datenquelle** nutzbar sind. Dies betrifft Daten, die von den Patient:innen selbst erhoben werden (*wearables*, PROM, ePA), Daten, die von den Ärzt:innen im Rahmen der ambulanten oder stationären Behandlung generiert werden (im Wesentlichen Symptome, Diagnose, Labor, Genetik und Therapieentscheidungen), von Forschenden erhoben oder für Register generiert werden, aber auch Daten aus anderen offenen Quellen, wie zum Beispiel Umwelt- oder Wetterdaten.

#### 4.1.3 Kernelemente der Idee

Der Lösungsansatz umfasst:

- Definition der Daten und der Datenquellen
- Definition der Datenstandards (Struktur und Sprache) und der erforderlichen Datenqualität
- Definition von Mechanismen für Datenverlauf und Datenvollständigkeit

##### 4.1.3.1 Definition der Daten und Datenquellen

In einem ersten Schritt ist zu definieren, welche Daten für den integrativen Ansatz in eine erweiterte und einheitliche Datenplattform relevant sind. Mit dieser Definition lassen sich dann Datenquellen identifizieren, die für das Konzept in Betracht kommen und welche zu integrieren sind. Für die Definition der relevanten Datenquellen ist auch zu berücksichtigen, dass die Technologien zur strukturierten Erfassung nicht-strukturierter Dokumente, wie zum Beispiel Arztbriefe und Krankenhaus-Epikrisen, im PDF-Format kontinuierlich weiterentwickelt sowie verbessert wurden und noch werden. Auch aus rechtlicher Sicht gibt es vertretbare Argumente dafür, dass in kombinierter Anwendung der Art. 5 Abs. 1b und Art. 89 Abs. 1 DSGVO i.V.m. § 27 Bundesdatenschutzgesetz eine erweiterte Datenerhebung für die medizinische Forschung auch ohne Einwilligung der Patient:innen möglich ist.

In Kontext der Definitionen und Datenquellen wäre auch die Erstellung eines **Datenglossars** hilfreich.

#### 4.1.3.2 Definition der Datenstandards (Struktur und Sprache) und der erforderlichen Datenqualität

Sobald die Definitionen und der Überblick des ersten Schrittes (Kapitel 4.1.3.1) erstellt sind, kann im – inhaltlichen – Detail an den Datenstandards gearbeitet werden. Hier gilt es, Struktur und Sprache der Datensätze festzulegen. Mit Blick auf die seltenen Krankheiten erscheint die Verwendung des **ORPHA**codes für eine einheitliche Definition als die sinnvollste Möglichkeit. Weitere Kataloge können integriert werden. Es bietet sich an, auf den Vorarbeiten des Kerndatensatzes der Medizin-Informatikinitiative (KDS) aufzusetzen. [163] Zur Sicherung der nationalen und internationalen Interoperabilität sollten neben den ORPHA-Kennnummern für seltene Erkrankungen auch standardisierte medizinische Nomenklaturen, wie beispielsweise **SNOMED CT** (Systematized Nomenclature of Medicine – Clinical Terms), in der alle Orphanet-Konzepte vorhanden sind, oder **HPO**, für ein breites Anwendungsspektrum mit internationaler Interoperabilität und die **Alpha-ID**, die auf dem Alphabetischen Verzeichnis zur ICD-10-GM basiert, eingesetzt werden.

In dieser komplexen Detailarbeit muss auch berücksichtigt werden, dass die Interoperabilität durch eine Synchronisierung mit dem Informationsmodell der **FHIR-Referenz International Patient Summary** (IPS) und der MIOs (**Medizinischen Informationsobjekte**) der KBV (Kassenärztliche Bundesvereinigung) sowie der **ISIK** (Informationstechnische Systeme in Krankenhäusern) der Gematik sinnvoll ist. Eine wesentliche Hürde ist dabei, dass der Datensatz nach § 21 Krankenhaus-Entgeltgesetz in der Kommunikation der deutschen Krankenhäuser mit den Krankenkassen für die Leistungshonorierung als wesentlich gilt und Änderungen in diesem Bereich eine umfassende Abstimmung mit allen Beteiligten erfordern.

Um die Interoperabilität auch über die deutschen Grenzen hinaus, insbesondere für die Forschung abzusichern, bedarf es international abgestimmter Klassifikationen und Terminologien, die an jedem Ort sinnvoll und einheitlich kategorisieren, klassifizieren und verschlüsseln können. Diese Diagnoseangaben müssen in Verbindung mit weiteren Einzelangaben auch die Möglichkeit schaffen, einer gemeinsamen Nutzung zugeführt zu werden und dabei den **FAIR-Prinzipien** („FAIR“= *Findable, Accessible, Interoperable and Reusable*) [164] zu folgen. Eine Voraussetzung für die Anwendung dieser Prinzipien ist es, Qualitätssicherung und Plausibilitätsprüfung für die Daten zu schaffen. Damit verbunden ist die Etablierung weiterer Instrumente, wie beispielsweise der Sicherung der **Zugriffs- und Kontrollrechte**.

#### 4.1.3.3 Definition von Mechanismen für Datenverlauf und Datenvollständigkeit

Ein wichtiger Anknüpfungspunkt, um die gegenwärtig uneinheitlich verteilten, „verstreuten“ Datensätze in eine Struktur zu bekommen, liegt in der Definition der Datenverläufe. Mit einer verbesserten Kategorisierung und Erfassung, wer welche Daten wann erhebt und ab welchem Zeitpunkt sie für wen zur Verfügung stehen müssen, lassen sich eine größere Vollständigkeit und eine verbesserte Interoperabilität erreichen.

#### 4.1.3.4 Nutzen und Risiken

Die zuvor beschriebene Definition und Erweiterung der Datenquellen führt zu einer breiteren Datenbasis und damit zu einer besseren **Prädiktion** und **Prävention**. Auch wird die **Diagnostik**, die dann mit weniger Ressourcen arbeiten kann, durch diese Datenbasis **beschleunigt**. Für Patient:innen mit seltenen Erkrankungen sind die Vorteile damit unmittelbar und greifbar. Die Patient:innen werden schneller sichtbar, indem auf der Basis der breiteren Datensätze intelligente Suchmechanismen unnötige Wartezeiten und Diagnostikschleifen abkürzen. Auch in der Forschung wird sich die breitere Datenbasis mit einem erheblichen Mehrnutzen abbilden: Die **Rekrutierung von Patient:innen** für klinische Studien ist unter Zugriff auf eine breite Datenbasis, die einer strukturierten Suche zugänglich ist, wesentlich besser möglich. Schließlich liegt in der verbreiterten Datenbasis auch eine wichtige Voraussetzung für die unter Kapitel 4.4 beschriebene smarte, elektronische Patientenakte. Daten, die in einheitlichen Strukturen erfasst und in einer Plattform zu einheitlichen Datenquellen zusammengefasst werden können, ermöglichen eine nahtlose Übertragung in die Patientenakte, in der dann Zusammenhänge wesentlich besser erkannt, Diagnosen schneller gestellt und Therapien zügiger umgesetzt werden können.

Zu möglichen Risiken und Nachteilen lässt sich festhalten, dass die Erstellung einer großen interoperablen Datenplattform auch die **Risiken eines Datenmissbrauchs** erhöht. Dies betrifft Daten in ungesicherten Netzen oder Clouds, ebenso wie die Vervielfältigung oder Weitergabe falscher oder schlechter Daten. Nicht zuletzt muss der Sorge Rechnung getragen werden, dass über Symptome oder genetische Daten festgestellte Gesundheitsrisiken der Betroffenen oder auch der Angehörigen nicht zur **Diskriminierung** bezüglich der Versicherung, der Kreditwürdigkeit oder der Chancen auf dem Arbeitsmarkt führen dürfen.

Auch wenn der beschriebene Ansatz gewissermaßen „im Trend der Zeit“ liegt, ist nicht zu verkennen, dass die **Telematikinfrastruktur** zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht bereit ist, ein entsprechendes interoperables Konzept auch von der technischen Seite her zu tragen. Zudem dürften mit der Einführung auch initial erhebliche Kosten für die Umstellung der Formate, die Bearbeitung der Daten und die Vereinheitlichung der Datenquellen verbunden sein.

Aus Sicht der Gesellschaft und der rechtlichen Rahmenbedingungen stellt sich die Frage der **Akzeptanz**. Diese ist unmittelbar verknüpft mit dem Mehrnutzen für Einzelne. Gesunde werden dies naturgemäß anders bewerten als Patient:innen mit schweren Erkrankungen oder auch insbesondere bislang noch nicht diagnostizierte Patient:innen mit seltenen Krankheiten. Das Recht des Datenschutzes wäre für eine solche größere Umstrukturierung der Datenquellen anzupassen und bedingt insbesondere eine Vereinheitlichung der rechtlichen Vorgaben für die ambulante, stationäre und sonstige Versorgung. Damit steht das Projekt mitten in der Diskussion zwischen **Datenschutz versus Patientenschutz**.

#### 4.1.4 Handlungsoptionen für change4RARE

Die Expert:innen könnten sich in den vorstehend beschriebenen Aufgaben mit ihrer Expertise sowie ihren Ideen einbringen und Konzepte entwickeln. Im Rahmen des Projektes change4RARE sehen es die

Expert:innen als realistisch an, dass die hier dargestellten Ideensteckbriefe und ein Grobkonzept entwickelt werden.

Eine inhaltliche Auseinandersetzung mit den Leistungserbringern und Kostenträgern bezüglich der konkreten Umsetzung und Implementierung dürfte dagegen den Rahmen des praktisch und zeitlich Machbaren übersteigen. Den Expert:innen ist dabei bewusst, dass man nur eine begrenzte Zahl von Kodierungen jeweils eindeutig wechselseitig zuordnen und umwandeln kann. Die Anpassung der Dokumentationsprozesse können immer nur als Teilschritte in Richtung einer besseren Dokumentation und für den digitalen Umbau im deutschen Gesundheitssystem betrachtet werden.

## 4.2 Datennutzung | Verbesserte Datennutzung durch Empowerment

Im Lösungsfeld Datennutzung haben die Expert:innen drei Lösungsansätze entwickelt:

1. **Verbesserte Datennutzung durch Empowerment von Ärzt:innen und Patient:innen:** Ärzt:innen und Patient:innen sollen dazu motiviert werden, die Rechtsfigur des Broad Consent vermehrt einzusetzen, um wissenschaftliche Forschung auch dort zu ermöglichen, wo Festlegungen zum konkreten Forschungsgegenstand, wie zum Beispiel bei seltenen Erkrankungen, im Voraus noch nicht möglich sind.
2. **Therapieoptimierung durch Daten:** Aus bisher für Therapiezwecke ungenutzten Daten, zum Beispiel aus *wearables* oder digitalen Gesundheits- und *Life Science*-Anwendungen, können Erkenntnisse gewonnen werden, um die Therapie einzelner oder vieler Patient:innen zu verbessern oder neue Therapien zu entwickeln.
3. **Datentreuhand:** Um das Vertrauen in die Datennutzung und gegebenenfalls auch die Nutzbarkeit von Daten zu erhöhen, können Datentreuhandlösungen geschaffen oder ausgebaut werden, die zum Beispiel das Einwilligungs- oder Pseudonymisierungsmanagement für Forschende übernehmen oder die Datensouveränität der Patient:innen stärken, indem sie ihnen die Speicherung, Verwaltung und Freigabe von Daten ermöglichen.

Die Expert:innen haben sich in Anbetracht der Praktikabilität und Umsetzungsfähigkeit dafür ausgesprochen, den ersten Lösungsansatz mit einem Ideensteckbrief zu entwickeln.

### 4.2.1 Hintergrund (das Problem)

Die heutige Nutzung der gegenwärtig vorhandenen Daten unterschreitet das Potenzial einer möglichen Datennutzung bei Weitem. Dadurch sind die bestehenden **Erkenntnispotenziale** für Diagnostik, Therapie und Versorgung **nicht annähernd ausgeschöpft**. Aber auch das Verständnis der Patient:innen und Leistungserbringer über die in der Datennutzung liegenden Möglichkeiten zur Forschung ist nur in Ansätzen vorhanden. Dies bildet sich unter anderem darin ab, dass bei mehr als der Hälfte der Patient:innen mit seltenen Erkrankungen die Diagnosen noch nicht kodiert werden konnten. Auch existieren gegenwärtig für weniger als 10 Prozent der mehr als 7.000 seltenen Erkrankungen zugelassene Therapien.



#### 4.2.2 Die Idee

Vor diesem Hintergrund ist es erforderlich, dass Akzeptanz und Bereitschaft zur Datennutzung bei Patient:innen und Ärzt:innen gestärkt werden, und dass auch aktiv darauf hingewirkt wird, über Aufklärung und Einwilligung die vorhandenen Daten stärker für die Forschung zu nutzen.

#### 4.2.3 Kernelemente der Idee

Der Lösungsansatz umfasst:

- den routinemäßigen Einsatz eines Broad Consent, um die Versorgungsdaten für die klinische Forschung bereitzustellen
- zukünftig ausschließlich strukturierte Daten zu erheben und unstrukturierte Daten der Vergangenheit so zu strukturieren, dass sie einheitlich genutzt werden können
- neue Datenquellen zu erschließen, wie zum Beispiel patienteneigene Beobachtungen (PROMs) und Daten aus *wearables*
- Datenerhebung durch Register zu fördern, die Register zu globalisieren und zu verstetigen

##### 4.2.3.1 Broad Consent

Die in der Datenschutz-Grundverordnung ausdrücklich vorgesehene Rechtsfigur der breiten **Einwilligungserklärung** („Broad Consent“) ist in diesem Papier schon mehrfach angesprochen worden (vergleiche zum Beispiel Kapitel 3.5.2.1). Sie beruht auf dem Erwägungsgrund 33 DSGVO, der wie folgt lautet:

*Oftmals kann der Zweck der Verarbeitung personenbezogener Daten für Zwecke der wissenschaftlichen Forschung zum Zeitpunkt der Erhebung der personenbezogenen Daten nicht vollständig angegeben werden. Daher sollte es betroffenen Personen erlaubt sein, ihre Einwilligung für bestimmte Bereiche wissenschaftlicher Forschung zu geben, wenn dies unter Einhaltung der anerkannten ethischen Standards der wissenschaftlichen Forschung geschieht. Die betroffenen Personen sollten Gelegenheit erhalten, ihre Einwilligung nur für bestimmte Forschungsbereiche oder Teile von Forschungsprojekten in dem vom verfolgten Zweck zugelassenen Maße zu erteilen.*

In der Datenschutz-Grundverordnung selbst ist dieser Grundsatz in Art. 5 Abs. 1b abgebildet, wonach die personenbezogenen Daten für **festgelegte, eindeutige und legitime Zwecke** erhoben werden müssen. Eine Weiterverarbeitung der Daten, die nicht diesen Zwecken dient, ist untersagt. Die Besonderheit der Formulierung liegt im Plural der „Zwecke“. Nach dem früher bestehenden Datenschutzrecht des alten Bundesdatenschutzgesetzes war nicht eindeutig geregelt, ob die Zweckbindung auch „breiter“, das heißt zu mehreren Zwecken vereinbart werden durfte. Die DSGVO spannt diesen Bereich sehr viel weiter: Es gilt sogar die Vermutung, dass eine Weiterverarbeitung für **wissenschaftliche Zwecke** „nicht als unvereinbar“ mit den ursprünglichen Zwecken gilt. Zusammen mit der Feststellung aus Erwägungsgrund 50, wonach im Fall der Vereinbarkeit mit dem ursprünglichen Zweck eine weitere Rechtsgrundlage für den zusätzlichen Zweck nicht erforderlich ist, bietet die

DSGVO ein sehr hohes Maß an Forschungsfreiheit. Allerdings wird in der deutschen Rechtsliteratur die Auffassung vertreten, dass es sich dabei um ein redaktionelles Versehen des europäischen Gesetzgebers handle und gleichwohl eine gesonderte Rechtsgrundlage erforderlich sei. [165] Dieser Sichtweise ist entgegenzutreten. Es bleibt zudem abzuwarten, ob dies in der näheren Zukunft anders interpretiert und möglicherweise auch durch eine europäische Rechtsprechung klargestellt werden kann. Die in 2024 anstehende Evaluation der DSGVO kann und sollte vom Gesetzgeber für eine Klarstellung genutzt werden.

Die im Rahmen der Medizininformatik-Initiative (MI-I) entwickelte breite Einwilligungserklärung für mehrere Zwecke der Forschung in der Version 1.6 („Broad Consent“) [166] ist nun jedenfalls mit allen deutschen Datenschutzaufsichtsbehörden abgestimmt und findet zumindest in den an der MI-I beteiligten Universitätskliniken zusehends Verbreitung. Das Expertengremium ist der Meinung, dass diese Einwilligungserklärung routinemäßig zur Grundlage einer Einwilligung in die Datenverarbeitung in jeder Arztpraxis genutzt werden sollte. Ein Aufzeigen dieser Möglichkeit und ein Hinwirken auf eine möglichst breite und einheitliche Verwendung sollten von den Ärztekammern unterstützt werden. Davon unbenommen bleibt die Notwendigkeit, die Patient:innen und Proband:innen darauf hinzuweisen, dass die genaue Zwecksetzung im Moment noch nicht festgelegt werden kann, damit sie sich darüber im Klaren sind, dass die Daten für verschiedene Zwecke verwendet werden könnten. Um all dies zu erreichen, müssten die Inhalte und die Gesprächsführung bezüglich der Aufklärung darüber Bestandteil eines ärztlichen Fortbildungscurriculums werden. Die Ärzt:innen sollen dadurch in die Lage versetzt werden, mit den Patient:innen ein fokussiertes „Datengespräch“ zu führen. Ein Element ist dabei die Aufklärung der Patient:innen (*empowerment*), um eine ausreichend fundierte Entscheidung treffen zu können. Ein weiterer Bestandteil des „Datengesprächs“ liegt in der aufgeklärten Einwilligung der Patient:innen in die entsprechend bestätigten Anteile des modulartig aufgebauten Einwilligungsformulars des Broad Consent.

Dieses Projekt könnte über mehrere Kliniken in Kooperation mit der Medizininformatik-Initiative und anderen Verbänden ausgeweitet werden. Das inhaltliche Vorgehen sollte sich auch in den Krankenhausinformationssystemen und der Praxissoftware der niedergelassenen Ärzt:innen abbilden. Ein solches Projekt könnte schließlich auch vom **Innovationsfonds** gefördert werden.

#### **4.2.3.2 Datenstrukturierung**

Bezüglich der Datenstrukturierung wird auf den Abschnitt 4.1.3.2 verwiesen.

#### **4.2.3.3 Erschließung neuer Datenquellen**

Zur Erschließung neuer Datenquellen wurde in diesem Ideensteckbrief über die in Abschnitt 4.1.3.1 entwickelten Aspekte hinaus folgendes Kernelement skizziert:

Es sollte untersucht werden, inwieweit auch historische Daten aus der Krankenversorgung strukturiert und zu Forschungszwecken herangezogen werden können. Dabei gilt es zu differenzieren, ob eine Weitergabe der Daten in anonymisierter Form oder anhand von identifizierbaren

Patientendatensätzen mit entsprechender Einwilligung der Patient:innen erfolgt. Es wurde vorgeschlagen, hierzu ein Rechtsgutachten in Auftrag zu geben. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse können in das oben unter 4.2.3.1 entwickelte Pilotprojekt integriert werden. Weitergehend könnte das Projekt an das semantische Textmining der Ludwig-Maximilians-Universität München anknüpfen, mit dem der Nutzen einer automatisierten Suche nach Anhaltspunkten für seltene Erkrankungen als *Decision Support Tool* (hier Morbi Pompe, Fabry und Niemann-Pick Typ C) dargestellt werden konnte. [167]

#### **4.2.3.4 Registerförderung**

Gerade für die Datennutzung zur Erforschung der seltenen Erkrankungen sind die Register von größter Bedeutung. Das sogenannte Registergutachten der TMF und des Instituts für Qualität und Patientensicherheit (BQS) [153] hat gezeigt, dass wir in Deutschland eine extrem heterogene Landschaft von Registern haben, die nur einem eingeschränkten Interessentenkreis eine Nutzung der Daten gewährt. In mehr als der Hälfte der Register ist die Auswertung ausschließlich den teilnehmenden Kliniken und Zentren vorbehalten (96 Register von 187, 51,7 Prozent der ausgewerteten Register). Bei 29,4 Prozent sind die Ergebnisse allgemein zugänglich und bei 36 Registern (19,3 Prozent) sind die Daten sowohl allgemein zugänglich als auch für die teilnehmenden Kliniken und Zentren einsehbar. In Anknüpfung an diese Erkenntnisse schlägt das Expertengremium vor, auch im öffentlichen Bewusstsein die Notwendigkeit und Bedeutung von Registern zu stärken. Darüber hinaus gilt es, die Bereitschaft der Patient:innen und Ärzt:innen zu erhöhen, Datensätze an die Register zu übermitteln und vor allem die Zugänglichkeit der Registerinhalte der Forschung durch öffentlich-rechtliche Einrichtungen ebenso wie durch privatwirtschaftliche Forschungseinrichtungen zu fördern.

Die Nutzung der Register setzt voraus, dass diese über ausreichende Infrastrukturen und Qualitätssicherungsmaßnahmen verfügen. Auch müsste sichergestellt werden, dass die Strukturen eine ausreichende Interoperabilität bezüglich der Daten ausweisen. Diese müsste vorzugsweise über die Grenzen Deutschlands hinaus international bzw. besser global aufgesetzt werden, um gerade bei seltenen Erkrankungen eine ausreichend große Anzahl von Datensätzen zur Verfügung stellen zu können.

Um all dies zu erreichen sind größere Investitionen erforderlich. Die Errichtung und die Verstetigung der Register sind nicht nur ein bedeutendes, sondern auch ein kostenintensives Element der verbesserten Datennutzung. Dem ließe sich allerdings auch in Erwartung des europäischen Gesundheitsdatenraums mit einem Modell Rechnung tragen, das die Nutzung an entsprechende Gebühren koppelt, um so eine mittelfristige Refinanzierung der Registerbildung zu sichern.

#### **4.2.3.5 Nutzen und Risiken**

Der Nutzen der Kernelemente dieses Ideensteckbriefs liegt im Wesentlichen in einer verbesserten Versorgungsqualität durch die Entwicklung von Therapeutika, einer Erhöhung der Diagnoserate und Beschleunigung der Diagnosestellung. Im Vergleich dazu wirken die Risiken eines gewissen Maßes an

Rechtsunsicherheit bei der Verwendung einer breiten Einwilligungserklärung und die hohen Anforderungen an die Sicherung der für die Forschung genutzten Datensätze als kontrollierbar.

#### 4.2.4 Handlungsoptionen für change4RARE

Die Expert:innen von change4RARE könnten im Kontext der vorgeschlagenen Ideen dieses Steckbriefs zur Datennutzung insbesondere ein Grobkonzept für das Fortbildungscurriculum für Ärzt:innen zur routinemäßigen Integration der breiten Einwilligungserklärung (Broad Consent 1.6 der MI-I) entwickeln. Sie könnten auch einen wesentlichen Beitrag zur Umsetzung eines Pilotprojekts für eine Integration in die stationäre und ambulante Versorgungslandschaft unter Integration der Aufklärungsinhalte in die Krankenhausinformationssysteme und Praxissoftware leisten.

### 4.3 Patientenpartizipation | Stärkung und Kompetenzaufbau der Selbsthilfe

Im Themenkreis Patientenpartizipation haben die Expert:innen drei Lösungsansätze entwickelt.

1. **Stärkung und Kompetenzaufbau der Selbsthilfe („Patientenexpert:innen“):** Dieser Lösungsansatz zielt auf die Qualifikation von Expert:innen, die sich für die Patient:innen in der Gesundheitsversorgung, der Selbstverwaltung und der Forschung einsetzen.
2. **Stärkung und Kompetenzaufbau auf individueller Patientenebene:** Hier geht es um die Schaffung von Informationen und Schulungsmöglichkeiten, die der einzelnen betroffenen Patientin bzw. dem einzelnen betroffenen Patienten helfen sollen, ihre bzw. seine Krankheit besser zu verstehen und intensiv und erfolgreich an der Behandlung mitzuwirken.
3. **Evaluation der Ergebnisse einer Patientenpartizipation auf den beiden vorstehend genannten Ebenen:** Dieser Lösungsansatz zielt auf die Messung der Qualität der Ausbildung von Patientenexpert:innen einerseits und der Qualität der Schulungsangebote für betroffene Patient:innen im individuellen Setting andererseits ab.

Die Expert:innen haben sich in ihrer Abstimmung dafür entschieden, den ersten Lösungsansatz intensiv auszuarbeiten und hierfür einen Ideensteckbrief zu erstellen.

#### 4.3.1 Hintergrund (das Problem)

Die Beteiligungs- und Beratungsfunktion der Patient:innen im Gesundheitssystem wurde in den letzten Jahren deutlich ausgebaut. Dennoch sind ihre Rollen noch immer **nicht demokratisch legitimiert** und ihre Kompetenzen zur Mitgestaltung und zur Mitentscheidung stark limitiert. Sie haben lediglich beratenden Anteil an wesentlichen Entscheidungen und nur selten wird auf ihre Erfahrungen und Kenntnisse zurückgegriffen, wenn Weiterentwicklungen des Gesundheitswesens gestaltet werden. Nach der Gesetzesbegründung zum GKV-Modernisierungsgesetz war Sinn und Zweck der Einführung des § 140f SGB V, der die Patientenbeteiligung erstmals im Gesetz verankerte, dass *„die Versicherten ... künftig stärker in die Entscheidungsprozesse der GKV, die die Versorgung betreffen, eingebunden werden“* sollen. [168] Bei der Gestaltung klinischer Prüfungen für die Zulassung von Arzneimitteln und Zertifizierung von Medizinprodukten haben Patient:innen kein Stimmrecht. Bei der Planung von Krankenhäusern, Arztsitzen oder anderen Einrichtungen der Leistungserbringung in der GKV sind

Patient:innen nur beratend beteiligt. Die Entscheidungen über die Aufnahme von Medizinprodukten in das Hilfsmittelverzeichnis (Liste der ordnungsfähigen Hilfsmittel) können zwar mit Patientenvertreter:innen beraten werden, finden dann aber ebenso ohne Patient:innen statt wie die Nutzenbewertung über Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Denn nach § 139a Abs. 5 SGB V haben Patientenvertreter:innen bei der Dossierbewertung im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung nur ein Stellungnahmerecht. Angesichts dieses Befundes ist die Schlussfolgerung erlaubt, die Patient:innen seien in diesem System „krass unterrepräsentiert“. [168]

Es fehlt nicht an Argumenten, die eine Begrenzung des Mitbestimmungs- und Mitgestaltungsrechts der Patient:innen begründen könnten. Hier ist in erster Linie an die fehlende **Qualifikation** der Patient:innen zu denken: Sie sind nicht „von Berufs wegen“ in Medizin, Pharmazie oder anderen Gesundheitswissenschaften ausgebildet. Dies bedingt einen Nachteil in der Verteidigung eigener Positionen und Bedürfnisse aus Betroffenensicht gegenüber spezifisch ausgebildeten Entscheider:innen im Gesundheitssystem. Es gibt sehr viel Expertise in der Patientenvertretung und sehr viele Persönlichkeiten, die mit viel Engagement große Erfolge erzielt haben. Es gilt nur noch, diese Expertisen ausreichend zu bündeln und zu verstetigen. Man müsste darauf hinwirken, dass entsprechende Karrieren für Patientenvertreter:innen ermöglicht und gefördert würden.

Neben der Herausforderung der Verstetigung der Qualifikation mag die Vertreter:innen schrecken, dass sie mit Entscheidungskompetenz auch **Haftung** übernehmen, ebenso wie das Gesundheitssystem gegenüber den Patient:innen haftet, wenn es die Entscheidungen auch in die Hände von Patientenvertreter:innen legt. Es ist darauf hinzuwirken, dass sich das Spektrum sachverständiger Vertreter:innen fortlaufend erweitert, damit in allen Bereichen des Gesundheitswesens entsprechende Patientenvertretungen etabliert werden können. [138]

Schließlich sind viele **Begriffe** und Bezeichnungen rund um die Patientenpartizipation unklar, was fehlgeleitete Diskussionen mit sich bringt. Begriffe wie „Partizipation“, „Selbsthilfe“ oder „Empowerment“ sind zu unscharf, um unter diesen Überschriften Veränderungen in der Struktur des Gesundheitswesens umzusetzen.

#### 4.3.2 Die Idee

Als Kernelemente der Idee haben die Expert:innen definiert, dass für die Unterstützung der Qualifikation der Patientenexpert:innen ein Curriculum entwickelt werden sollte, das modulartig das Wissen für die jeweiligen Kompetenzen benennt. Parallel dazu sollte ein Glossar erstellt werden, das die Terminologie beschreibt und mit konsensfähigen Definitionen eine Diskussion ohne Missverständnisse ermöglicht. Schließlich gilt es, die Prozesse für die Patientenbeteiligung zu analysieren und auf Verbesserungsmöglichkeiten hinzuwirken. Vor der Umsetzung, möglicherweise in einem Pilotprojekt, sollte eine gesundheitsökonomische Analyse die Kosteneffekte einer verbesserten Patientenbeteiligung analysieren. Für die zukünftige Verankerung können die aus den Vorüberlegungen gewonnenen Erkenntnisse auch in Formulierungshilfen für die Gesetzgebung abgebildet werden.

### 4.3.3 Kernelemente der Idee

#### 4.3.3.1 Curriculum

change4RARE hat sich mit der Idee befasst, ein Curriculum für Patientenexpert:innen zu entwickeln. Kern dessen ist ein modulares Ausbildungsmodell, das nicht nur für Patientenvertreter:innen, sondern auch für andere Stakeholder im Gesundheitswesen geeignet ist. In Deutschland gibt es bereits zahlreiche Einrichtungen, insbesondere an Krankenhäusern, die unter dem Begriff „Patientenakademie“ Bildungsangebote für Patient:innen bereitstellen. Diese sind im Wesentlichen krankheitsspezifisch und zielen darauf ab, die Patient:innen im Umgang mit ihrer Erkrankung zu schulen und durch einen verbesserten Einsatz der Therapie die Versorgungsqualität zu verbessern. Bislang gibt es nur wenig Bildungsangebote, die auch auf eine Stärkung der Patientenpartizipation im Sinne einer politischen Einflussnahme zielen. [169] Derartige Bildungsangebote müssen indikationsübergreifend sein (auch wenn sie einen Fokus auf seltene Erkrankungen haben). Damit der bzw. die Patient:in als sachkundige Person an relevanten Prozessen mitwirken kann, bedarf es eines *Patient Empowerments*. Systemkompetenz über die Funktionsweise des Gesundheitssystems sowie Gesundheits- bzw. Krankheitskompetenz sind im Zusammenhang der Befähigung einer Partizipation der Patientenvertreter:innen in Entscheidungsprozesse relevante Voraussetzungen. Verhandlungs- und Kommunikationskompetenzen sind zudem unerlässlich, um Entscheidungsträger:innen für das eigene Anliegen zu gewinnen.

Kern des Ausbildungsmodells ist ein **Basismodul**, das Wissen über das Gesundheitssystem, Begriffsdefinitionen, Rollen und Möglichkeiten der Patientenbeteiligung und Grundlagen über seltene Erkrankungen vermitteln kann. Es wird ergänzt um **Spezialmodule** zu Gesundheitspolitik, Digitalisierung, Forschung und Entwicklung, Öffentlichkeitsarbeit und *fund raising* sowie Kooperationen im Gesundheitswesen mit anderen Stakeholdern.

Mit dem Absolvieren des Curriculums sollte auch eine klare Qualifikation oder **Zertifizierung** verbunden sein, die eine Bewerbung auf spezifische Stellenprofile im Gesundheitswesen ermöglicht. Auch gilt es, für diese Berufsbezeichnung einen spezifischen Namen zu finden, der die Qualifikation in anerkannter und geschützter Weise zum Ausdruck bringt (ein aktueller Vorschlag ist „Patientenexpertin bzw. Patientenexperte“). Zugleich ist das Augenmerk darauf zu richten, dass mit der Etablierung einer solchen Berufsbezeichnung keine Disqualifikation oder Diskreditierung der bereits aktiven, hochengagierten Expert:innen in der Selbsthilfe einhergeht. Auch gilt es, die Integrität des Ehrenamtlichen zu wahren und die Professionalisierung nicht mit einer Kommerzialisierung gleichzusetzen.

Um diesen Prozess umzusetzen, bedarf es zunächst einer **Analyse** der vorhandenen Ausbildungsprogramme zur Patientenpartizipation und ihrer Inhalte. Anschließend können dann Leitbilder und Zielsetzungen für das zukünftige Curriculum entwickelt werden. Den besonderen Aspekten der seltenen Erkrankungen ist dabei Rechnung zu tragen. Die Zielsetzung einer effektiveren Patientenvertretung bis hin zur Mitbestimmung sollte dabei den gestaltenden Rahmen geben. Auch

gilt es, **patientenrelevante Outcomes** in der Versorgungsqualität zu definieren und im Curriculum zu thematisieren, wie diese artikuliert, erreicht und gemessen werden können.

Aus rechtswissenschaftlicher Sicht soll untersucht werden, ob und in welchen Bereichen eine Anpassung des rechtlichen Rahmens im Falle von veränderten Kompetenzen und Funktionen der Patientenvertretung erforderlich ist. Gegebenenfalls werden hierzu Formulierungshilfen für die Gesetzgebung erstellt. Einschlägige Expert:innen der Medizin, des Gesundheitswesens und der Patientenvertretung sollen das Curriculum in einem Online-Prozess im Rahmen von change4RARE entwickeln, in einem virtuellen Round-Table unter Einbindung von zusätzlichem externen Sachverstand diskutieren, validieren und finalisieren. Das Curriculum lässt sich danach als Angebot und Expertenvorschlag in die politische Kommunikation tragen und diskutieren.

#### 4.3.3.2 Glossar

Der bereits angesprochenen Begriffsunsicherheit und -vielfalt beabsichtigt change4RARE durch ein Glossar zu begegnen. Im Kontext der Patientenorientierung verwendete Begriffe sollen gesammelt, analysiert und katalogisiert sowie Legaldefinitionen und Rechtsprechung berücksichtigt werden. Auch Begriffe aus dem Ausland und ihre gängige Interpretation kommen dafür in Betracht. Gegebenenfalls werden neue **Definitionen und Interpretationen** entwickelt.

Das Glossar soll durch die Expert:innen evaluiert, finalisiert und auf der Website von change4RARE **veröffentlicht** werden. Es ist Bestandteil einer erweiterten Öffentlichkeitsarbeit rund um die Stärkung der Patientenkompetenz. Damit wird ein Standard für Begrifflichkeiten in diesem Umfeld gesetzt. Bestehende Glossare, wie das vom Fachverband zur Unterstützung von Selbsthilfegruppen (Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e. V., DAG SHG) [170], werden gesichtet und um weitere Begrifflichkeiten ergänzt. Auf der Website change4RARE soll um Feedback gebeten und auf dieser Basis das Glossar stetig weiterentwickelt werden.

#### 4.3.3.3 Prozessdefinitionen

Patientenorientierung und Patientenbeteiligung müssen sich durch strukturierte Prozesse abbilden, die auf abstrakt-genereller Ebene vorgeplant und für konkret-individuelle Situationen anzupassen sind. Hierzu sollten die bestehenden Prozesse analysiert und ausgewertet werden. Als Beispiele mögen hier die Patientenbeteiligung im G-BA, in den Gremien für die Arzneimittelzulassung und auch für die Bedarfsplanung durch die Ausschüsse auf Landesebene gelten.

Für die analysierten Prozesse sollen Herausforderungen, Hindernisse und Erfolgsfaktoren ermittelt und auf eine abstrakte Ebene überführt werden. Dazu gilt es, die erforderlichen Qualifikationen und Kompetenzen sowie die Auswahlmechanismen zu beschreiben. Des Weiteren sind Prinzipien zur Ansprache und Einbindung in Entscheidungsgremien darzustellen. Auch Vergütungsmechanismen wie Entschädigungen und Aufwendungsersatz sollen geprüft sowie beschrieben werden. Ein wesentlicher Kernpunkt der Prozesse ist auch der Umgang mit **Interessenkonflikten**, konkret der Zusammenarbeit mit Unternehmen der privaten Wirtschaft oder anderen Einrichtungen und deren Einfluss auf die

Beratungstätigkeit sowie Entscheidungsbildung. Schließlich sollen Prozesse zur Qualitätssicherung und Weiterentwicklung des Systems integriert werden. Sodann sollte untersucht werden, in welchen weiteren Bereichen der Gesundheitsversorgung eine Patientenbeteiligung noch nicht erreicht ist, aber gleichwohl sinnvoll erscheint, um die Versorgungsqualität zu erhöhen.

#### **4.3.3.4 Gesundheitsökonomische Analyse**

Eine **gesundheitsökonomische Analyse** soll die Kosteneffekte bei einer Anwendung der neu definierten Prozesse untersuchen. Diese soll sowohl die direkten als auch die indirekten Auswirkungen auf das System umfassen. Als Kosten sind beispielsweise Aufwände für die Bildungsprogramme auf Basis des entwickelten Curriculums zu berücksichtigen.

#### **4.3.3.5 Anpassungen der Rahmenbedingungen**

Die ermittelten Patientenbeteiligungsmöglichkeiten sollen validiert und priorisiert werden. Daraus können dann die tragenden Prinzipien einer Prozessdefinition für die Patientenbeteiligung abgeleitet werden. Auch für die neu definierten Prozesse gilt es zu prüfen, ob aus rechtlicher Sicht Anpassungen der Rahmenbedingungen erforderlich sind. Dies gilt insbesondere für die Frage, inwieweit und unter welchen Voraussetzungen Finanzmittel der GKV für die Aufgabe eingesetzt werden. Gegebenenfalls sollten auch für diese Anpassungen **Formulierungshilfen** erstellt werden.

Die so entstandenen Prozessdefinitionen sollen in eine gesellschaftliche Diskussion eingebracht werden. Vor dem Hintergrund des im Koalitionsvertrag verankerten Vorhabens, die Patientenvertretung im G-BA zu stärken [171], ist es wahrscheinlich, dass die Anregungen aufgegriffen und berücksichtigt werden.

Ein vergleichbarer abstrakt-genereller Leitfaden für Prozesse der Patientenbeteiligung existiert bislang noch nicht. Die Verordnung zur Beteiligung von Patient:innen in der GKV (Patientenbeteiligungsverordnung) des damaligen Bundesministeriums für Gesundheit und soziale Sicherung regelt nur die Anforderungen an maßgebliche Organisationen auf Bundesebene, beschreibt anerkannte Organisationen sowie die Möglichkeiten zur Anerkennung weiterer Organisationen und befasst sich in einem kurzen Paragraphen mit dem Verfahren der Beteiligung. [172] Die hier angesprochenen und geforderten Prozessdefinitionen bilden einen sehr viel weitergehenden Rahmen zur allgemeinen Anwendung verschiedener Formen der Patientenbeteiligung, der so in dieser Form noch nicht mit einer entsprechend breiten Verankerung in den unterschiedlichen Stakeholdergruppen erstellt wurde.

#### **4.3.3.6 Pilotprojekt**

Auf der Basis des Curriculums und unter Berücksichtigung des Glossars sowie der Prozessdefinitionen soll ein Pilotprojekt zur Ausbildung von Patient:innen entwickelt werden. Die Ausbildung beinhaltet das Basismodul und weitere Spezialmodule, die in einen Lehrgang mit entsprechender Infrastruktur und entsprechend qualifiziertem Personal einzubetten sind. In diesem Konzept sollen die Inhalte nach anerkannten Prinzipien des *adult learning* vermittelt und verstetigt werden.



Das Projekt kann mit externen Partner:innen entwickelt werden, etwa Unternehmen der Gesundheitswirtschaft oder Universitätskliniken sowie Krankenhausketten, die ihre Kernkompetenzen dabei einbringen können.

Für das Pilotprojekt könnte es drei **Finanzierungsmöglichkeiten** geben: Es kann über eine **Public Private Partnership** finanziert werden oder als Förderpreis für den **Innovationsfond** ausgestaltet sein. Ein vergleichbares Projekt wurde jedenfalls bislang, soweit ersichtlich, vom Innovationsausschuss noch nicht gefördert. Schon bei der Konzeption sollte bedacht werden, wie im Fall einer erfolgreichen Evaluierung das Konzept durch Überführung in die „Regelversorgung“ verstetigt werden kann. Schließlich könnte das Pilotprojekt auch als ein **mit Bundesmitteln gefördertes Projekt** im Rahmen einer zukünftigen Ausschreibung vorgeschlagen werden.

#### 4.3.3.7 Nutzen und Risiken

Als **Nutzen** des im Ideensteckbrief vorgestellten Lösungsansatzes ist aus Sicht der Expert:innen vor allem eine effektivere Patientenvertretung zu erkennen. Damit können die Interessen der Patient:innen im Versorgungsgeschehen besser berücksichtigt und eine echte Mitbestimmung erreicht werden. Im Hinblick auf die Ergebnisse von Diagnostik und Therapie ist bei einer erfolgreichen Umsetzung zu erwarten, dass die patientenrelevanten Outcomes stärker betont werden und insgesamt ein besserer Outcome in allen Handlungsfeldern erreicht wird. Schließlich können damit Erfahrung und Wissen der Patient:innen auch als Ressource im System zur Verbesserung der Versorgungsqualität besser eingesetzt werden.

Als mögliches **Risiko** ist eine fehlende Akzeptanz der Patientexpert:innen im System anzuführen. Die Rolle der Patientexpert:innen muss von der Mehrheit der Organisationen in der Selbsthilfe getragen werden. Auch bringt die Notwendigkeit einer Finanzierung der Curricula das Risiko einer Abhängigkeit mit sich. Die Unabhängigkeit der Selbsthilfe, das Ehrenamt, darf durch die Finanzierung von Bildungsprogrammen nicht gefährdet werden. Auch muss auf eine gute Balance zwischen den Selbsthilfeorganisationen und den Patientexpert:innen geachtet werden. Sie sollten synergistisch und in enger Abstimmung miteinander an denselben Zielen arbeiten.

#### 4.3.4 Handlungsoptionen für change4RARE

Die Expert:innen ziehen es als realistisch in Betracht, dass im Rahmen des Projektes change4RARE Grundzüge des Curriculums und ein Glossar entwickelt werden.

### 4.4 Versorgungsprozesse | Intelligente elektronische Patientenakte

Im Lösungsfeld Versorgungsprozesse haben die Expert:innen zwei Lösungsansätze entwickelt:

1. **Intelligente elektronische Patientenakte:** Die Funktionalität der elektronischen Patientenakte (ePA) soll um standardisierte, interoperable Inhalte aus allen verfügbaren Datenquellen erweitert werden und unter Wahrung des Datenschutzes ein patientenzentriertes Zugriffsmanagement ermöglichen.

2. **Patientenfürsprecher:innen seltene Erkrankungen im Bundestag:** Zusätzlich zum Patientenbeauftragten der Bundesregierung sollte eine Beauftragte bzw. ein Beauftragter für die Belange der Patient:innen mit seltenen Erkrankungen im Bundestag verankert werden, um die öffentliche Debatte und das Bewusstsein über seltene Erkrankungen zu verstärken.

Die Expert:innen haben sich im Hinblick auf die Dringlichkeit und die Aussichten auf eine politische Durchsetzbarkeit für den ersten Lösungsansatz entschieden und für diesen einen Ideensteckbrief entwickelt.

#### **4.4.1 Hintergrund (das Problem)**

In der vergangenen Legislaturperiode ist die elektronische Patientenakte im Sozialgesetzbuch und damit auch in der GKV rechtlich („theoretisch“) verankert worden. In der Praxis wird sie, Stand Januar 2023, allerdings weniger als von einem Prozent der gesetzlich Versicherten in Deutschland genutzt. [173] In der gegenwärtig bestehenden Ausgestaltung (Ausbaustufe 1.1 [174]) eignet sich die elektronische Patientenakte als grob strukturierter Ablageort für Dateien, die von Versicherten oder deren Behandelnden (Ärzt:innen oder Krankenhaus) in die Akte übertragen werden können. Eine Darstellung der Befunde, Diagnosen und Therapien in einheitlichen Sprachen wie FHIR, SNOMED und LOINC ist in der ePA gegenwärtig nicht möglich. Daher können die Erkenntnismöglichkeiten intelligenter Suchen oder Abfragen und der Einsatz von Algorithmen zur Mustererkennung nicht genutzt werden. Das in den Daten liegende Potenzial zur Diagnostik und Begleitung der Therapie insbesondere seltener Erkrankungen wird damit nicht genutzt. Dieses wiederum mag ein weiterer Grund für die fehlende Akzeptanz der ePA sein, weil sich der Nutzen in der gegenwärtigen Form nicht vermitteln lässt.

#### **4.4.2 Die Idee**

Der Lösungsansatz zielt darauf, die gegenwärtige elektronische Patientenakte in eine intelligente elektronische Patientenakte zu überführen, sodass patientenbezogene Daten aus allen zugänglichen Quellen in einem interoperablen Format über einheitliche Sprachen integriert und damit entsprechend den „FAIR“-Prinzipien (Findable, Accessible, Interoperable and Reusable) auch genutzt werden können.

#### **4.4.3 Kernelemente der Idee**

Der Lösungsansatz umfasst:

- eine tiefe Integration der vorhandenen, patientenbezogenen Daten in die elektronische Patientenakte, indem die Datenbasis um verfügbare Daten aus allen wesentlichen, zugänglichen Quellen verbreitert wird
- eine intelligente, interaktive Nutzungsmöglichkeit der Daten (nicht nur für Patient:innen), die dem Stand der Technik entspricht

- ein Verfahren, mit dem über die Gesetzgebung und Finanzierung auch tatsächlich die konkrete Funktionalität für Patient:innen insbesondere mit seltenen Erkrankungen implementiert werden kann

#### 4.4.3.1 Datenbasis verbreitern

Neben der bereits vorgesehenen Möglichkeit einer Integration von Daten aus der ambulanten und stationären Versorgung sollten auch Daten Zugang in die ePA finden, die über Befundberichte und Epikrisen hinausgehen, wie zum Beispiel Elektrokardiogramme, radiologische Bilder und Labordaten. Daten aus elektronischen Arztbriefen im PDF-Format sollten in einheitliche Sprachen extrahiert und strukturiert werden. Zu den Erweiterungen zählen aber auch solche Daten, die die Patient:innen bei sich selbst erhoben haben (PROMs), möglicherweise aus Wearables, digitalen Anwendungen (z.B. DiGA) oder einem Patiententagebuch. Maßgeblich wird es hierbei darauf ankommen, Formate und Sprachen so zu definieren, dass sie im Hinblick auf eine intelligente Auswertung auch die notwendigen Ergebnisse bereitstellen können (siehe oben Kapitel 4.1).

Diese Vorgaben sind im Sozialgesetzbuch als Auftrag an die Gesellschaft für Telematik (Gematik) bereits angelegt (§§ 311, 341 SGB V). Es ist allerdings auch zu beobachten, dass die Umsetzung nicht zeitgerecht erfolgt bzw. vom Gesetzgeber, zuletzt mit dem Krankenhauspflegeentlastungsgesetz [175], weiter verschoben wird. Es ist daher nicht nur sinnvoll, sondern auch geboten, die Initiative zu ergreifen und gemeinsam mit anderen Stakeholdern des Gesundheitswesens die Datenbasis der elektronischen Patientenakte interoperabel zu verbreitern.

Um dieses Ziel konkret und strukturiert zu erreichen, sollten in einem **Katalog von Datenquellen** die in der ePA enthaltenen Daten und das zu verwendende Datenformat dargestellt werden. Es muss weiterhin angegeben werden, welche **Werkzeuge** für einen Transfer in ein interoperables Datenformat zur Überführung in die elektronischen Patientenakte erforderlich sind. Soweit notwendig sollte die Interoperabilität auch durch **gesetzliche Vorgaben** flankiert werden, um Standards zu setzen, die einen Wettbewerb innovativer Produkte zur Datennutzung ermöglichen. Hierzu können Gesetzgebungsvorschläge und Formulierungshilfen entwickelt werden.

#### 4.4.3.2 Nutzung auf dem Stand der Technik

Eine wie zuvor beschriebene interoperable ePA wird intelligenten Suchabfragen und Auswertungen zugänglich sein, wie etwa einem kontinuierlichen Interaktions- und Kontraindikationscheck. Hierzu bedarf es einer sicheren und den datenschutzrechtlichen Anforderungen entsprechenden Cloud-Lösung des Datenspeicherortes. Ein benutzerfreundliches User-Interface (Dashboard) mit Zugriffsmöglichkeiten von verschiedenen Endgeräten aus erhöht die Anwendungs- und Einsatzmöglichkeiten.

Die Zielfunktionalitäten sollten als Katalog für intelligente Anwendungen in Bezug auf eine ePA für seltene Erkrankungen definiert werden und dabei obligate und fakultative Anteile umfassen. Da die Anwendungen aufgrund der Bereitstellung von Informationen für diagnostische oder Monitoring-

Zwecke voraussichtlich als **Medizinprodukt** zu klassifizieren sind, entsteht für die Entwickler:innen ein zusätzlicher Aufwand für die Konformitätsbewertung. Daher könnten geeignete Anwendungen als „SE geeignet“ ausgewiesen werden, um für die Entwickler:innen einen Vermarktungsvorteil zu setzen.

#### **4.4.3.3 Implementierung**

Für die Implementierung ist der gesetzliche Rahmen zu analysieren und zu überprüfen, welche Anpassungen erforderlich sind. Die inhaltliche Ausgestaltung sollte durch entsprechend qualifizierte Expert:innen aus dem niedergelassenen und stationären Bereich, aber auch aus der Informationstechnologie erfolgen. Gegebenenfalls ist ein Modellprojekt auch durch eine Ausschreibung mit öffentlich-rechtlichen Fördermitteln zu realisieren. Ein kontinuierlicher Abgleich mit den durch die EU-Kommission zu entwickelnden Vorgaben für eine elektronische Patientenakte innerhalb der Europäischen Union im Rahmen der Umsetzung der Verordnung über einen europäischen Gesundheitsdatenraum (EHDS-VO-Entwurf) ist erforderlich.

Ein wichtiger Aspekt der Implementierung ist die Information der Patient:innen über die Möglichkeiten und Chancen der Nutzung, ebenso wie über die Risiken und Gefahren einer unzureichenden Nutzung. Daher sollte für die Patient:innen ein strukturiertes Informationsprogramm über die Optionen der elektronischen Patientenakte entwickelt werden, das nicht nur die Vorgaben für das Opt-out und die rechtlichen Rahmenbedingungen erläutert, sondern auch die Voraussetzungen für eine optimale Nutzung in den Blick nimmt. Leitbild ist der bzw. die informierte Patient:in im Kontext eines patientenzentrierten Zugriffsmanagements.

#### **4.4.3.4 Nutzen und Risiken**

Mit der Bereitstellung einer intelligenten elektronischen Patientenakte und der darauf aufsetzenden Technologie können überflüssige Untersuchungen vermieden, Medikamentenwirkungen und Nebenwirkungen besser erfasst, Kontraindikationen schneller entdeckt und wichtige patientenbezogene Daten am Point of Care interoperabel zugänglich gemacht werden. Dies wird die Versorgungsqualität verbessern und, weil für Patient:innen und Leistungserbringer:innen unmittelbar einsichtig, die Akzeptanz der elektronischen Patientenakte wie auch die Qualität von Therapieentscheidungen erhöhen. Mit der steigenden Verbreitung und verbesserten Nutzung werden sich diese Effekte über die Jahre noch verstärken.

#### **4.4.4 Handlungsoptionen für change4RARE**

Die Expertengruppe ist sich bewusst, dass diese Aufgabe eine große Herausforderung ist, die sie nicht allein lösen kann. Gleichwohl sieht sie ihre Aufgabe darin, hierfür wesentliche Impulse zu setzen und mit Ideen und Entwürfen dazu beizutragen, dass eine Transformation des bestehenden Speichermediums in eine intelligente elektronische Patientenakte möglichst beschleunigt wird. Hierzu zählen etwa Vorgaben für ein feingranulares Berechtigungskonzept, eine Desktop-Version, Vertreterfunktionen, die Datenfreigabe zu Forschungszwecken oder die Einbindung der Daten aus digitalen Gesundheitsanwendungen und strukturierten Behandlungsprogrammen (DMP).

## 4.5 Versorgungsstruktur | Patientenbegleitung als Element der Versorgungsstruktur

Im Lösungsfeld Versorgungsstruktur haben die Expert:innen drei Lösungsansätze entwickelt:

1. **Patientenbegleitung als Element der Versorgungsstruktur:** Die richtigen Leistungserbringer nach der Diagnosestellung zu identifizieren und den therapeutischen Weg zwischen den Sektoren erfolgreich zurückzulegen, erweisen sich als hohe Herausforderungen und erfordern eine aktive Begleitung der Patient:innen durch das System. Die Entwicklung einer neuen Lotsenstruktur ist das Kernelement dieses Ansatzes.
2. **Mediziner Ausbildung Mindset SE/Digital:** Eine wichtige und praktikable Möglichkeit zur Verbesserung der Struktur wurde darin gesehen, im Rahmen der Mediziner Ausbildung eine vermehrte Aufmerksamkeit auf das Vorhandensein seltener Erkrankungen („Mindset: daran denken!“) und digitaler Elemente der Diagnostik zu verwenden.
3. **Telemedizinischer Diagnostikanbieter:** Als dritter Lösungsansatz wurde vorgeschlagen, die Expertise zur Diagnostik seltener Erkrankungen über ein Netz telematischer Versorgungsanbieter bereitzustellen. Nicht der oder die Patient:in, sondern die Information soll reisen. So könnte im Verbund der niedergelassenen Ärzt:innen vor Ort mit einem Kompetenznetz telemedizinisch zugeschalteter Expert:innen die Zeit bis zur Diagnostik und therapeutischen Entscheidung beschleunigt werden.

Die Expert:innen haben im Abstimmungsprozess den ersten Lösungsansatz aufgrund höchster Priorität, Umsetzbarkeit und Effektivität ausgewählt. Dieser wird im Folgenden skizziert.

### 4.5.1 Hintergrund (das Problem)

Nach der langen Odyssee bis zur Diagnose stellt sich bei den Patient:innen zunächst Erleichterung ein. Die Erkrankung ist identifiziert, die Ursache der Beschwerden geklärt. Für einen kleinen Teil der Fälle gibt es auch einen therapeutischen Ansatz. Doch letztlich sind Patient:innen in dieser Situation häufig erst einmal überfordert. Denn zunächst fehlt ihnen das Wissen, ihre Krankheit zu verstehen. Noch wissen sie nicht, welche Leistungserbringer und insbesondere welche Spezialist:innen an welchem Ort zur weiteren Betreuung und Behandlung zur Verfügung stehen. Auch ist ihnen unklar, wie sie die jetzt notwendigen Schritte zeitlich, räumlich und administrativ bewältigen können. Viele Patient:innen fühlen sich in dieser Situation alleingelassen und brauchen Unterstützung.

### 4.5.2 Die Idee

Eine entsprechend qualifizierte medizinische Fachkraft sollte den Patient:innen in dieser Situation zur Verfügung stehen, Informationen vermitteln, sich um die Belange der Patient:innen kümmern und dabei unterstützen, die richtigen und mit der entsprechenden Expertise ausgestatteten ambulanten oder stationären Einrichtungen anzusteuern. Diese medizinische Fachkraft mag man als „Coach“ oder als „Kümmerer“, als „Patientenbegleiter:in“ oder „**Lots:in**“ ansehen. Sie soll die Patient:innen durch das System navigieren. Einige Zentren zur Erkennung und Behandlung seltener Erkrankungen haben bereits vergleichbare Strukturen entwickelt und mit den Patientenlots:innen gute Erfahrungen gemacht. [176] Es fehlt allerdings an einer flächendeckenden und standardisierten Struktur eines solchen neuen Versorgungselements.

### 4.5.3 Kernelemente der Idee

Als Kernelemente der Idee haben die Expert:innen erkannt, dass zunächst eine Definition des bzw. der Patientenlots:in etabliert werden muss. Zugleich sollte definiert werden, welche Qualifikationen für diese neue Funktion erforderlich sind. Auch gilt es zu entwickeln, wie der Zugang zu der Funktionalität ressourcenschonend gesteuert werden kann und wie eine Vergütung der Lots:innen erfolgt. Um eine sachgerechte Allokation zu erreichen und dem Wirtschaftlichkeitsprinzip zu genügen, sollte auch eine Qualitätssicherung bezüglich der neuen Funktion verankert werden. Auch ist eine gesundheitsökonomische Kostenabschätzung für das Vorhaben geboten. Schließlich kann in Betracht gezogen werden, die Lotsenfunktion im Rahmen eines Förderprojekts des Innovationsfonds zu testen.

#### 4.5.3.1 Definition und Qualifikation

„Patientenlots:innen“ als spezifisch qualifizierte, medizinische Fachkräfte zur Begleitung von Patient:innen mit seltenen Erkrankungen sind gegenwärtig im System nicht definiert. Als Qualifikation sollte zunächst **Systemkompetenz** vorausgesetzt werden. Die generelle Funktionsweise des Gesundheitssystems, ambulante und stationäre Kapazitäten, Abrechnungswege und Kostenübernahme bei veranlassten Leistungen sind Kernelemente dieser Systemkompetenz. **Krankheitsspezifische Kenntnisse** können demgegenüber angesichts der Vielzahl seltener Erkrankungen nicht von vornherein erwartet werden. Es sollte allerdings sichergestellt werden, dass die Patientenlots:innen auf eine Wissensdatenbank zugreifen können, die es ihnen ermöglicht, die wichtigsten, krankheitsspezifischen Eckpunkte einer seltenen Erkrankung in Erfahrung zu bringen und die so gewonnenen Erkenntnisse für die Patient:innen einzusetzen. Soweit die Lots:innen in Anwendung des krankheitsspezifischen Wissens auch mit der Abstimmung und Begleitung weiterer diagnostischer oder therapeutischer Schritte befasst werden, ist eine Koordination mit den betreuenden fachärztlichen Spezialist:innen erforderlich.

Diese Anforderungen lassen sich von Gesundheits- und Krankenpfleger:innen und medizinischen Fachangestellten erfüllen. Mit Blick auf die spezifischen Versorgungsstrukturen der Zentren, des Modellvorhabens für Genomsequenzierung und anderer Projekte im Umfeld der seltenen Erkrankungen sollte ein zusätzliches Weiterbildungsangebot entwickelt werden, das gegebenenfalls auch zur Zertifizierung mit entsprechender **Zusatzbezeichnung** berechtigt.

#### 4.5.3.2 Zugang

Die Inanspruchnahme von Patientenlots:innen sollte an die Entscheidung zugelassener Leistungserbringer geknüpft werden, denn zwangsläufig ist sie eine kostenauslösende Maßnahme und damit eine Allokation von Ressourcen der GKV. Diese unterliegt dem Gesetzesvorbehalt und bedarf daher einer Verankerung im Sozialgesetzbuch, zugleich muss sie auch dem Wirtschaftlichkeitsgebot genügen. Zugelassene Leistungserbringer müssen demnach entscheiden, ob die Leistung zweckmäßig, ausreichend, nicht mehr als notwendig und wirtschaftlich ist. Es liegt damit nahe, die Verordnung der Leistungen der Patientenlots:innen als **veranlasste Leistung** (von der Systematik her ähnlich wie bei der Physiotherapie) zugelassener Vertragsärzt:innen oder Zentren auszugestalten. Wie oben

beschrieben, ist voraussichtlich im Regelfall eine Koordination mit den betreuenden fachärztlichen Spezialist:innen erforderlich, sodass die Beschränkung auf die entsprechend qualifizierten Zentren für seltene Erkrankungen sinnvoll sein könnte. Die Verordnung der Leistungen der Patientenlots:innen bedürfen dann jeweils im Einzelfall auch einer inhaltlichen und zeitlichen Begrenzung. Aufgrund der räumlichen Verteilung der Zentren und auch der Lots:innen sollte eine Betreuung per Videokonferenz oder mithilfe anderer telemedizinischer Möglichkeiten die regelmäßig zu wählende Form der Betreuung sein. Die nähere Ausgestaltung könnte der G-BA in einer Patientenlotsen-Richtlinie vornehmen.

#### **4.5.3.3 Vergütung**

Soweit ersichtlich werden die bestehenden Lotsensysteme aus Mitteln des Zentrums finanziert, bei denen diese Lots:innen angestellt sind. Es bestehen Zweifel daran, dass dieses Konzept langfristig ohne Konkurrenz der eigenverwendeten Mittel und der auf diesem Wege extern eingesetzten Mittel umsetzbar ist. Auch fehlt es bei diesem Vergütungskonzept an einer Kontrolle der Wirtschaftlichkeit und an einer Zuweisung der Kosten zu den Krankenkassen der jeweiligen Versicherten. Die Expert:innen schlagen daher vor, einen **Leistungskatalog** zu erstellen, der die von den Lots:innen erbringbaren Leistungen, deren Dokumentationspflicht und Vergütungspositionen umfasst.

#### **4.5.3.4 Qualitätssicherung**

Die Lotsenfunktion wird für die Patient:innen mit seltenen Erkrankungen eine wichtige Rolle für eine zeitnahe und effektive Inanspruchnahme von Leistungen sein. Sie ist eine Weichenstellung mit besonderer Auswirkung auf die Qualität der Versorgung. Die Expert:innen empfehlen daher, Qualitätsparameter zu definieren und eine Qualitätssicherungsmaßnahme für diese Funktion zu etablieren.

#### **4.5.3.5 Förderprojekt des Innovationsfonds**

Die Expert:innen schlagen vor, ein Projekt zur Untersuchung der Qualitätsverbesserung durch Lotsenversorgung zu entwickeln und seine Förderung durch den Innovationsfonds beim G-BA zu beantragen. In einem solchen größeren Vorhaben sollten ein Teil der Zentren für seltene Erkrankungen und einige Krankenkassen als verantwortliche Träger firmieren. Ein wissenschaftliches Institut zur Begleitevaluation ist zusätzlich zu integrieren. Die Zielsetzung sollte der Nachweis sein, dass durch den Einsatz der Lots:innen die Patient:innen effektiver durch das System navigiert werden können und eine Verbesserung der Versorgungsqualität erreicht wird.

Dieses Förderprojekt unterscheidet sich von einem bereits durch den G-BA geförderten Projekt, ZSE-DUO [22], das sich unter anderem auch mit der Überleitung der Betroffenen in die Regelversorgung zur Einleitung einer Therapie befasst: In den elf am Projekt beteiligten Zentren für seltene Erkrankungen wird eine duale Lotsen-Anlaufstelle geschaffen. Zur Teilnahme am Projekt ZSE-DUO werden Personen eingeladen, die aufgrund einer unklaren Diagnose an einem teilnehmenden Zentrum für seltene Erkrankungen vorstellig wurden. Die Projektteilnehmenden werden entweder im Rahmen

der aktuellen Versorgungsstandards in einer Sprechstunde für unklare Diagnosen durch eine Fachärztin bzw. durch einen Facharzt betreut oder bei der neuen Versorgungsform von Anfang an sowohl von somatischen Fachärzt:innen als auch von Fachärzt:innen der Psychosomatischen Medizin oder Psychiatrie behandelt. Am Projekt sollen etwa 1.300 Patient:innen teilnehmen; es wird für 48 Monate mit insgesamt ca. 5,5 Millionen Euro gefördert. Auch wenn dieses Projekt nicht mit der hier vorgeschlagenen Lotsenfunktion befasst ist, sollten dessen Ergebnisse daraufhin überprüft werden, ob Erfahrungen übertragbar sind.

#### **4.5.3.6 Nutzen und Risiken**

Die Lotsenfunktion wird dazu beitragen, dass die Zentren und betreuenden Ärzt:innen von administrativen Funktionen entlastet werden und Patient:innen die bestehenden Ressourcen effektiver in Anspruch nehmen können. Die Lots:innen haben mehr Zeit für die Patient:innen und sind auch besser erreichbar. Entscheidungen können schneller getroffen werden, Leerlaufzeiten werden vermieden, falsche Weichenstellungen von vornherein verhindert und im Ergebnis wird die **Versorgungsqualität** verbessert. Dem stehen möglicherweise **Mehrausgaben** des Systems gegenüber. Diese potenzielle Kostenbelastung sollte durch eine **gesundheitsökonomische Begutachtung** bereits im Vorfeld analysiert und gegebenenfalls im Rahmen des anzustoßenden Förderprojektes des Innovationsfonds gesondert bewertet werden. Die sich aus der arbeitsteiligen Funktion der Lots:innen ergebenden **Haftungsrisiken** sind durch vorausschauende Aufgaben- und Kompetenzzuweisungen im Sinne standardisierter Entscheidungsabläufe zu neutralisieren.

#### **4.5.4 Handlungsoptionen für change4RARE**

Die Expert:innen halten es für realistisch, dass sie konzeptionell an den Qualifikationsvorgaben der Patientenlots:innen und den Strukturen und Prozessen für den Zugang zum Lotsensystem Entwicklungsarbeit leisten.



## 5. Zusammenfassung und Ausblick

„**Wissen verbinden, Perspektiven schaffen**“ – dieses Leitmotiv der Initiative change4RARE gibt auch die Richtung für dieses Whitebook vor. Es fasst zusammen, in welcher Situation die Patient:innen mit seltenen Erkrankungen sind und was bisher getan wurde. Vor allem aber zeigt das Whitebook, was noch zu tun ist – und welche Herausforderungen und Lösungsvorschläge die change4RARE-Expert:innen für die Versorgung von Patient:innen mit seltenen Erkrankungen bisher gesammelt haben (Kapitel 3) und welche Lösungskonzepte dabei priorisiert und entwickelt wurden (Kapitel 4).

Seltene Erkrankungen stellen besondere Herausforderungen an das Gesundheitswesen. Die Seltenheit der Erkrankungen erschwert ihre Forschung und Versorgung – im Vergleich zu den Volkskrankheiten und gemessen an der Zahl der seltenen Erkrankungen forschen nur wenige Wissenschaftler:innen zu seltenen Erkrankungen, kennen sich nur wenige Mediziner:innen mit der Diagnose und Behandlung von seltenen Erkrankungen aus, ist die Arzneimittelentwicklung mit hohen Risiken und Investitionen verbunden. Die Komplexität der Krankheitsbilder erfordert die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit patientenorientierten Versorgungsstrukturen innerhalb des Gesundheitssystems. Dafür fehlt es jedoch an geeigneten Organisationsstrukturen sowie den notwendigen Dateninfrastrukturen und IT-Standards.

Das Whitebook benennt konkrete Handlungsfelder für diese Herausforderungen und formuliert Lösungsansätze dafür. Im Bereich der Forschung werden beispielsweise neue Formen im Studiendesign und in der Studiendurchführung diskutiert, um die Patientenrekrutierung und die niedrige Evidenzlage bei Kindern und Jugendlichen zu adressieren. Für den Marktzugang von Orphan Drugs werden neue Preisdeterminanten genannt, die die fehlende transparente und auskömmliche Preisbildung von Orphan Drugs thematisieren. Im Bereich der Versorgungsstrukturen und -prozesse werden interdisziplinäre Boards vorgeschlagen, die virtuell und patientenorientiert Diagnostik- und Behandlungsabläufe koordinieren und auf den fehlenden flächendeckenden Zugang zu erweiterter Diagnostik und Therapie eingehen. Die Etablierung von Case Manager:innen und die Einräumung eines Stimmrechts für Patientenorganisationen im G-BA sind Lösungsansätze, die zur verbesserten Patientenorientierung in der Versorgung von Patient:innen mit seltenen Erkrankungen diskutiert werden. Im Bereich Daten werden beispielsweise die Harmonisierung von Datenschutzregelungen, die Etablierung einer europäischen Infrastruktur für Register oder die Nutzung von Künstlicher Intelligenz zur Diagnosestellung und zum Patientenmonitoring vorgeschlagen, um die für eine verbesserte Versorgung erforderlichen Anforderungen an den Datenschutz sowie die Datenerhebung und -nutzung zu erfüllen.

**Seltene Erkrankungen erfordern nicht seltenes, sondern richtiges und häufiges Handeln.** Deswegen wurden in der change4RARE-Werkstatt fünf Lösungskonzepte ausgewählt, die aufgrund ihrer Dringlichkeit, Umsetzbarkeit und Relevanz für Patient:innen priorisiert entwickelt werden:

- **Datenerhebung: Definition und Erweiterung der Datenquellen**

Für die erhobenen Daten sollen Voraussetzungen geschaffen werden, unter denen sie in ihrer Gesamtheit als einheitliche Datenquelle nutzbar sind. Dafür sollen Daten und Datenquellen zunächst eindeutig benannt, Datenstandards definiert und Mechanismen für Datenverlauf und -vollständigkeit festgelegt werden.

- **Datennutzung: Verbesserte Datennutzung durch Empowerment von Ärzt:innen und Patient:innen**

Zielsetzung ist die Stärkung der Akzeptanz und Bereitschaft zur Datennutzung bei Patient:innen und Ärzt:innen. Der Lösungsansatz umfasst den routinemäßigen Einsatz eines Broad Consent, Maßnahmen zur Strukturierung von Daten und zur Erschließung von neuen Datenquellen wie auch die Förderung von Registern.

- **Patientenpartizipation: Stärkung und Kompetenzaufbau der Selbsthilfe (Patientenexpert:innen)**

Kernelement dieser Idee ist die Entwicklung eines Curriculums zur Unterstützung der Qualifikation der Patientenexpert:innen. Zudem soll ein Glossar erstellt werden, das mit konsensfähigen Definitionen eine Diskussion ohne Missverständnisse ermöglicht. Verbesserungsbedarf für Prozesse der Patientenbeteiligung werden ausgesprochen, die auch in Formulierungshilfen für die Gesetzgebung abgebildet werden können.

- **Versorgungsprozesse: Intelligente elektronische Patientenakte**

Der Lösungsansatz zielt auf die Überführung der gegenwärtigen elektronischen Patientenakten in eine intelligente elektronische Patientenakte, die patientenbezogene Daten aus allen zugänglichen Quellen in einem interoperablen Format über einheitliche Sprachen integriert.

- **Versorgungsstruktur: Patientenbegleitung als Element der Versorgungsstruktur**

Die Patientenbegleitung soll durch qualifizierte medizinische Fachkräfte gestärkt werden, die die Patient:innen durch das Gesundheitssystem navigieren und beispielweise Informationen vermitteln, sich um die Belange der Patient:innen kümmern und dabei unterstützen, die richtigen medizinischen Einrichtungen anzusteuern. Die Idee sieht vor, diese Form der Patientenbegleitung als flächendeckendes und standardisiertes Versorgungselement zu etablieren.

**Das Whitebook zeigt: change4RARE steht für den Umsetzungswillen innovativer Ideen.** Es trägt dazu bei, mit konkreten Lösungskonzepten die Verbesserung der Versorgung von Patient:innen mit seltenen Erkrankungen anzustoßen. Die Lösungskonzepte werden in den nächsten Monaten ausgestaltet und an die Fachöffentlichkeit kommuniziert. Für die Begleitung dieser Umsetzung wird change4RARE künftig weiter auf innovative Kräfte, Expert:innen und Andersdenkende zugehen, die dieselbe Leidenschaft und Zielsetzung mitbringen. Denn nur gemeinsam können die zahlreichen Hürden überwunden werden, welche sich Patient:innen mit seltenen Krankheiten in den Weg stellen. Nur gemeinsam werden Veränderungen umgesetzt.



## Appendix: Zusammenfassung der Handlungsfelder

Tabelle 2 Zusammenfassende Darstellung der Handlungsfelder und Lösungsansätze

	Handlungsfeld	Lösungsansatz
<b>Forschung</b>		
<b>a) Förderung und Finanzierung der Forschung</b>	Auszubauende Förderung und Finanzierung der industriellen Forschung	Solidaritätsbeitrag als Finanzierungshilfe für Start-ups
	Unzureichende Förderung und Finanzierung von für die forschenden Arzneimittelhersteller (wirtschaftlich) unattraktiven Therapien (Stärkung der akademischen Forschung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reelle Kalkulation von Forschungsgeldern für die akademische Forschung</li> <li>- Zuschlagsregelungen für Zentren und HSA</li> <li>- Patenschaftsmodelle zwischen Pharmaindustrie und akademischer Forschung</li> </ul>
	Unzureichende Anreize für die Erforschung seltener Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> <li>- Publikationsdruck</li> <li>- Anstellungsverhältnisse</li> <li>- Unzureichende gesellschaftliche Wahrnehmung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausbau dauerhafter Arbeitsverträge und Stellen in der Wissenschaft</li> <li>- Forschungspreise</li> <li>- Gesundheitsökonomische Studien zu klinischen Effekten und langfristigen Kosten von Nichtbehandlung sowie verspäteter Diagnose/Therapie</li> <li>- Freiwillige Selbstverpflichtung der Universitätsmedizin zum Vorhalten eines Anteils der Forschungsaktivitäten für die Seltenen</li> </ul>
<b>b) Studiendesign- und Studiendurchführung</b>	Erschwerte Patientenrekrutierung <ul style="list-style-type: none"> <li>- Niedrige Prävalenz</li> <li>- Räumlich weit verteilt</li> <li>- Doppelungen im Register</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nutzung und Aufbau sowohl nationaler als auch internationaler Register</li> <li>- Jede:n Patient:in als potenzielle(n) Studienteilnehmende(n) erfassen</li> <li>- Foundations und (internationale) Zusammenschlüsse (Clinical Trial Networks, Patientenorganisationen)</li> <li>- Globaler „Patient Identifier“</li> </ul>

Handlungsfeld		Lösungsansatz
<p>Niedrige Evidenzlage bei Kindern und Jugendlichen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hoher Aufwand: Nicht-einwilligungsfähige Proband:innen</li> <li>- Sorgen der Eltern</li> <li>- Mangelnde Übertragbarkeit klinischer Endpunkte und Prozeduren von Erwachsenen auf Kinder</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verstärkte Informations- und Aufklärungsmaßnahmen zur Sicherheit (Überwachungsmaßnahmen)</li> <li>- Förderung von Zentren fokussiert auf Kinder- und Jugendgesundheit (siehe BMBF-geförderte Konzeptentwicklung zum Aufbau eines Zentrums für Kinder- und Jugendgesundheit)</li> </ul>
<p>Erschwerte Durchführung von RCTs durch niedrige Prävalenz</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Begutachtung und Schaffung transparenter Regelungen zur Gültigkeit neuer Studienansätze (in-silico-Studien, Basket-Studien)</li> </ul>
<p>Mangelnde Einbindung von Patientenorganisationen und -vertreter:innen in das Studiendesign</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PROs und Patientenbedürfnisse unzureichend berücksichtigt</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Frühzeitige Einbindung von Patientenorganisation und -vertreter:innen</li> <li>- Etablierung eines generischen Fragebogens zur Abbildung der Patientenbedürfnisse</li> </ul>
Marktzugang von Arzneimitteln		
<b>a) Zulassungsverfahren</b>	<p>Lange <i>time-to-market</i> für Arzneimittel in Europa</p>	<p>Speziell für Orphan Drugs muss bei der Weiterentwicklung von Zulassungsverfahren das Bewertungsverfahren für Therapiekonzepte mit extrem kleinen Fallzahlen (individualisierte Therapien) berücksichtigt werden</p>
<b>b) Preisbildung und Erstattung</b>	<p>Fehlende transparente und auskömmliche Preisbildung bei Orphan Drugs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unsicherheiten aufgrund des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes für Arzneimittel mit nicht-quantifizierbarem oder geringfügigem Zusatznutzen,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Entwicklung neuer Preisdeterminanten mit Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Epidemiologischem Marktpotenzial</li> <li>o Indikationsgebiet</li> <li>o Wettbewerbssituation</li> <li>o Nutzen</li> <li>o Schwere der Erkrankung</li> </ul> </li> </ul>

Handlungsfeld		Lösungsansatz
<ul style="list-style-type: none"> <li>Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro</li> <li>- Fehlende Vergleichstherapien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Dauer der Erkrankung</li> <li>- Etablierung einer konsensfähigen Gewinnmarge</li> <li>- Berücksichtigung von Einkäufen kostengünstiger Patente bei Neuvermarktung</li> </ul>	
Unklare Gültigkeit für anwendungsbegleitende Datenerhebung für die Bewertung des Zusatznutzens in nachgehenden Preisverhandlungen (insbesondere bei individualisierten Therapien)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transparente Regelungen zur Gültigkeit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung, um den Zusatznutzen zu identifizieren</li> </ul>	
Negative Beeinflussung des Ordnungsverhaltens von Ärzt:innen <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unsicherheit bezüglich der Erstattung bei abweichenden Patientencharakteristika</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rare Disease Expert:innen-Panel als ergänzende Absicherung in der Therapieentscheidung</li> <li>- Regressichere Verordnungsempfehlungen aus einem Zentrum für seltene Erkrankungen</li> <li>- Etablierung einer Checkliste für die Verordnung von Orphan Drugs</li> </ul>	
Versorgungsstrukturen und -prozesse		
<b>a) Fachkräfte</b>	Unzureichende Abbildung der Komplexität seltener Erkrankungen in den Abrechnungskennziffern	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pay-for-Performance-Ansätze</li> <li>- EBM-Komplexziffern für seltene Erkrankungen</li> <li>- Herausnahme der „Seltene“ aus den Fallpauschalen</li> <li>- Aufnahme der Zentren/HSA in die Krankenhausplanung mit entsprechenden Zuschlagsregelungen</li> </ul>
	Mangelnde Berücksichtigung seltener Erkrankungen und differenzialdiagnostischer Maßnahmen in der Medizinerbildung/ Curriculum	Anpassung des Curriculums und Orientierung an den NKLM
	Fehlende Ansprechpersonen für Patient:innen, u.a. aufgrund der begrenzten	Etablierung einer Lotsenstruktur auch losgelöst von Zentren

	Handlungsfeld	Lösungsansatz
	<p>Handlungsfähigkeit in der hausärztlichen Versorgung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Limitiertes Zeitkontingent</li> <li>- Limitierte Vergütung</li> </ul>	
<b>b) Zugang zu Diagnostik und Therapie</b>	Eingeschränkte wohnortnahe Versorgung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nutzung telemedizinischer Angebote für Sprechstunden oder Routineuntersuchungen</li> <li>- Heimtherapie durch hochqualifizierte Pflegekräfte; dazu bedarf es einer Aufwertung des Pflegeberufs und eines Angebots entsprechender Zusatzqualifikationen</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fehlender flächendeckender Zugang zur erweiterten Diagnostik</li> <li>- Kritik am Modellvorhaben zur umfassenden Diagnostik und Therapiefindung mittels Genomsequenzierung bei seltenen und bei onkologischen Erkrankungen nach § 64e SGB V: Risiko, dass schneller Zugang behindert wird</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Interdisziplinäre Boards, die virtuell und patientenorientiert arbeiten und Diagnostik- und Behandlungsabläufe koordinieren (unter anderem Entscheidung über umfassende Sequenziermethoden)</li> <li>- Mobile Diagnostik, Diagnostikpunkte in Pflegeheimen</li> <li>- Telemedizinische Beratungsgespräche durch Humangenetiker:innen</li> <li>- Einsatz spezialisierter Labore zur Hochdurchsatz-Sequenzierung</li> </ul>
	Fehlende flächendeckende Qualitätskriterien und -standards	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schaffung von Qualitätskriterien für Zentren</li> <li>- Etablierung einer Vergütung für zertifizierte Zentren</li> </ul>
<b>c) Diagnostik- und Behandlungsabläufe</b>	Fehlende Standardisierung diagnostischer Verfahren und Therapiemöglichkeiten	<p>Standardisierung diagnostischer Verfahren und Therapiemöglichkeiten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leitlinien</li> <li>- Neugeborenen screenings</li> </ul>
	Fehlende Einbindung niedergelassener Ärzt:innen in die Humangenetik	Telemedizinische Beratung durch Humangenetiker:innen mit Einbindung der Hausärzt:innen

	Handlungsfeld	Lösungsansatz
<b>d) Sektorenübergreifende Versorgung</b>	Informations- und Kommunikationsdefizite	Schaffung von Schnittstellen und Neuorganisation der ASV von seltenen Krankheiten bezüglich ihrer Strukturen und Prozesse und der Vergütungssystematik
<b>e) Patient:innen ohne Diagnose</b>	Fehlende Diagnosen und Kodiermöglichkeiten führen zu: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fehlenden Krankheitsprognosen, begrenzten Möglichkeit zum Einholen von Informationen</li> <li>- Mangelnden Möglichkeiten der Studienteilnahme</li> <li>- Erschwerter Kostenübernahme seitens der GKV von Unterstützungs- oder Versorgungsleistungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Einheitliche Standardisierung der Kodierung seltener Erkrankungen im stationären und ambulanten Bereich</li> <li>- Ausbau der Alpha-ID-SE (ICD-10-GM plus Orpha-Kennnummern) im stationären Sektor</li> <li>- Verpflichtende Anwendung auch im ambulanten Sektor</li> </ul>
<b>Patientenorientierung</b>		
<b>a) Anforderungen an die Patient:innen und Angehörigen</b>	Hohe Belastung der Betroffenen und Angehörigen durch Erkrankung an sich sowie administrativen/organisatorischen Aufwand	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Case Manager:in (auf Rezept)</li> <li>- „Kümmererstationen“ für komplex erkrankte Patient:innen in Universitätskliniken</li> </ul>
<b>b) Informationsasymmetrien und Patientenpartizipation</b>	Informationsgefälle zwischen Ärzt:innen und Patient:innen	Shared-Decision-Making
<b>c) Stellenwert von Selbsthilfe und Patientenorganisation</b>	Hohe Anforderungen an die Selbsthilfe versus ehrenamtliche Tätigkeit	Angebot von Schulungs- und Bildungsmaßnahmen
	Mangelndes Mitbestimmungsrecht von Patientenorganisationen/-vertreter:innen in Entscheidungsgremien	Stimmrecht beim G-BA einräumen



	Handlungsfeld	Lösungsansatz
<b>Daten</b>		
<b>a) Datenschutz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Viele nationale Regelungen</li> <li>- Interpretationsspielräume</li> <li>- Datenschutzrechtliche Hürden führen zur Unattraktivität des Standorts Deutschland</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kooperation von und mit Datenschutzbehörden und -beauftragten</li> <li>- Harmonisierung von Infrastrukturen und Datenstandards mit dem European Health Data Space</li> </ul>
<b>b) Datenerhebung</b>		
	<p>Patienteneinwilligung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Niedrige Evidenzlage hindert vollumfängliche Patientenaufklärung</li> <li>- Nutzung von Patientendaten für Sekundärzwecke (unter anderem Forschung)</li> <li>- Herausforderung der Anonymisierung von Daten bei seltenen Erkrankungen</li> <li>- Unwissenheit der Patient:innen, dass sie Daten für Forschungszwecke bereitstellen können</li> <li>- Keine Beteiligung der Patient:innen an Datenwertschöpfungskette</li> <li>- Überfrachtung von Patient:innen mit Informationen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mittel- und langfristig Erhöhung des Wissens um Nebenwirkungen und Therapien bei seltenen Erkrankungen durch die Verbesserung der Studienlage</li> <li>- Schaffung gesetzlicher Grundlagen, die eine Datennutzung für die Forschung erleichtern (European Health Data Space)</li> <li>- Aufklärungs- und Informationskampagnen über Möglichkeiten der Datenbereitstellung</li> <li>- Technische Möglichkeiten ausschöpfen, um Einwilligungserklärungen zu vereinfachen</li> </ul>
	<p>Datenquellen und Speicherorte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unzufriedenstellender Ausbau der ePA</li> <li>- Fehlende Akzeptanz der ePA bei Patient:innen</li> <li>- Nutzung unterschiedlicher Datenformate, -standards sowie -systeme (zersplitterte Datenspeicherlandschaft)</li> <li>- Fehlende Bündelung von Daten an einem geeigneten Speicherort</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etablierung des Opt-out-Verfahrens</li> <li>- Intelligente ePA</li> <li>- Informationskampagnen zur ePA</li> <li>- Schaffen einer Gesundheitsdatenstruktur in einem verknüpften Gesundheitsdaten-Ökosystem (Harmonisierung und Interoperabilität)</li> <li>- Cloudbasierte Speicherorte</li> </ul>

Handlungsfeld	Lösungsansatz
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bündelung von Informationen auf Mediziner- und Patientenportalen</li> </ul>
<p>Register</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fehlende nachhaltige Registerlandschaft: Finanzierung, Zuständigkeiten, Verstetigung</li> <li>- Mangelnde Einbindung von Patientenorganisationen</li> <li>- Ausbaufähiges Anreizsystem zur Registermeldung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gutachten der TMF zur Weiterentwicklung medizinischer Register</li> <li>- Etablierung einer europäischen Infrastruktur für Register</li> </ul>
<p>Mangelnde Qualität der Erhebung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mangelnde Standards</li> <li>- Unstrukturierte Dateneingaben</li> <li>- Mangel an homogenen Datensätzen</li> <li>- Fehlende Kodierung</li> <li>- Unzureichende Berücksichtigung der Perspektive der Patient:innen: fehlende Erfassung von PROMs unter anderem aufgrund unzureichender Vergütung</li> <li>- Mangelnde Einbettung von Labordaten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nutzung von Routinedaten aus der Versorgungsforschung</li> <li>- Strukturierte Datenerhebung durch Schaffung von Standards</li> <li>- Etablierung standardisierter, elektronischer Fragebögen zur Erfassung von PROMs</li> <li>- Finanzielle Förderung und rechtliche Verpflichtung zur Schaffung einer Infrastruktur zur Erfassung von PROMs</li> </ul>
<p><b>c) Datennutzung</b></p>	<p>Datenmanagement – Zugang und Qualität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beschränkter Zugang zu Daten zum Zweck der Forschung</li> <li>- Verwendung von Krankenkassendaten nur für die gesetzlichen Zwecke der Krankenkasse</li> <li>- Mangelnde Bereitstellung genetischer Daten für die Forschung</li> <li>- Fehlende Verknüpfung von Sequenzierungen mit</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etablieren einer gesicherten Datenbank der Ergebnisse der Genomsequenzierungen mit Zugriffsrechten der Zentren</li> <li>- Einrichtungs- und datenbankübergreifende Treuhandlösungen unter anderem Pseudonymisierungsmanagement, Datensouveränität der Patient:innen</li> <li>- Finanzierung einer Datenzugangsstruktur</li> </ul>

	Handlungsfeld	Lösungsansatz
	<p>geeigneten Forschungsfragen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unzureichende Verknüpfung genetischer Daten mit klinischen Informationen über die Patient:innen</li> <li>- Keine Möglichkeit zur Identifizierung der Versorgungsverläufe über Behandlungssektoren anhand des ICD-10-Codes</li> <li>- Begrenzte Aussagekraft der Abrechnungsdaten bei Krankenkassen</li> </ul>	
	<p>Interoperabilität und Infrastruktur</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fehlende Harmonisierung von Datenstandards, Auswertungen, Vernetzungen und Speichersystemen</li> </ul>	<p>Konkretisierung der gesetzlichen Rahmenbedingungen für die Entwicklung gemeinsamer Standards in sektorübergreifenden Gremien</p>
	<p>Nutzung von Künstlicher Intelligenz und von Algorithmen zur Datenauswertung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aufzeigen nicht nur von Korrelationen, sondern von kausalen Zusammenhängen</li> <li>- Vorhalten ausreichend großer Datensätze</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nutzung von KI zum Monitoring von Patient:innen mit unklarer Diagnose zur Erkennung von Mustern</li> <li>- Einsatz bei Genomsequenzierung zur Erkennung von Phänotyp-Genotyp-Korrelationen</li> </ul>
	<p>Gefahr von Diskriminierung und Missbrauch</p>	<p>Sanktionierung der Re-Identifizierung oder De-Anonymisierung</p>
<b>d) Stand der digitalen Transformation</b>	<p>Hinderung des deutschen Gesundheitssystems beim Fortschritt der digitalen Transformation durch nicht ausreichend ausgebaute Infrastruktur, mangelnde Interoperabilität sowie rechtliche Rahmenbedingungen</p>	<p>Schaffung interoperabler KIS und Einbindung der ePA sowie Förderung telemedizinischer Angebote</p>

## Appendix: Zusammenfassung der Lösungskonzepte

Tabelle 3 Zusammenfassende Darstellung der priorisierten Lösungskonzepte und Kernelemente

Priorisierter Lösungsansatz	Kernelemente
<b>Datenerhebung</b>	
Definition und Erweiterung der Datenquellen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Definition der Daten und Datenquellen</li> <li>- Definition der Datenstandards (Struktur und Sprache) und der erforderlichen Datenqualität</li> <li>- Definition von Mechanismen für Datenverlauf und Datenvollständigkeit</li> </ul>
<b>Datennutzung</b>	
Verbesserte Datennutzung durch Empowerment von Ärzt:innen und Patient:innen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Broad Consent</li> <li>- Datenstrukturierung</li> <li>- Erschließung neuer Datenquellen</li> <li>- Registerförderung</li> </ul>
<b>Patientenpartizipation</b>	
Stärkung und Kompetenzaufbau der Selbsthilfe („Patientenexpert:innen“)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Curriculum</li> <li>- Glossar</li> <li>- Prozessdefinitionen</li> <li>- Gesundheitsökonomische Analyse</li> <li>- Anpassungen der Rahmenbedingungen</li> <li>- Pilotprojekt</li> </ul>
<b>Versorgungsprozesse</b>	
Intelligente elektronische Patientenakte	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Datenbasis verbreitern</li> <li>- Nutzung gemäß dem Stand der Technik</li> <li>- Implementierung</li> </ul>
<b>Versorgungsstruktur</b>	
Patientenbegleitung als Element der Versorgungsstruktur	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Definition und Qualifikation</li> <li>- Zugang</li> <li>- Vergütung</li> <li>- Qualitätssicherung</li> <li>- Förderprojekt des Innovationsfonds</li> </ul>

## Literatur

1. Neff M, Schaaf J, Tegtbauer N, Schäfer J, Till M, Wagner TOF, Graeßner H, Mundlos C, Storf H (2021) se-atlas.de – Versorgungsatlas für Menschen mit Seltenen Erkrankungen. Internist (Berl) 62(10):1115–1122. doi:10.1007/s00108-021-01085-y
2. Richter T, Janoudi G, Amegatse W, Nester-Parr S (2018) Characteristics of drugs for ultra-rare diseases versus drugs for other rare diseases in HTA submissions made to the CADTH CDR. Orphanet J Rare Dis 13(1):15. doi:10.1186/s13023-018-0762-1
3. Harari S (2016) Why we should care about ultra-rare disease. Eur Respir Rev 25(140):101–103. doi:10.1183/16000617.0017-2016
4. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, Hughes DA (2015) Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. Value Health 18(6):906–914. doi:10.1016/j.jval.2015.05.008
5. Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, Bologna C, Harris N, Rehm H, Hamosh A, Baynam G, Groza T, McMurry J, Dawkins H, Rath A, Thaxon C, Bocci G, Joachimiak MP, Köhler S, Robinson PN, Mungall C, Oprea TI (2020) How many rare diseases are there? Nat Rev Drug Discov 19(2):77–78. doi:10.1038/d41573-019-00180-y
6. Orphanet Report Series (2022) Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order). [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf). Zugegriffen: 11.10.2022
7. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, Murphy D, Le Cam Y, Rath A (2020) Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. Eur J Hum Genet 28(2):165–173. doi:10.1038/s41431-019-0508-0
8. Die forschenden Pharma-Unternehmen (2022) Seltene Erkrankungen - Definition, Beispiele und Zahlen. <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/seltene-erkrankungen/was-sind-seltene-erkrankungen>. Zugegriffen: 11.10.2022
9. Rare Genomics Institute (n.a.) Rare disease facts. <https://www.raregenomics.org/rare-disease-facts#:~:text=Rare%20diseases%20are%20commonly%20defined,currently%20being%20identified%20per%20year>. Zugegriffen: 13.10.2022
10. Global Genes (2021) RARE Disease Facts. <https://globalgenes.org/rare-disease-facts/>. Zugegriffen: 13.10.2022
11. Wissenschaftliches Institut der AOK (2020) Gesundheitsatlas Deutschland. Asthma bronchiale. [https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen\\_Produkte/Buchreihen/Gesundheitsatlas/wido\\_int\\_gesundheitsatlas\\_asthma\\_1120.pdf](https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Buchreihen/Gesundheitsatlas/wido_int_gesundheitsatlas_asthma_1120.pdf). Zugegriffen: 27.10.2022
12. Ferreira CR (2019) The burden of rare diseases. Am J Med Genet A 179(6):885–892. doi:10.1002/ajmg.a.61124
13. Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (o, J.) Den Seltenen eine Stimme geben! <https://www.achse-online.de/de/>. Zugegriffen: 14.11.2022
14. se-atlas (2022) Versorgungsatlas für Menschen mit Seltenen Erkrankungen. <https://www.se-atlas.de/drn>. Zugegriffen: 14.11.2022

15. Bundesministerium für Gesundheit (2022) Europäische Referenznetzwerke. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/internationale-gesundheitspolitik/europa/europaeische-referenznetzwerke.html>. Zugegriffen: 14.11.2022
16. EURORDIS (o. J.) Our Vision & Mission. <https://www.eurordis.org/de/wer-wir-sind/our-vision-mission/>. Zugegriffen: 14.11.2022
17. NAMSE (2010) Das Aktionsbündnis. <https://www.namse.de/aktionsbuendnis-1>. Zugegriffen: 13.10.2022
18. Nationale Allianz für Seltene Genetische Erkrankungen (2023) NASGE. Zugegriffen: 07.07.2023
19. Orphanet (2022) Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs. <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=DE>. Zugegriffen: 14.11.2022
20. Charité Universitätsmedizin Berlin (o. J.) Innovationsfonds-Projekt: TRANSLATE-NAMSE. <https://translate-namse.charite.de/>. Zugegriffen: 14.11.2022
21. Stiftung Gesundheitswissen (2022) Zentrales Informationsportal über Seltene Erkrankungen. <https://www.portal-se.de/hintergrund>. Zugegriffen: 14.11.2022
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (o. J.) ZSE-DUO - Duale Lotsenstruktur zur Abklärung unklarer Diagnosen in Zentren für Seltene Erkrankungen. <https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/neue-versorgungsformen/zse-duo-duale-lotsenstruktur-zur-abklaerung-unklarer-diagnosen-in-zentren-fuer-seltene-erkrankungen.176>. Zugegriffen: 14.11.2022
23. Blöß S, Klemann C, Rother A-K, Mehmecke S, Schumacher U, Mücke U, Mücke M, Stieber C, Klawonn F, Kortum X, Lechner W, Grigull L (2017) Diagnostic needs for rare diseases and shared prediagnostic phenomena: Results of a German-wide expert Delphi survey. *PLoS One* 12(2):e0172532. doi:10.1371/journal.pone.0172532
24. Uhlenbusch N, Löwe B, Härter M, Schramm C, Weiler-Normann C, Depping MK (2019) Depression and anxiety in patients with different rare chronic diseases: A cross-sectional study. *PLoS One* 14(2):e0211343. doi:10.1371/journal.pone.0211343
25. Conrad R, Mücke M (2021) Seltene Erkrankungen - ein Überblick. In: Mücke M, Conrad R (Hrsg) Seltene Erkrankungen. Das Wichtigste für Ärztinnen und Ärzte aller Fachrichtungen, 1. Aufl. Elsevier, Deutschland, S 1–12
26. se-atlas (2022) Zentren für Seltene Erkrankungen. <https://www.se-atlas.de/map/zse>. Zugegriffen: 13.10.2022
27. Hebestreit H (2021) Zentren für Seltene Erkrankungen – Strukturen, Aufgaben und Netzwerke. *Gefasschirurgie* 26(8):577–582. doi:10.1007/s00772-021-00813-w
28. NAMSE (2013) Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltene Erkrankungen. Handlungsfelder, Empfehlungen und Maßnahmenvorschläge. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/N/NAMSE/Nationaler\\_Aktionsplan\\_fuer\\_Menschen\\_mit\\_Seltenen\\_Erkrankungen\\_-\\_Handlungsfelder\\_\\_Empfehlungen\\_und\\_Massnahmenvorschlaege.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/N/NAMSE/Nationaler_Aktionsplan_fuer_Menschen_mit_Seltenen_Erkrankungen_-_Handlungsfelder__Empfehlungen_und_Massnahmenvorschlaege.pdf). Zugegriffen: 09.12.2022
29. Hoffmann GF, Mundlos C, Dötsch J, Hebestreit H (2020) Seltene Erkrankungen in der Pädiatrie – von der Diagnostik und Behandlung einzelner Erkrankungen zum Aufbau von Netzwerkstrukturen. *Monatsschr Kinderheilkd*. doi:10.1007/s00112-020-00978-w

30. Orphanet (2021) Zentren für Seltene Erkrankungen in Deutschland. <http://www.orpha.net/national/DE-DE/index/zentren-f%C3%BCr-se-zse/>. Zugegriffen: 13.10.2022
31. Mücke M, Conrad R (2021) Patienten ohne Diagnose. In: Mücke M, Conrad R (Hrsg) Seltene Erkrankungen. Das Wichtigste für Ärztinnen und Ärzte aller Fachrichtungen, 1. Aufl. Elsevier, Deutschland, S 89–92
32. The Lancet Diabetes & Endocrinology. (2019) Spotlight on rare diseases. The Lancet Diabetes & Endocrinology 7(2):75. doi:10.1016/S2213-8587(19)30006-3
33. Pearson C, Schapiro L, Pearson SD (2022) The Next Generation of Rare Disease Drug Policy: Ensuring Both Innovation and Affordability. [https://icer.org/wp-content/uploads/2022/04/ICER-White-Paper\\_The-Next-Generation-of-Rare-Disease-Drug-Policy\\_040722.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2022/04/ICER-White-Paper_The-Next-Generation-of-Rare-Disease-Drug-Policy_040722.pdf). Zugegriffen: 08.11.2022
34. National Institutes of Health (2021) Rare Diseases. <https://www.nih.gov/about-nih/what-we-do/nih-turning-discovery-into-health/rare-diseases>. Zugegriffen: 08.11.2022
35. vfa (2022) Zugelassene Orphan Drugs. <https://www.vfa.de/de/arzneimittelforschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/orphan-drugs-list#:~:text=Zugelassene%20Orphan%20Drugs,-Als%20selten%20gelten&text=Durch%20die%20seit%202000%20geltende,solcher%20Orphan%20DMedikamente%20zur%20Verf%C3%BCgung>. Zugegriffen: 17.10.2022
36. Lücke J, Bädeker M, Hildinger M (2022) BIOTCH-REPORT: Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2022. <https://www.vfa-bio.de/vb-de/vb-presse/vb-publikationen>. Zugegriffen: 17.10.2022
37. Wörmann B, Hecken J, Steutel H, Tamm I, Ullmann A, Kappert-Gonther K, Einsele H, Siess M, Wylegalla C (2021) Onkologie und Ökonomie – wie frei sind wir wirklich in der Behandlung von Patient\*innen? Oncol Res Treat 44(Suppl. 1):2–26. doi:10.1159/000517496
38. Newton M, Scott K, Troein P (2022) EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator Sruvey. [https://www.efpia.eu/media/676539/efpia-patient-wait-indicator\\_update-july-2022\\_final.pdf](https://www.efpia.eu/media/676539/efpia-patient-wait-indicator_update-july-2022_final.pdf). Zugegriffen: 07.11.2022
39. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. Nr. L 18 S. 1), zuletzt geändert durch Art. 1 VO (EU) 2019/1243 vom 20.6.2019
40. Natz A, Grüner C (2012) Rahmenbedingungen und Markt für Orphan Drugs. Regulierungen und Einflüsse aus der EU. In: Häussler, B./Preuß, KJ. (Hrsg) Seltene Helden: Orphan Drugs in Deutschland, S 91–115
41. EuG, Urteil vom 09.09.2010 - T-264/07
42. Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung der Verfahren der Union für die Genehmigung und Überwachung von Humanarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 S. 1), zuletzt geändert durch Art. 1 ÄndVO (EU) 2019/5 vom 11.12.2018

43. Europäische Kommission (2023) Reform of the EU pharmaceutical legislation. [https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe/reform-eu-pharmaceutical-legislation\\_en](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe/reform-eu-pharmaceutical-legislation_en). Zugegriffen: 04.05.2023
44. Patentgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 16. Dezember 1980 (BGBl. 1981 I S. 1), zuletzt geändert durch Art. 1 G über weitere Aufgaben des Deutschen Patent- und Markenamts und zur Änd. des PatentkostenG vom 30.8.2021
45. Übereinkommen über die Erteilung europäischer Patente (Europäisches Patentübereinkommen) vom 5. Oktober 1973 in der Fassung der Akte zur Revision von Artikel 63 EPÜ vom 17. Dezember 1991 und der Akte zur Revision des EPÜ vom 29. November 2000
46. Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vom 12. Dezember 2006 (ABl. Nr. L 378 S. 1, ber. 2014 Nr. L 339 S. 14), zuletzt geändert durch Art. 3 ÄndVO (EU) 2019/5 vom 11.12.2018
47. Kamann/Gey Innovationsschutz und Erstattungsrecht. Off-Label Use, Aut-idem und verordnungssteuernde Maßnahmen im Lichte europäischer Vorgaben. PharmR 2011:368–374
48. Richtlinie 89/105/EWG des Rates vom 21. Dezember 1988 betreffend die Transparenz von Maßnahmen zur Regelung der Preisfestsetzung bei Arzneimitteln für den menschlichen Gebrauch und ihre Einbeziehung in die staatlichen Krankenversicherungssysteme
49. Sozialgesetzbuch (SGB), Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung vom 20. Dezember 1988 (BGBl. I S. 2477), zuletzt geändert durch Art. 2 G zur Stärkung des Schutzes der Bevölkerung und insbesondere vulnerabler Personengruppen vor COVID-19 vom 16.9.2022
50. Verband der Ersatzkassen (2022) Daten zum Gesundheitswesen: Versicherte. [https://www.vdek.com/presse/daten/b\\_versicherte.html#:~:text=Von%20den%20mehr%20als%2083,gesetzlichen%20Krankenversicherung%20\(GKV\)%20versichert](https://www.vdek.com/presse/daten/b_versicherte.html#:~:text=Von%20den%20mehr%20als%2083,gesetzlichen%20Krankenversicherung%20(GKV)%20versichert). Zugegriffen: 24.11.2022
51. Repschläger U (2010) BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell 2010. Beiträge und Analysen, 1. Aufl. BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell, Bd 2010. Barmer GEK, Wuppertal
52. vfa (2022) AMNOG-Dossiervorlagen: Reduzierung nötig. <https://www.vfa.de/de/wirtschaftspolitik/amnog/amnog-dossiervorlagen-reduzierung-noetig#comment1>. Zugegriffen: 02.05.2022
53. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz - AMNOG) vom 22. Dezember 2010
54. Gesetzentwurf der Bundesregierung Entwurf eines Gesetzes zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz) vom 27.07.2022.
55. IQWiG (o. J.) Best Supportive Care. <https://www.gesundheitsinformation.de/glossar/best-supportive-care.html>. Zugegriffen: 07.11.2022
56. Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
57. Europäische Kommission, Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU vom 31.08.2018, COM(2018) 51 final



58. G-BA Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V. <https://www.g-ba.de/richtlinien/80/>. Zugegriffen: 18.10.2022
59. Dengler R, Straub N, Bredow L, Becker J, Hornschuch M, Riedel O, Haug U, Waldeyer K, Hermes-Moll K, Osburg S, Martin J, Walawgo T, Heidt V, Froschauer S (2022) Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung (ASV): eine multiperspektivische Studie zu Status quo, Herausforderungen und Perspektiven. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* doi:10.1016/j.zefq.2022.06.003
60. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Art. 14 G zur Durchführung der der EU-Verordnungen über grenzüberschreitende Zustellungen und grenzüberschreitende Beweisaufnahmen in Zivil- oder Handelssachen sowie zur Änd. sonstiger Vorschriften vom 24.6.2022
61. Paul-Ehrlich-Institut (2022) Liste der Härtefallprogramme des Paul-Ehrlich-Instituts. [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/klinische-pruefung/liste-haertefallprogramme.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=42](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/klinische-pruefung/liste-haertefallprogramme.pdf?__blob=publicationFile&v=42). Zugegriffen: 04.07.2023
62. BVerfG, Beschluss vom 06.12.2005 -1 BvR 347/98
63. G-BA Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie. <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/15/>. Zugegriffen: 18.10.2022
64. Szent-Ivanyi T (2022) Medikamente werden immer teurer: Krankenkassen fordern von Lauterbach ein Sparpaket und Reformen. <https://www.rnd.de/politik/medikamente-werden-teurer-krankenkassen-fordern-von-lauterbach-arzneimittel-sparpaket-ZW3FGJQBRFEFBN25M2TIKSCWEU.html>. Zugegriffen: 07.11.2022
65. DAK Gesundheit (2022) Preisexplosion bei Arzneimitteln geht weiter: Kosten für Orphan Drugs haben sich seit 2011 verfünffacht. DAK-Gesundheit legt AMNOG-Report vor und fordert Neuregelung zur Sicherung der künftigen Versorgung mit Arzneimitteln. <https://www.dak.de/dak/bundesthemen/kosten-fuer-orphan-drugs-haben-sich-seit-2011-verfuenffacht-2524564.html#/>. Zugegriffen: 07.11.2022
66. Batram M, Witte J, Greiner W, Gensorowsky D (2022) Orphan drugs. Erstattungs- und Versorgungsherausforderungen. Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung, Band 38. medhochzwei Verlag, Heidelberg
67. Bundesministerium für Gesundheit (2022) Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2022Bund\\_Juni\\_2022.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf). Zugegriffen: 24.11.2022
68. vfa (2022) Absatz und Umsatz. <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/seltenerkrankungen/orphans-absatz-und-umsatz>. Zugegriffen: 17.10.2022
69. Wissenschaftliches Institut der AOK (2021) Der GKV-Arzneimittelmarkt. Wissenschaftliches Institut der AOK
70. Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R (Hrsg) (2021) Arzneiverordnungs-Report 2021, 1. Aufl. Springer eBook Collection. Springer Berlin Heidelberg; Imprint Springer, Berlin, Heidelberg

71. Angelis A, Tordrup D, Kanavos P (2015) Socio-economic burden of rare diseases: A systematic review of cost of illness evidence. *Health Policy* 119(7):964–979. doi:10.1016/j.healthpol.2014.12.016
72. Burke T, Asghar S, O'Hara J, Chuang M, Sawyer EK, Li N (2021) Clinical, humanistic, and economic burden of severe haemophilia B in adults receiving factor IX prophylaxis: findings from the CHES II real-world burden of illness study in Europe. *Orphanet J Rare Dis* 16(1):521. doi:10.1186/s13023-021-02152-1
73. Li N, Sawyer EK, Maruszczky K, Guzauskas G, Slomka MT, Burke T, Martin AP, O'Hara J, Stevenson M, Recht M (2021) Adult lifetime cost of hemophilia B management in the US: payer and societal perspectives from a decision analytic model. *J Med Econ* 24(1):363–372. doi:10.1080/13696998.2021.1891088
74. Belova A, Fann N, Haskell J, Hubbell B, Narayan T (2020) Estimating Lifetime Cost of Illness. An Application to Asthma. *Ann Am Thorac Soc* 17(12):1558–1569. doi:10.1513/annalsats.201910-729oc
75. Yang G, Cintina I, Pariser A, Oehrlein E, Sullivan J, Kennedy A (2022) The national economic burden of rare disease in the United States in 2019. *Orphanet J Rare Dis* 17(1):163. doi:10.1186/s13023-022-02299-5
76. Navarrete-Opazo AA, Singh M, Tisdale A, Cutillo CM, Garrison SR (2021) Can you hear us now? The impact of health-care utilization by rare disease patients in the United States. *Genet Med* 23(11):2194–2201. doi:10.1038/s41436-021-01241-7
77. Die forschenden Pharma-Unternehmen (2022) Die Orphan Drug-Verordnung ist ein Erfolg. <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/seltene-erkrankungen/die-orphan-drug-verordnung-ist-ein-erfolg>. Zugegriffen: 08.11.2022
78. National Organization for Rare Disorders (2021) New Report Finds Medical Treatments for Rare Diseases Account for Only 11% of US Drug Spending; Nearly 80% of Orphan Products Treat Rare Diseases Exclusively. <https://rarediseases.org/new-report-finds-medical-treatments-for-rare-diseases-account-for-only-11-of-us-drug-spending-nearly-80-of-orphan-products-treat-rare-diseases-exclusively/>. Zugegriffen: 08.11.2022
79. Roche (2022) Forschung & Entwicklung von Arzneimitteln. <https://www.roche.de/ueber-roche/was-uns-antreibt/wert-der-innovationen/forschung-entwicklung-von-arzneimitteln#:~:text=Die%20Investitionen%20f%C3%BCr%20die%20Entwicklung%20eines%20neuen%20Arzneimittels%20sind%20entsprechend%20hoch%3A&text=Die%20Investitionskosten%20belaufen%20sich%20im,2%2C3%20Milliarden%20Euro%20entspricht>. Zugegriffen: 27.10.2022
80. Thorsten Ruppert (2010) Wie entsteht ein neues Medikament? <https://www.vfa.de/embed/wie-entsteht-ein-neues-medikament.pdf>. Zugegriffen: 03.05.2023
81. Krieger J, Li D, Papanikolaou D (2022) Missing Novelty in Drug Development. *The Review of Financial Studies* 35(2):636–679. doi:10.1093/rfs/hhab024
82. Kohlhammer VW, Buch C, Schildmann J, Zerth J (2021) Risk-sharing schemes to finance expensive pharmaceuticals: Interdisciplinary analyses. In: Schildmann J, Buch C, Zerth J (Hrsg) *Wellcome*

- Trust–Funded Monographs and Book Chapters : Defining the Value of Medical Interventions: Normative and Empirical Challenges, Stuttgart (DE)
83. Vincent Rajkumar S (2020) The high cost of prescription drugs: causes and solutions. *Blood Cancer J* 10(6):71. doi:10.1038/s41408-020-0338-x
  84. Bundesministerium der Finanzen (2022) Bundeshaushalt. <https://www.bundeshaushalt.de/DE/Bundeshaushalt-digital/bundeshaushalt-digital.html>
  85. Innovative Medicine Initiative (o. J.) Europe’s partnership for health. <https://www.imi.europa.eu/>. Zugegriffen: 24.10.2022
  86. Wissing F, Bruckner-Tuderman L (2017) Forschungsförderung im Bereich seltener Erkrankungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 60(5):550–555. doi:10.1007/s00103-017-2532-y
  87. Lenk K, Gleirscher M, Nestler S, Rödiger S, Petersen T, Loebel J-M (2020) Lage und Zukunft des wissenschaftlichen Nachwuchses. *Informatik Spektrum* 43(2):94–102. doi:10.1007/s00287-020-01250-x
  88. Babac A, Damm K, Graf von der Schulenburg J-M (2019) Patient-reported data informing early benefit assessment of rare diseases in Germany: A systematic review. *Health Econ Rev* 9. doi:10.1186/s13561-019-0251-9
  89. Visibelli A, Roncaglia B, Spiga O, Santucci A (2023) The Impact of Artificial Intelligence in the Odyssey of Rare Diseases. *Biomedicines* 11(3). doi:10.3390/biomedicines11030887
  90. EUPATI (2022) Beurteilung der Patient Reported Outcomes (PROs). [https://toolbox.eupati.eu/resources/beurteilung-der-patient-reported-outcomes-pros/?lang=de](https://toolbox.eupati.eu/resources/ beurteilung-der-patient-reported-outcomes-pros/?lang=de). Zugegriffen: 18.10.2022
  91. Gelinas L, Crawford B, Kelman A, Bierer BE (2019) Relocation of study participants for rare and ultra-rare disease trials: Ethics and operations. *Contemp Clin Trials* 84:105812. doi:10.1016/j.cct.2019.105812
  92. Dennler U (2023) Die Kodierung Seltener Erkrankungen - Der Anfang ist gemacht. *KU Gesundheitsmanagement* (1):85–88
  93. Mundlos C (2018) Den Menschen mit seltenen Erkrankungen eine Stimme geben: ACHSE e. V. : Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e. V. und ihr Netzwerk. *Internist (Berl)* 59(12):1327–1334. doi:10.1007/s00108-018-0517-z
  94. Kindernetzwerke (2019) Klinische Studien für und mit Kindern und Jugendlichen. [https://www.kindernetzwerk.de/downloads/aktiv/2019/Klinische\\_Studien\\_fur\\_und\\_mit\\_Kinder\\_n.pdf](https://www.kindernetzwerk.de/downloads/aktiv/2019/Klinische_Studien_fur_und_mit_Kinder_n.pdf). Zugegriffen: 19.10.2022
  95. DZKJ (2022) Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit (DZKJ). <https://dzkj.org/>. Zugegriffen: 19.10.2022
  96. Kerbl R (2022) Forschung an nicht einwilligungsfähigen Patienten – Warum gibt es so wenig klinische Forschung bei Kindern und Jugendlichen? In: Kröll W, Schaupp W, Platzer J (Hrsg) *Forschung an entscheidungsunfähigen Menschen*. Nomos Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, S 97–108
  97. Anusha Bala 'PRIME' Time for Medicines in the EU Pharmaceutical Executive, 36(7)

98. vfa (o. J.) Beschleunigte Zulassung: Wenn Zeit zum Lebensretter wird. <https://www.vfa.de/de/patienten/beschleunigte-zulassung-wenn-zeit-zum-lebensretter-wird>. Zugegriffen: 24.10.2022
99. Wang S, Yang Q, Deng L, Lei Q, Yang Y, Ma P, Men Y, Yung BC, Lee RJ, Zhang M, Li N (2022) An overview of cancer drugs approved through expedited approval programs and orphan medicine designation globally between 2011 and 2020. *Drug Discov Today* 27(5):1236–1250. doi:10.1016/j.drudis.2021.12.021
100. European Medicines Agency PRIME: Analysis of the first 5 years experience. Findings, learnings and recommendations. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/prime-analysis-first-5-years-experience\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/prime-analysis-first-5-years-experience_en.pdf). Zugegriffen: 03.05.2023
101. Greiner W, Witte J, Gensorowsky D (2019) Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. Schwerpunkt: Höchstpreise für ein Mehr an Lebensqualität. Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung, Band 29. medhochzwei Verlag GmbH, Heidelberg
102. IQWiG (Hrsg) (2022) Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24.01.2022, 6. Aufl, Köln
103. Becker U, Kingreen T (Hrsg) (2022) SGB V. Gesetzliche Krankenversicherung, 8. Aufl. Gelbe Erläuterungsbücher. C.H.Beck, München
104. G-BA (o. J.) Anwendungsbegleitende Datenerhebung bei neuen Arzneimitteln. <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/anwendungsbegleitende-datenerhebung/>. Zugegriffen: 18.10.2022
105. Weißbach L (2019) Versorgungsforschung — Status quo und Zukunft. *Uro-News* 23(12):16–19. doi:10.1007/s00092-019-3005-4
106. Overkamp F, Thiele K-P, Wilhelm M (2013) (Fehl-)Steuerung im Gesundheitswesen. *Onkologie* 36 Suppl 5:20–27. doi:10.1159/000352001
107. Zentrum für Medizinische Informatik, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus (2022) SATURN - Smartes Arztportal für Betroffene mit unklarer Erkrankung. <https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/universitaetscentren/zentrum-fuer-medizinische-informatik/leistungen/saturn-smart-es-arztportal-fuer-betroffene-mit-unklarer-erkrankung>. Zugegriffen: 20.10.2022
108. Hohnstein A (2021) Seltene Erkrankungen: Neue Wege zur Diagnose. *kma - Klinik Management aktuell* 26(05):70–73. doi:10.1055/s-0041-1730080
109. Approbationsordnung für Ärzte 2002, § 1, Abs. 1
110. Heuchemer L (2021) Seltene Erkrankungen im humanmedizinischen Studium. In: Mücke M, Conrad R (Hrsg) Seltene Erkrankungen. Das Wichtigste für Ärztinnen und Ärzte aller Fachrichtungen, 1. Aufl. Elsevier, Deutschland, S 149–152
111. Universität Marburg (2010) Neues Lehrkonzept: Mit TV-Serie „Dr. House“ zu höchster deutscher Auszeichnung für exzellente Lehre in der Medizin. <https://www.uni-marburg.de/archive/news/2010-6-24-neues-lehrkonzept-mit-tv-serie-dr-house-zu-hochster-deutscher-auszeichnung-fur-exzellente-lehre-in-der-medizin.html>. Zugegriffen: 05.07.2023
112. Druschke D, Krause F, Müller G, Scharfe J, Hoffmann GF, Schmitt J (2021) Potentials and current shortcomings in the cooperation between German centers for rare diseases and primary care

- physicians: results from the project TRANSLATE-NAMSE. *Orphanet J Rare Dis* 16(1):494. doi:10.1186/s13023-021-02106-7
113. Litzkendorf S, Eidt-Koch D, Zeidler J, Graf von der Schulenburg J-M (2022) Nachhaltige Vergütung der B-Zentren für Seltene Erkrankungen in Deutschland – Status quo und Lösungsansätze. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 65(9):872–880. doi:10.1007/s00103-022-03562-7
114. Gemeinsamer Bundesausschuss (o. J.) Zuschlagsfähige Aufgaben von stationären Zentren. <https://www.g-ba.de/themen/bedarfsplanung/zentrums-regelungen/>. Zugegriffen: 02.11.2022
115. Wissenschaftsrat (2016) Perspektiven der Universitätsmedizin. Geschäftsstelle des Wissenschaftsrats, Köln
116. *Facharztmagazine R* (2021) Heimtherapie bei seltenen Erkrankungen. *MMW Fortschr Med* 163(3):18–19. doi:10.1007/s15006-021-9634-z
117. Mücke M, Conrad R (2021) Ambulante primärärztliche und integrierte Versorgung von Seltenen Erkrankungen. In: Mücke M, Conrad R (Hrsg) *Seltene Erkrankungen. Das Wichtigste für Ärztinnen und Ärzte aller Fachrichtungen*, 1. Aufl. Elsevier, Deutschland, S 43–51
118. Sellin J, Schidt A, Nöthen MM (2021) Fachärztliche Versorgung. In: Mücke M, Conrad R (Hrsg) *Seltene Erkrankungen. Das Wichtigste für Ärztinnen und Ärzte aller Fachrichtungen*, 1. Aufl. Elsevier, Deutschland
119. Gesetz zur Weiterentwicklung der Gesundheitsversorgung (Gesundheitsversorgungsweiterentwicklungsgesetz – GVWG) vom 11. Juli 2021
120. Sozialgesetzbuch V § 64e SGB V Modellvorhaben zur umfassenden Diagnostik und Therapiefindung mittels Genomsequenzierung bei seltenen und bei onkologischen Erkrankungen, Verordnungsermächtigung; Zuletzt geändert durch Art. 2 G v. 16.9.2022 I 1454
121. Meggendorfer M, Jobanputra V, Wrzeszczynski KO, Roepman P, Bruijn E de, Cuppen E, Buttner R, Caldas C, Grimmond S, Mullighan CG, Elemento O, Rosenquist R, Schuh A, Haferlach T (2022) Analytical demands to use whole-genome sequencing in precision oncology. *Semin Cancer Biol* 84:16–22. doi:10.1016/j.semcancer.2021.06.009
122. NAMSE (2021) Aktivitäten des NAMSE und Entwicklungen im Bereich Seltener Erkrankungen im Zeitverlauf. <https://www.namse.de/zum-aktionsbuendnis/aktivitaeten-und-entwicklungen-im-zeitverlauf#:~:text=Zentren%20f%C3%BCr%20Seltene%20Erkrankungen%20k%C3%B6nnen,den%20Ablauf%20der%20Zertifizierung%20koordiniert>. Zugegriffen: 26.10.2022
123. Choukair D, Lee-Kirsch MA, Berner R, Grasemann C, Hiort O, Hauck F, Klein C, Druschke D, Hoffmann GF, Burgard P (2022) Der klinische Versorgungspfad zur multiprofessionellen Versorgung seltener Erkrankungen in der Pädiatrie – Ergebnisse aus dem Projekt TRANSLATE-NAMSE. *Monatsschr Kinderheilkd* 170(1):52–60. doi:10.1007/s00112-021-01378-4
124. Bundesministerium für Gesundheit (2022) genomDE - Nationale Strategie für Genommedizin. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/gesundheitswesen/personalisierte-medizin/genomde-de.html>. Zugegriffen: 26.10.2022

125. Messerle R, Schreyögg J (2021) Sektorenübergreifende Versorgungssteuerung. In: Klauber J, Wasem J, Beivers A, Mostert C (Hrsg) Krankenhaus-Report 2021. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S 185–201
126. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2022) Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung (ASV). <https://www.kbv.de/html/asv.php>. Zugegriffen: 24.10.2022
127. Biehl L, Heider N, Mann M (2021) Selbsthilfe bei Seltenen Erkrankungen. In: Mücke M, Conrad R (Hrsg) Seltene Erkrankungen. Das Wichtigste für Ärztinnen und Ärzte aller Fachrichtungen, 1. Aufl. Elsevier, Deutschland, S 139–148
128. Martin T, Rommel K, Thomas C, Eymann J, Kretschmer T, Berner R, Lee-Kirsch MA, Hebestreit H (2022) Seltene Erkrankungen in den Daten sichtbar machen – Kodierung. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. doi:10.1007/s00103-022-03598-9
129. Aymé S, Bellet B, Rath A (2015) Rare diseases in ICD11: making rare diseases visible in health information systems through appropriate coding. Orphanet J Rare Dis 10:35. doi:10.1186/s13023-015-0251-8
130. World Health Organization (2022) Rare diseases. <https://www.who.int/standards/classifications/frequently-asked-questions/rare-diseases#:~:text=ICD%2D11%20includes%20some%205500%20rare%20diseases%20and%20their%20synonyms>. Zugegriffen: 13.10.2022
131. Grimsdatter Bjørnstad L, Lande Wekre L, Lene Martinsen L (2020) Coding of rare disorders in Norway. Why do we need ORPHAcodes? [http://www.orpha.net/national/data/NO-NO/www/uploads/Behovsbeskrivelse-Orphakoder-i-Norge\\_vs2\\_eng.pdf](http://www.orpha.net/national/data/NO-NO/www/uploads/Behovsbeskrivelse-Orphakoder-i-Norge_vs2_eng.pdf). Zugegriffen: 13.10.2022
132. Wessel T, Heuing K, Schlangen M, Schnieders B, Algermissen M (2022) Seltene Erkrankungen und Digitalisierung im Kontext des Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. doi:10.1007/s00103-022-03597-w
133. Gesetz zur digitalen Modernisierung von Versorgung und Pflege (Digitale-Versorgung-und-Pflege-Modernisierungs-Gesetz – DVPMG) vom 3. Juni 2021
134. Budyk K, Helms TM, Schultz C (2012) How do patients with rare diseases experience the medical encounter? Exploring role behavior and its impact on patient-physician interaction. Health Policy 105(2-3):154–164. doi:10.1016/j.healthpol.2012.02.018
135. Lord J, Borkowski N, Weech-Maldonado R (2021) Patient Engagement in Home Health: The Role of Health Literacy and “Ask Me Three®”. Home Health Care Management & Practice 33(3):202–209. doi:10.1177/1084822321996623
136. Nationale Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen (2022) Was sind Selbsthilfeorganisationen. [https://www.nakos.de/informationen/basiswissen/selbsthilfeorganisationen/#:~:text=In%20Deutschland%20gibt%20es%20rund,mehreren\)%20chronischen%20Erkrankungen%20oder%20Behinderungen](https://www.nakos.de/informationen/basiswissen/selbsthilfeorganisationen/#:~:text=In%20Deutschland%20gibt%20es%20rund,mehreren)%20chronischen%20Erkrankungen%20oder%20Behinderungen). Zugegriffen: 25.10.2022
137. Kruij S, Mann M, Mundlos C (2022) Wir sind dabei! Die Selbsthilfe als starker Partner in der Versorgung. Monatsschr Kinderheilkd 170(1):38–43. doi:10.1007/s00112-021-01351-1

138. Dierks C (2019) Brauchen wir mehr Patientenvertretung in Deutschland? : Analyse und Ausblick. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 62(9):1113–1119. doi:10.1007/s00103-019-02994-y
139. DigitalRadar (2022) Pressemitteilung zur Vorstellung der ersten ergebnisse, 11.02.2022. <https://www.digitalradar-krankenhaus.de/pressemitteilung-zur-vorstellung-der-ersten-ergebnisse-11-02-2022/>. Zugegriffen: 26.10.2022
140. German Science And Humanities Council (2022) Digitalisierung und Datennutzung für Gesundheitsforschung und Versorgung - Positionen und Empfehlungen | Positionspapier. German Science and Humanities Council
141. Buchner B (2022) Forschungsdaten effektiver nutzen. Datenschutz Datensich 46(9):555–560. doi:10.1007/s11623-022-1658-8
142. Dierks C (2022) Anschluss an die internationale Forschung ermögli-che. Tagesspiegel
143. Europäische Kommission, Vorschlag für eine Verordnung des europäischen Parlaments und des Rates über den europäischen Raum für Gesundheitsdaten vom 03.05.2022, COM(2022) 197 final
144. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021) Evidenz zu Orphan Drugs. [https://www.iqwig.de/download/ga21-01\\_evidenz-zu-orphan-drugs\\_arbeitspapier\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/ga21-01_evidenz-zu-orphan-drugs_arbeitspapier_v1-0.pdf). Zugegriffen: 02.11.2022
145. Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG (Datenschutz-Grundverordnung - DSGVO),
146. Technologie- und Methodenplattform für vernetzte medizinische Forschung e. V. (2019) Deutsche Mehrheit der Deutschen bereit zur Datenspende für die medizinische Forschung. <https://www.tmf-ev.de/News/articleType/ArticleView/articleId/4456.aspx>. Zugegriffen: 28.10.2022
147. Schmidt KJ (2020) Datenschutz als Vermögensrecht. Springer Fachmedien Wiesbaden, Wiesbaden
148. Baron von Osthoff M, Watzlaw-Schmidt U, Lehmann T, Hübner J (2022) Patientengruppenspezifische Datenhoheitsbedürfnisse und Akzeptanz der elektronischen Patientenakte. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. doi:10.1007/s00103-022-03589-w
149. Kus K, Kajüter P, Arlinghaus T, Teuteberg F (2022) Die elektronische Patientenakte als zentraler Bestandteil der digitalen Transformation im deutschen Gesundheitswesen – Eine Analyse von Akzeptanzfaktoren aus Patientensicht. HMD. doi:10.1365/s40702-022-00921-5
150. Bayerische Staatsregierung (2022) Holetschek: Gesundheitsdaten können Leben retten – Bund muss elektronische Patientenakte verbessern – Bayerns Gesundheitsminister wirbt bei erstem E-Health-Kongress für Chancen der Digitalisierung
151. Schepers J, Fleck J, Schaaf J (2022) Die Medizininformatik-Initiative und Seltene Erkrankungen: Routinedaten der nächsten Generation für Diagnose, Therapiewahl und Forschung. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. doi:10.1007/s00103-022-03606-y

152. Griesinger F, Jänicke M (2022) Was können Register leisten? Präz Gesundheitsf. doi:10.1007/s11553-022-00969-7
153. Niemeyer A, Semler S, Veit C, Hoffman W, van den Berg N, Röhrig R, Gurisch C, Schlünder I, Beckedort I (2021) Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5\\_Publikationen/Gesundheit/Berichte/REG-GUT-2021\\_Registergutachten\\_BQS-TMF-Gutachtenteam\\_2021-10-29.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/REG-GUT-2021_Registergutachten_BQS-TMF-Gutachtenteam_2021-10-29.pdf). Zugegriffen: 11.11.2022
154. Peredin M, Baur S (2022) Nutzung von medizinischen Datenarchiven für Forschungs- und Patientenversorgungszwecke. Urologe A 61(2):142–148. doi:10.1007/s00120-021-01742-y
155. Naumann-Winter F, Kaiser T, Behring A (2022) Evidenzbasierte Arzneimittelversorgung bei Seltenen Erkrankungen: die Rolle der Digitalisierung. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. doi:10.1007/s00103-022-03605-z
156. Panteli D, Röttger J, Nimptsch U, Busse R (2020) Internationale Datengrundlage für die Versorgungsforschung - Impulse für Deutschland. [https://www.zi.de/fileadmin/images/content/Gutachten/Zi\\_Gutachten\\_Busse\\_Grundlagen\\_Versorgungsforschung\\_2020-09-25.pdf](https://www.zi.de/fileadmin/images/content/Gutachten/Zi_Gutachten_Busse_Grundlagen_Versorgungsforschung_2020-09-25.pdf). Zugegriffen: 27.10.2022
157. Spitz M, Cornelius K (2022) Personenbezogene Daten im Kontext biomedizinischer Sekundärforschungsnutzung. In: Richter G, Loh W, Buyx A, Graf von Kielmansegg S (Hrsg) Datenreiche Medizin und das Problem der Einwilligung. Ethische, rechtliche und sozialwissenschaftliche Perspektiven, 1. Aufl. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S 101–120
158. Medizininformatik-Initiative Forschen für Gesundheit - das deutsche Forschungsdatenportal für Gesundheit. <https://www.forschen-fuer-gesundheit.de/>. Zugegriffen: 05.07.2023
159. Jörg J (2018) Digitalisierung in der Medizin. Wie Gesundheits-Apps, Telemedizin, künstliche Intelligenz und Robotik das Gesundheitswesen revolutionieren. Springer, Berlin, Heidelberg
160. Europäische Kommission Set of Common Data Elements. [https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/set-of-common-data-elements\\_en](https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/set-of-common-data-elements_en). Zugegriffen: 03.05.2023
161. destatis (2022) Eckdaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/entlassene-patienten-eckdaten.html>. Zugegriffen: 03.05.2023
162. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2019) Zahlen: Kennzahlen der ambulanten Versorgung auf einen Blick. <https://www.kbv.de/html/zahlen.php#:~:text=Kennzahlen%20der%20ambulanten%20Versorgung%20auf%20einen%20Blick&text=101.932%20Praxen%20gibt%20es%20in,einem%20niedergelassenen%20Haus%2D%20oder%20Facharzt>. Zugegriffen: 03.05.2023
163. Medizininformatik-Initiative Modul Diagnose - ImplementationGuide. [https://www.medizininformatik-initiative.de/Kerndatensatz/Modul\\_Diagnose/BeschreibungModul.html](https://www.medizininformatik-initiative.de/Kerndatensatz/Modul_Diagnose/BeschreibungModul.html). Zugegriffen: 03.05.2023



164. Wilkinson MD, Dumontier M, Aalbersberg IJJ et al (2016) The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Sci Data* 3:160018. doi:10.1038/sdata.2016.18
165. Bäcker M, Bange MA, Bergt M, Boehm F (2020) *Datenschutz-Grundverordnung BDSG. Kommentar*, 3. Aufl. C.H. Beck, München
166. AG Consent des Nationalen Steuerungsgremiums der MII des BMBF (2020) Handreichung zur Anwendung der national harmonisierten Patienteninformations- und Einwilligungsdokumente zur Sekundärnutzung von Patientendaten AG Consent der Medizininformatik-Initiative (MII). [https://www.medizininformatik-initiative.de/sites/default/files/2020-04/MII\\_AG-Consent\\_Handreichung\\_v0.9d.pdf](https://www.medizininformatik-initiative.de/sites/default/files/2020-04/MII_AG-Consent_Handreichung_v0.9d.pdf). Zugegriffen: 03.05.2023
167. Catarino C, Grandjean A, Doss S, Mücke M, Tunc S, Schmidt K, Schmidt J, Young P, Bäumer T, Kornblum C, Endres M, Daumke P, Klopstock T, Schoser B (2018) mineRARE: Semantic text-mining of electronic medical records as diagnostic decision support tool to search for rare neurologic diseases such as Pompe disease, Fabry disease and Niemann-Pick type C disease. <https://epub.ub.uni-muenchen.de/51748/>
168. Deutscher Bundestag (2003) Gesetzentwurf der Fraktionen SPD, CDU/CSU und BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN Entwurf eines Gesetzes zur Modernisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Modernisierungsgesetz – GMG). <https://dserver.bundestag.de/btd/15/015/1501525.pdf>. Zugegriffen: 03.05.2023
169. Grenz-Farenholtz B, Langner D, Hohmann E, Verheyen F, Kranich C (2014) Patientenvertretung auf der Ebene der Bundesländer - Ergebnisse einer quantitativen Befragung zu den Bildungsbedürfnissen von Patientenvertretern und Patientenvertreterinnen. *Gesundheitswesen* 76(11):735–741. doi:10.1055/s-0034-1366985
170. Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e.V. Glossar. <https://www.patient-und-selbsthilfe.de/nachfragen/glossar/>. Zugegriffen: 03.05.2023
171. Sozialdemokratische Partei Deutschlands (SPD), BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN, Freie Demokratische Partei Mehr Fortschritt wagen - Bündnis für Freiheit, Gerechtigkeit und Nachhaltigkeit. Koalitionsvertrag. [https://www.spd.de/fileadmin/Dokumente/Koalitionsvertrag/Koalitionsvertrag\\_2021-2025.pdf](https://www.spd.de/fileadmin/Dokumente/Koalitionsvertrag/Koalitionsvertrag_2021-2025.pdf). Zugegriffen: 03.05.2023
172. Verordnung zur Beteiligung von Patientinnen und Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (Patientenbeteiligungsverordnung - PatBeteiligungsV): Patientenbeteiligungsverordnung vom 19. Dezember 2003 (BGBl. I S. 2753), die durch Artikel 3 des Gesetzes vom 20. Februar 2013 (BGBl. I S. 277) geändert worden ist
173. Biesdorf S, Redlich M (2023) E-Rezept und ePA – die Schlüssel zur Digitalisierung des deutschen Gesundheitswesens? McKinsey & Company. [https://www.mckinsey.de/~ /media/mckinsey/locations/europe%20and%20middle%20east/deutschland/publikationen/2023-02-01%20e-rezept%20und%20epa/mckinsey\\_e-rezept\\_und\\_epa\\_2023.pdf](https://www.mckinsey.de/~ /media/mckinsey/locations/europe%20and%20middle%20east/deutschland/publikationen/2023-02-01%20e-rezept%20und%20epa/mckinsey_e-rezept_und_epa_2023.pdf). Zugegriffen: 03.05.2023
174. Gematik (2022) ePA Persönliche Daten, persönliche Entscheidungen. <https://www.gematik.de/anwendungen/e-patientenakte>. Zugegriffen: 03.05.2023

175. Bundesrat (2022) Gesetz zur Pflegepersonalbemessung im Krankenhaus sowie zur Anpassung weiterer Regelungen im Krankenhauswesen und in der Digitalisierung (Krankenhauspflegeentlastungsgesetz - KHPfIEG)

176. Centrum für seltene Erkrankungen Ruhr Lotsenfunktion. <https://centrum-seltene-erkrankungen-ruhr.de/a-zentrum/lotsenfunktion/>. Zugegriffen: 03.05.2023



Whitebook

# „SELTENE SIND NICHT SELTEN!“

[www.change4rare.com](http://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](mailto:alexion.germany@alexion.com)

Redaktion und inhaltliche Verantwortung: Alexion Pharma Germany GmbH

Gestaltung: Dierks+Company Consulting GmbH

August 2023

Copyright: Alexion Pharma Germany GmbH