

Aktueller Stand bei Orphan Drugs

Prof. Dr. H. G. Schweim

Aktueller Stand bei Orphan Drugs



- **Orphan Drugs** - Begriffsdefinitionen
- Problem und Lösungen außerhalb Europas
 - Erfahrungen in den USA
 - Entwicklungen in anderen Ländern
- Seltene Krankheiten-ein Überblick
- In den USA unter dem **Orphan Drug** Status zugelassene Medikamente
- Verfügbarkeit seltener Medikamente in Deutschland

Aktueller Stand bei Orphan Drugs

DIMDI

Orphan Drugs



Waisenkinder-Arzneimittel



aus: **Corbis.com**

Aktueller Stand bei Orphan Drugs



- **Orphan Drugs** sind Medikamente für seltene Krankheiten, deren Entwicklung unter Berücksichtigung der legislativen und marktwirtschaftlichen Rahmenbedingungen für den pharmazeutischen Unternehmer derartig unökonomisch ist, dass sie nicht nur „stiefmütterlich“ behandelt werden, sondern dass deren Entwicklung regelrecht „verwaist“.

Die Orphan Drug-Problematik



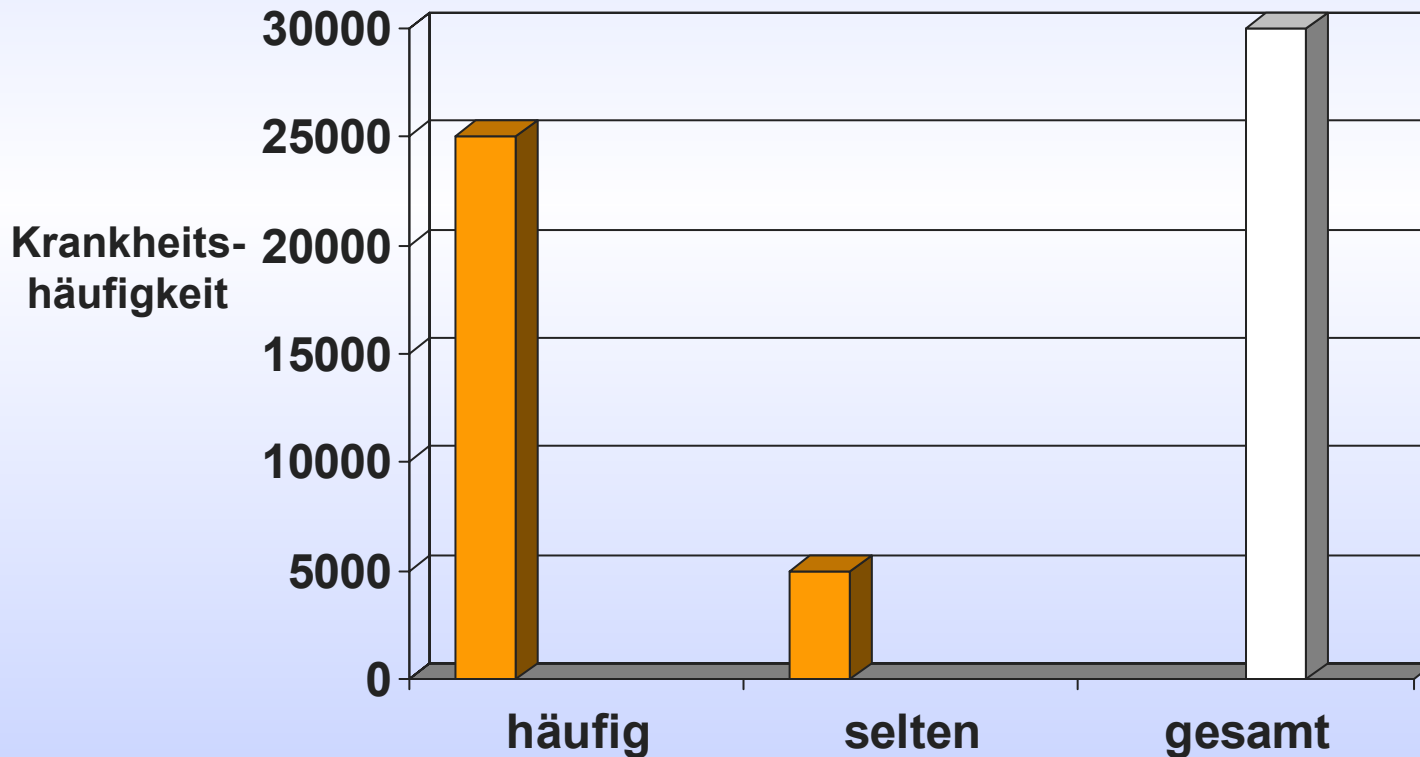
- Quantifizierung der Orphan Drug-Problematik:
 - **30.000** Krankheiten bekannt¹⁾
 - davon: **5000** extrem selten³⁾

 - **80%** der gesamten Krankheiten sind genetischen Ursprungs³⁾

Die Orphan Drug-Problematik



- Quantifizierung der Orphan Drug-Problematik



Die Orphan Drug-Problematik



- Seltene Krankheiten - eine Auswahl¹⁾²⁾

<i>Krankheit</i>	<i>Arzneistoff</i>
Aids-assoziierte Pneumocystis-carinii Pneumonie	Atovaquon
Amyotrophe Lateralsklerose	Riluzol
Cytomegalie-Retinitis	Ganciclovir
Essentielle Thrombocytämie	Anagrelid
Bösartige Gliome	Polifeprosan 20 und Carmustin
Haarzell-Leukämie	Cladibin
Lepromatöse Lepra	Clofazimin
Morbus Gaucher	Alglucerase
Nephropathische Cystinose	Cysteaminbitartrat
Non-Hodgkin B-Zell-Lymphom	Rituximab
Sucrase-Isomaltase-Defizit	Sacrosidase
Wilson-Krankheit	Zinkacetat

Die Orphan Drug-Problematik



- Begriffsdefinition „selten“²⁾

USA



Europa

- weniger als **200 000** US-amerikanische Staatsbürger sind von dieser Krankheit betroffen

- weniger als **5 / 10 000** EU-Bürger sind von dieser Krankheit betroffen

Die Orphan Drug-Problematik



- Absolute Zahl der Betroffenen²⁾

USA



Europa

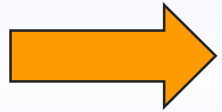
- **20 Millionen** US-amerikanische Staatsbürger !

- **25-30 Millionen** EU-Bürger !

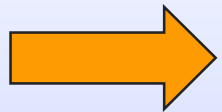
Die Orphan Drug-Problematik



- Berechtigtes Interesse der Betroffenen



Ethische Verpflichtung der Gesellschaft



Notwendigkeit der politischen /
gesellschaftlichen Regelung

Die Orphan Drug-Problematik



Berechtigtes Interesse der Betroffenen



Ökonomische Interessen /
marktwirtschaftliche Zwänge
der pharmazeutischen Industrie

Die Orphan Drug-Problematik



- Rahmenbedingungen für AM-Entwicklung¹⁾⁴⁾
 - Zeitraum für Forschung und Entwicklung eines neuen AM: 10-12 Jahre
 - Kosten: ca. 450 Millionen US-Dollar
 - Auch **Orphan Drugs** müssen Ansprüchen an
 - > Qualität
 - > Wirksamkeit
 - > Unbedenklichkeitgenügen.

Die Orphan Drug-Problematik



- Notwendigkeit ökonomischer Anreize durch den Gesetzgeber



Gesetzliche Lösungsansätze



- Zeittafel von Orphan Drug acts in verschiedenen Staaten

1983	USA
1993	Japan
1998	Australien
2000	Europa

Gesetzliche Lösungsansätze/USA



- **Orphan Drug-act in den USA⁵⁾**
 - erstmalige Begriffsfindung **Orphan Drug**:
 - „...the term rare disease or condition means any disease or condition, which
 - (a) affects less than 200.000 persons in the U.S. or
 - (b) affects more than 200.000 persons in the U.S. but for which is no reasonable expectation that the cost of developing and making available in the U.S. a drug for such disease or condition will be recovered from sales in the U.S. of such drug.“

Gesetzliche Lösungsansätze/USA



- Schaffung von ökonomischen Anreizen für den pharmazeutischen Unternehmer durch den **Orphan Drug-act**:¹⁾³⁾
 - über reguläre Steuerabschreibung hinausgehende 50%ige Steuergutschrift für Kosten der klinischen Forschung
 - keine Zulassungsgebühren
 - 7-jähriges Alleinvertriebsrecht in den USA

„Logistische“ Lösungsansätze



- z.T. erheblich reduzierte Kosten, z.B. in der klinischen Prüfung von **Orphan Drugs** :²⁾⁴⁾
 - bei Erkrankungen, wie z.B. SCID (severe combined immunodeficiency), mit einer geschätzten Patientenzahl von 12 auf die Bevölkerung der USA sind übliche randomisierte doppelblind-plazebo-kontrollierte Studien nicht möglich
 - bei Cytomegalie-Virus-Infektion verbieten sich placebo-kontrollierte Studien aus ethischen Gründen

Sonstige Lösungsansätze



- Wünschenswert, ideale Anreize für den pharmazeutischen Unternehmer:⁴⁾
 - öffentlichkeitswirksamer Reputationsgewinn
 - konkurrenzwirksamer Imagefaktor

(Begründung, weshalb in den USA bislang vorwiegend „global player“ in diesem Bereich tätig sind?!)

Sonstige Lösungsansätze



- Chance für den pharmazeutischen Mittelstand
 - Innovationsfähigkeit, Flexibilität
 - biotechnologische Lösungen (80% aller bekannten Krankheiten sind genetischen Ursprungs!)

Erste Erfolge d. Orphan Drug-Acts



- **7-8** von ca. **25** pro Jahr durch die FDA neu zugelassenen Wirkstoffen besitzen **Orphan Drug- Status**⁴⁾
- Zwischen 1983 und März 2000 wurden in den USA **204 Orphan Drugs** zugelassen⁷⁾
- **817** US-Produkte haben den „Entwicklungsstatus“ der den Firmen die genannten Vorteile einräumt (Stand:03/00)⁸⁾

Erfahrungen/Orphan Drug-Act



- Einführung der „**fair-pricing-guideline**“⁴⁾⁶⁾
 - Gewinnkappung bei der Vermarktung von **Orphan Drugs**, welche mit erheblichem Anteil an öffentlichen Mitteln entwickelt wurden.
 - wurde bislang bei den US-Produkten **Taxol** und **ddl** (beide Bristol-Meyer-Squibb; BMS) angewendet
 - fußend auf Erfahrungen bei der im Wesentlichen mit NIH- und Patientengeldern finanzierten Entwicklung des Wirkstoffs **Glucocerebrosidase** bei M. Gaucher, der nach Markteinführung für das Pharm. Unternehmen ausgesprochen lukrativ war.

Status quo in Europa



- Von den von der FDA ausgewiesenen **Orphan Drugs** waren zum Zeitpunkt 12/99 bereits ca. 80% ohne Import verfügbar.
- Die ärztliche Therapiefreiheit gewährt im Not- oder begründeten Einzelfall Zugriff auf den gesamten zugelassenen Arzneischatz der Welt.⁹⁾

Status quo in Europa/Deutschland



- Der Abgleich der in der **Orphan Product**-Liste der FDA angeführten mit den in Deutschland zugelassenen AM läßt die Ausweisung folgender Produktgruppen zu:⁴⁾
 - (A) Produkte mit **Orphan**-Indikation
 - (B) Produkte, die in Deutschland zugelassen (und damit verfügbar) sind, aber nicht (exakt) mit der Orphan-Indikation
 - (C) Produkte, die nicht (oder nicht mehr) in Deutschland zugelassen sind.

Status quo in Europa/Deutschland



(A) Produkte, die mit **Orphan**-Indikation (und ev. zusätzlichen Indikationen) in Deutschland zugelassen sind:⁴⁾

- Beispiele

INN-Name	Orphan-Indikation (USA)
– Albendazol	Echinokokkose
– Halofantrin	Malaria
– Zidovudin	AIDS

Status quo in Europa/Deutschland



(B) Produkte, die in Deutschland zugelassen (und damit verfügbar) sind, aber nicht (exakt) mit der **Orphan**-Indikation (in den USA):⁴⁾

- Beispiele

INN-Name	Orphan-Indikation (USA)
– Cromoglycinsäure-Na	Mastozytose
– Imiglucerase	M.Gaucher (Typ I)
– Paclitaxel	Kaposi-Sarkom

Status quo in Europa/Deutschland



(C.) Produkte, die nicht (oder nicht mehr) in Deutschland zugelassen sind.⁴⁾

- Beispiele

INN-Name	Orphan-Indikation (USA)
– Betain	Homocystinurie
– Clofazimin	Lepra
– Metronidazol	Akne rosacea (topisch)

Problematik der Nachzulassung/D



- 12 Produkte, die in den USA seit 1983 **Orphan Drug-Status** erreicht haben, in Deutschland jedoch nur **fiktiv** zugelassen sind, z.B.

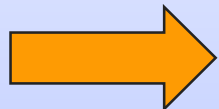
INN-Name

Orphan-Indikation (USA)

– Thalidomid

Leprareaktion

- einige pharm. Unternehmer haben von „2005er-Regelung“ Gebrauch gemacht.



Orphan-Regelung könnte bei diesen AM ökonomische Anreize f. Nachzulassung setzen

Status quo in Europa/Deutschland



- Bereits vor Inkrafttreten der EU-Verordnung wurden im Rahmen des zentralisierten Zulassungsverfahrens einige AM mit **Orphan Drug-Status** zugelassen
- als Vergünstigung wurde lediglich ein Nachlass oder ein vollständiger Verzicht der Zulassungsgebühren gewährt (ca. 200 000 Euro)¹⁾

Status quo in Europa/Deutschland



Fertig-AM¹⁾¹⁰⁾	Indikation	Patientenzahl
Cystagon [®]	nephropath. Cystinose	400-600
Beromon [®]	Weichteilsarkome	1250
Cerezyme [®]	M. Gaucher (Typ I)	1825
Agrylin [®]	Thrombocystämie	50 000
Phenbut [®]	Hyperammonämie	400
Bene Fix [®]	Faktor IX f. Bluterkrankheit	<4000
Melacine [®]	Melanom Stadium IV	5200

Gesetzliche Lösungsansätze/Europa



- Am **15.12.1999** hat die Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden (**Orphan Medicinal Products**) das Europäische Parlament in Zweiter Lesung passiert
- in Kraft seit Veröffentlichung im Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L 18 vom **22.01.2000**



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Evaluation of Medicines for Human Use

19 April 2000
EMEA/COMP/5/00

PRESS RELEASE

Inaugural Meeting of the Committee for Orphan Medicinal Products

The Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), established under Regulation (EC) 141/2000¹ of 16 December 1999, held its Inaugural Meeting on 17 April 2000.

The Executive Director of the European Agency for Evaluation of Medicinal Products (EMEA) welcomed the members of the new Committee and chaired the meeting, pending election of a Chairperson at the next Committee meeting.

The European Commission's representative underlined the fact that this is the first institutional Committee of the European Union where representatives of patient organisations are full members. The COMP comprises twenty-one members: one member nominated by each Member State, three Members nominated by the European Commission to represent patients' organisations and three members nominated by the European Commission on the basis of a recommendation from the EMEA. The European Commission finalised the membership of the COMP on 14 April 2000 (Annex 1).

The COMP will be responsible for examining all applications for orphan medicinal product designation, submitted in accordance with Regulation (EC) 141/2000 of 16 December 2000 and the Commission Implementing Regulation, adoption of which is expected on 27 April 2000². This new Committee will also be responsible for advising the European Commission on the establishment and development of a policy on orphan medicinal products in the European Union and will assist the Commission in drawing up detailed guidelines and liaising internationally on matters relating to orphan medicinal products.

During this meeting, the Committee provisionally discussed the Rules of Procedure of the Committee and agreed on the application of the EMEA Code of Conduct to guarantee the independence of Committee members and experts. The Committee fully endorsed a policy of transparency, with regular Press Releases and the development of a communication policy directed towards patient organisations.

Gesetzliche Lösungsansätze/Europa



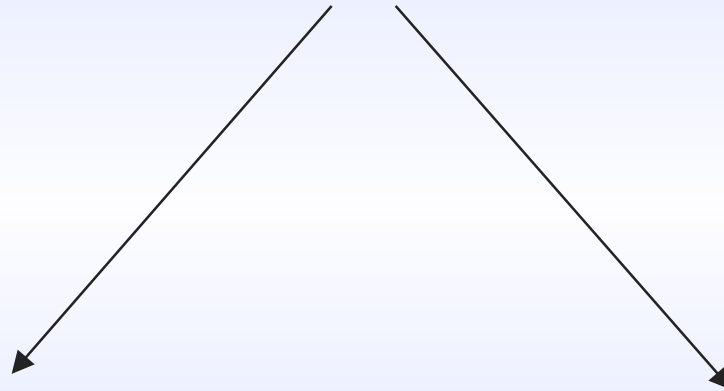
- Gründe:¹³⁾

„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 würden. Die pharmazeutische Industrie wäre deshalb nicht bereit, das Arzneimittel unter normalen Marktbedingungen zu entwickeln....“

Gesetzliche Lösungsansätze/Europa



Kriterien für **Orphan Drugs** in EU-Verordnung³⁾



A. Epidemiologische
Kriterien

B. Ökonomische
Kriterien

Gesetzliche Lösungsansätze/Europa



- **A. Epidemiologische Kriterien³⁾**

„...kann ein Arzneimittel dann als Orphan Medicinal Product ausgewiesen werden, wenn der Nachweis erbracht wurde, dass es für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung einer **Krankheit** bestimmt ist, die **lebensbedrohend** ist oder zu einer dauerhaften **Behinderung** führt und von der zum Zeitpunkt der Antragstellung in der Gemeinschaft weniger als **5 von 10 000** Personen betroffen sind.“

Gesetzliche Lösungsansätze/Europa



- **B. Ökonomische Kriterien³⁾**

„Das Entwickeln von Arzneimitteln soll auch dann gefördert werden, wenn sie zur Behandlung von lebensbedrohenden oder zu einer dauerhaften Behinderung führenden Krankheit bestimmt sind, die im Prinzip **nicht** unter die Kategorie **seltene** Krankheiten, bisher aber noch nicht vom Fortschritt der Medizin profitiert haben. Der Arzneimittelhersteller muß jedoch nachweisen, dass diese Arzneimittel **ohne Anreiz** nicht entwickelt würden, da sie am Markt **nicht rentabel** sind.“

Gesetzliche Lösungsansätze/Europa



- Privilegien des Orphan Medicinal Product-Unternehmers³⁾
 - **10 Jahre Alleinvertriebsrecht** (auf 6 Jahre kürzbar)
 - **Unterstützung** des pharmazeutischen Unternehmers bei der Erstellung des Prüfplanes
 - Teilweise bzw. vollständige **Befreiung** von Zulassungsgebühren
 - ein Antrag auf **Ausweisung** als Orphan Medicinal Product kann in jeder Phase vor Erteilung der Zulassung gestellt werden

Gesetzliche Lösungsansätze/Europa



- Seit **Ende April 2000** besteht für den pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, sich auf der EMEA-homepage über Form und Inhalt des Orphan Medicinal Product-Antrages zu informieren und diesen als Word-Dokument zu downloaden¹¹⁾

Gesetzliche Lösungsansätze/Europa



APPLICATION for ORPHAN MEDICINAL PRODUCT DESIGNATION

•••••

DECLARATION and SIGNATURE

Name of the active substance(s):

Sponsor:

It is hereby confirmed that all data required for the designation of this medicinal product as an orphan medicinal product have been included in the dossier.

It is hereby confirmed that the summaries provided in the application are an accurate account of the data obtained by the sponsor.

(Signature(s) and function of sponsor)

(Place and date)

APPLICATION FORM

This application form is to be used to apply for the designation of a medicinal product **for human use** as an orphan medicinal product, according to Regulation (EC) No 141/2000 of 16 December 1999 and Commission Regulation [2009/29/EC](#). The application should be submitted to the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). The sponsor should await confirmation from the EMA that the application has been successfully validated, before submitting it to the Committee for Orphan Medicinal Products.

NOTE: PLEASE CONSULT THE 'GUIDELINE FOR THE FORMAT AND CONTENT OF APPLICATIONS FOR DESIGNATION AS ORPHAN MEDICINAL PRODUCTS (ENTR/6283/00)' WHEN COMPLETING THIS FORM.

I. CRITERIA FOR DESIGNATION

Note: The following sections should be ticked (v) and completed as appropriate.

I.1. THIS APPLICATION CONCERNS:

Note: A sponsor requesting designation of a medicinal product as an orphan medicinal product must request designation before an application for marketing authorisation is made. A request for designation may, however, be made for a new indication for an already authorised medicinal product

- I.1.1. AN ACTIVE SUBSTANCE NOT CURRENTLY AUTHORISED IN THE COMMUNITY
- I.1.2. AN ACTIVE SUBSTANCE CURRENTLY AUTHORISED IN THE COMMUNITY

*Note: The indication for which orphan designation is sought in this application must be **different** to that currently authorised*

If you are the holder of an existing marketing authorisation in the Community for this product, please provide the of the currently authorised indication and the type of marketing authorisation below:

I.1.2.1. Authorised indication(s)

I.1.2.2. Type of marketing authorisation (tick and complete as appropriate)

CENTRALISED (according to Council regulation EEC No 2309/93)

Tradename:

Date of authorisation:

Marketing authorisation number(s):

Marketing authorisation holder:

Gesetzliche Lösungsansätze/Europa



- Aberkennung des **Orphan Medicinal Product-Status** wegen
 - (1) **Wegfalls** des **epidemiologischen** Kriteriums (d.h. Zahl der Erkrankten in der EU übersteigt 5/10 000)
 - (2) **Wegfalls** des **ökonomischen** Kriteriums (d.h. AM hat sich am Markt als rentabel erwiesen)

Ausblick/Noch offene Fragen



- **Dezentral** zu regelnde steuerliche Vorteile für den pharmazeutischen Unternehmer
- **Einrichtung** einer europäischen Datenbank für seltene Krankheiten
- **Unterstützung** von Patientenorganisationen
- **Planungssicherheit** durch Konkretisierung von Begriffsdefinitionen (z.B. „erheblicher Nutzen“, „ähnliches Arzneimittel“, „klinische Überlegenheit“) im Gesetzestext.³⁾

Literatur/Referenzen



- 1) Walluf-Blume, Pharmaz. Zeitung, Nr.50, 1999, 20-22
- 2) M.E. Haffner, Drug Inform.J., 32, 1998, 93-99
- 3) Walluf-Blume, Pharm. Ind., 62, Nr.4, 2000, 257-262
- 4) Schweim, Ammon, Pharm. Ind., 61, Nr.4, 1999, 295-308
- 5) US FDA , Orphan Drug Act, (P.L. 98-551)
- 6) nach FDA-Definition
- 7) laut FDA-Liste: „Orphan Products approved for marketing“
- 8) laut FDA-Liste: „List of Orphan Designations and Approvals“
- 9) §73 (3) AMG
- 10) Scrip, No.2538, 10.05.2000, 3
- 11) Scrip, No.2536, 03.05.2000, 3
- 12) EMEA-homepage
- 13) Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europ. Parlaments u. des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Krankheiten

Das Ziel ist der Weg

DIMDI



**Vielen Dank für
Ihre Aufmerksamkeit!**