

BIO DEUTSCHLAND

Hintergrundpapier der BIO Deutschland

zum

**Ordnungsrahmen für Arzneimittel für seltene Erkrankungen
(Orphan Drugs)**

Stand: 13.09.2011

Einleitung

„Patienten mit seltenen Erkrankungen sind die Waisen des Gesundheitswesens: Ihre Erkrankung wird häufig nicht diagnostiziert, es gibt keine Therapiemöglichkeiten und keine Forschung. Daher haben sie keinen Grund zur Hoffnung.“

Eurordis (2005). European Conference on Rare Diseases. Luxemburg 2005

Die Biotechnologie-Industrie-Organisation (BIO Deutschland) e. V., der Wirtschaftsverband der deutschen Biotechnologiebranche, möchte mit diesem Hintergrundpapier über den rechtlichen Status und die Auswirkungen der europäischen und deutschen Regelungen für Arzneimittel für seltene Erkrankungen aufklären.

Im Bereich der sogenannten Arzneimittel für seltene Erkrankungen (auch Orphan Drugs genannt) bestehen besondere Herausforderungen für Ärzte und pharmazeutische Hersteller. Seltene Krankheiten bilden eine sehr heterogene Gruppe von zumeist komplexen Krankheitsbildern, die zu 80 Prozent genetisch bedingt sind und in den meisten Fällen schwerwiegend und chronisch verlaufen. Patienten mit seltenen Erkrankungen benötigen eine umfassende und spezialisierte Versorgung. Mit Erlass der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 (VO 141/2000/EG) über Arzneimittel für seltene Leiden wollte die EU die Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gezielt fördern. Mehr als vier Millionen Menschen leiden in Deutschland an einer seltenen Erkrankung.¹ Selten ist eine Erkrankung, wenn nicht mehr als fünf von zehntausend Personen davon betroffen sind. Diesen in der Regel chronischen, progredienten, degenerativen und häufig auch lebensbedrohlichen Erkrankungen sind aufgrund ihrer Art häufig stark beeinträchtigend und haben erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Erkrankten und der ihnen nahestehenden Personen. Gerade kleine und mittlere Unternehmen in der Biotechnologie engagieren sich stark im Bereich der seltenen Erkrankungen.

Von den etwa 30.000 bekannten Krankheiten fallen bis zu 8.000 unter den Begriff einer seltenen Erkrankung. Hoffnung für die rund vier Millionen Betroffenen in Deutschland und ihre Angehörigen ergibt sich durch die deutliche Zunahme von Arzneimittelentwicklungen für diese Krankheitsbilder, weshalb obiges Zitat heute glücklicherweise nicht mehr für alle Patienten mit seltenen Erkrankungen gilt. Seit der Einführung des Orphan-Drug-Status durch die VO 141/2000/EG wurden 58 Arzneimittel für seltene Erkrankungen zugelassen. Vergleichbare Erfolge erzielen deutsche Biotechnologieunternehmen mit weiteren Nischenmedikamenten, die zwar nicht unter die VO 141/2000/EG fallen, aber ebenso für einen kleinen Markt gefertigt werden und einen sehr kleinen Effekt auf das Arzneimittelbudget haben. Diese Forschung der Biotechnologieunternehmen ist immens wichtig, denn sie gibt neue Hoffnung, dass für immer mehr seltene Erkrankungen endlich Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Es muss nun darauf geachtet werden, dass die Fortschritte, die durch die Einführung des Orphan-Drug-Status und durch staatliche Fördergelder erzielt wurden, durch eine Erschwerung der Erstattung bzw. der Durchsetzung niedrigerer Preise nicht wieder aufgehoben werden. Das gleiche gilt für die derzeit geplanten deutschen und europäischen Initiativen zur Verbesserung der Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen.²

¹ Angaben der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE e.V.) unter www.achse-online.de

² Siehe Vorschläge der EU-Kommission in der Mitteilung der Kommission über seltene Erkrankungen – eine Herausforderung für Europa, KOM (2008) 679; Empfehlungen des Rates für Maßnahmen im Bereich seltener Krankheiten (2009/C 151/02); Eidt, et al. „Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland“ - Studie im Auftrag des Gesundheitsministeriums, 2009

Der Europäische Ordnungsrahmen für Arzneimittel für seltene Erkrankungen

Viele Jahre wurden kaum Arzneimittel für seltene Erkrankungen entwickelt, da sich dies für pharmazeutische Unternehmen nicht lohnte.³ Um Menschen mit seltenen Erkrankungen den selben Zugang zu Diagnostik und Therapie zu ermöglichen, wie Menschen mit sogenannten „Volkskrankheiten“, wurde vor mehr als zehn Jahren von der EU die Verordnung (EG) Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs⁴) verabschiedet, die vor allem darauf ausgerichtet war, den Unternehmen die Entwicklung von Arzneimittel für seltene Erkrankungen durch finanzielle Anreize und Förderprojekte zu erleichtern. Gerade für kleine und mittlere Unternehmen in der Biotechnologie, die sich in diesem Bereich stark engagieren, sind ohne gezielte Förderung die Chancen auf Refinanzierung der Entwicklungskosten und die zusätzliche Erwirtschaftung von Mitteln zur Weiterentwicklung des Produktes und zur Entwicklung neuer Produkte kaum möglich. Am 9. Juni 2009 haben die EU Gesundheitsminister ferner eine Empfehlung des Ministerrats übernommen, die die Mitgliedsstaaten aufruft, einen Plan und Strategien zur Behandlung seltener Erkrankungen zu entwickeln und zu implementieren. Die Bundesregierung hat daraufhin im März 2010 ein Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltene Erkrankungen (NAMSE) implementiert. Die NAMSE soll einen entsprechenden Nationalplan für eine Verbesserung der Versorgungssituation erarbeiten. Auf europäischer und deutscher Ebene gibt es darüber hinaus eine Reihe von Förderprojekten (z.B. E-Rare Projekt des EU-Forschungsrahmengenprogramms, „Go-Bio“ im Rahmen der High-Tech-Strategie der Bundesregierung, etc.), um die Gründung von Biotechnologieunternehmen zu erleichtern und Forschungsprojekte von kleinen und mittelständischen Unternehmen zu ermöglichen. Kamen vor 2000 kaum Arzneimittel für seltene Erkrankungen auf den Markt, so haben die Förderansätze u. a. dazu geführt, dass bis zum heutigen Tag 58 Arzneimittel⁴ für seltene Erkrankungen zugelassen wurden. Allerdings gibt es nach wie vor sehr viel Forschungsbedarf. Die Förderung wirkt, das Ziel ist aber noch lange nicht erreicht.

Die Verordnung (EG) Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden (nachfolgend: EG-VO 141/2000) definiert folgenden Ziele:

- Anregung der Pharmazeutischen und Biotech-Industrie zur Entwicklung und Vermarktung von Orphan Drugs⁵;
- Bildung eines Ausschusses („Committee“) für 'Orphan Medicinal Products' (COMP) innerhalb der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (EMA). Der Ausschuss ist für die Überprüfung der Anträge von Einzelpersonen oder Unternehmen, die beabsichtigen Orphan Drugs zu entwickeln, verantwortlich. Weiterhin übernimmt das Komitee Beratungstätigkeiten für Investoren und unterstützt die Kommission bei allen Diskussionen und Entscheidungsfindungen hinsichtlich Orphan Drugs.

Diese Ziele werden über Begünstigungen für die Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung seltener Krankheiten erreicht. Zunächst hat das entwickelnde Unternehmen den Orphan Drug-Status zu beantragen. Den Status erhalten Arzneimittel unter den sehr engen Voraussetzungen des Art. 3 Abs. 1 EG-VO 141/2000. Dazu muss neben der Indikation für eine seltene Erkrankung nachgewiesen werden, dass in der EU noch keine zufriedenstellende Methode für die Behandlung zugelassen wurde oder das betreffende Arzneimittel gegenüber der bestehenden Therapie(n) von erheblichem Nutzen sein wird. Orphan Drugs müssen also drei Kriterien erfüllen:

- Schwere Erkrankung (die *„lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität nach sich zieht“*⁶)
- Solist (*„noch keine zufriedenstellende Methode“*⁷ bisher) oder Zusatznutzen (ist *„von erheblichem Nutzen“*⁸)
- Seltenheit (*„nicht mehr als fünf von zehntausend Personen sind betroffen“*⁹).

Ob diese Voraussetzungen vorliegen, wird vom COMP geprüft, das einen Bewertungsbericht an die EU-Kommission gibt, die wiederum die Entscheidung über die Erteilung des Orphan-Drug-Status trifft (Art. 5 EG-VO 141/2000).

³ Vgl. auch die Erwägung 1 zur Verordnung (EG) Nr. 141/2000

⁴ Laut Orphanet-Datenbank (http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Drugs_ListOrphanDrugs.php?lng=DE)

⁵ Entsprechend Art. 1 Verordnung (EG) Nr. 141/2000

⁶ Vgl. Art. 3 Abs. 1 Buchst. a) der Verordnung (EG) Nr. 141/2000

⁷ Vgl. Art. 3 Abs. 1 Buchst. b) der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 und Art. 2 Nr. 3 der Verordnung (EG) Nr. 847/2000

⁸ Vgl. Art. 3 Abs. 1 Buchst. a) der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 und Art. 3 Abs. 2 der Verordnung (EG) Nr. 847/2000

⁹ Vgl. Art. 3 Abs. 1 Buchst. a) der Verordnung (EG) Nr. 141/2000

BIO DEUTSCHLAND

Als Anreiz erhalten die Unternehmen folgende Vergünstigungen:

- Bezüglich Orphan Drugs können sie sich kostenlos von der europäischen Zulassungsbehörde beraten lassen, wie die Studien ausgestaltet sein sollten, um eine Zulassung erreichen zu können (Art. 6 EG-VO 141/2000)
- Für Orphan Drugs können die Zulassungsgebühren ganz oder teilweise erlassen werden (Art. 7 Abs. 2 EG-VO 141/2000)¹⁰
- Gewährung eines Unterlagenschutzes bzw. Marktexklusivität (Art. 8 EG-VO 141/2000) von grundsätzlich 10 Jahren in der EU

Im Übrigen unterliegen Orphan Drugs den normalen Zulassungsbedingungen wie andere Arzneimittel auch.¹¹

Das Marktexklusivitätsrecht soll bereits bestehende Rechte an geistigem Eigentum nicht berühren und bezieht sich lediglich auf das therapeutische Anwendungsgebiet, für das ein Arzneimittel als Orphan Drug ausgewiesen wurde. *„Im Interesse der Patienten sollte das für Arzneimittel für seltene Leiden gewährte Marktexklusivitätsrecht nicht ausschließen, dass ein ähnliches Arzneimittel in Verkehr gebracht werden kann, das den von dem Leiden Betroffenen erheblichen Nutzen bringen könnte.“*¹² Daher wird das grundsätzlich zehn Jahre geltende Exklusivitätsrecht am Ende des fünften Jahres überprüft. Es erlischt, wenn ein anderes Unternehmen innerhalb der Zehnjahresfrist nachweist, dass sein Präparat „sicherer, wirksamer oder unter andern Aspekten klinisch überlegen ist“¹³.

Der Orphan Drug-Status wird indikationsbezogen erteilt; eine nachträgliche Ausweitung der Indikation ist nicht möglich. Diese Vorgabe spiegelt sich auch in Art. 7 Abs. 3 EG-VO 141/2000 wieder: *„Für Arzneimittel für seltene Leiden erteilte Genehmigungen für das Inverkehrbringen gelten ausschließlich für solche therapeutische Anwendungsgebiete, die den Kriterien des Artikels 3 entsprechen. Die Möglichkeit, für andere Anwendungsgebiete außerhalb des Geltungsbereichs dieser Verordnung eine getrennte Genehmigung für das Inverkehrbringen zu beantragen, bleibt davon unberührt.“* Bei einer Zulassung des Präparates für eine weitere Indikation, erhält das Unternehmen für diese keineswegs automatisch den Orphan Drug Status. Vielmehr muss es diesen für die neue Indikation erneut nachweisen.¹⁴ Der Indikationserweiterung liegt zudem immer eine Zulassung und damit entsprechende Forschungsleistungen zugrunde (insbesondere durchgeführte klinische Studien Phasen I bis III).

Wie die EU-Kommission in ihrer Mitteilung über seltene Krankheiten richtig festhält, ist *„die EU-Strategie zur Förderung von Orphan Drugs [...] ein Erfolg. Doch haben die Mitgliedstaaten noch nicht für den uneingeschränkten Zugang zu allen zugelassenen und genehmigten Orphan Drugs gesorgt.“*¹⁵

Berlin, den 13.09.2011

¹⁰ Vgl. EMA „Fee reductions for designated orphan medicinal products“, 15.02.2011

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/02/WC500102327.pdf)

¹¹ Dies stellt Erwägungsgrund 7^o der Verordnung (EG) 141/2000 eindeutig fest: *„Patienten mit solchen Leiden haben denselben Anspruch auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln wie andere Patienten. Arzneimittel für seltene Leiden sollten daher dem normalen Bewertungsverfahren unterliegen.“*; entsprechend auch die Kommission zu Orphan Drugs (http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/pharmaceutical_and_cosmetic_products/l21167_de.htm)

¹² Vgl. Erwägungsgrund 8 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000

¹³ Art. 8 Abs 3 Buchst. c) Verordnung (EG) Nr. 141/2000

¹⁴ Klargestellt in Art. 2 Nr. 4 Buchst. a) S. 2 und 3 der Verordnung (EG) Nr. 847/2000

¹⁵ Mitteilung der Kommission über seltene Erkrankungen – eine Herausforderung für Europa, KOM (2008) 679

Weitere Informationen zu Orphan Drugs

1. Generaldirektion Unternehmen und Industrie der EU-Kommission
 - Inventory of Community and Member States' incentive measures to aid the research, marketing, development and availability of orphan medicinal products (2005 revision) - http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/inventory_2006_08_en.pdf
 - Final Conclusions and Recommendations of the High Level Pharmaceutical Forum (October 2008) - http://ec.europa.eu/pharmaforum/docs/final_conclusions_en.pdf
 - Final Conclusions and Recommendations of the High Level Pharmaceutical Forum (October 2008) - http://ec.europa.eu/pharmaforum/docs/final_conclusions_en.pdf
2. Generaldirektion Gesundheit und Verbraucher der EU-Kommission
 - RDTF Report – Overview of Current Centres of Reference on rare diseases in the EU (September 2005) - <http://www.eucerd.eu/upload/file/Publication/RDTFECR2005.pdf>
 - RDTF Report: Centres of Reference for Rare Diseases in Europe – State-of-the-art in 2006 and Recommendations of the Rare Diseases Task Force (September 2006) - <http://www.eucerd.eu/upload/file/Publication/RDTFECR2006.pdf>
 - RDTF Report – State of the Art and Future Directions (March 2008) - <http://www.eucerd.eu/upload/file/Publication/RDTFERN2008.pdf>
 - RDTF Report: Health Indicators for Rare Diseases: State of the art and future directions (June 2008) - <http://www.eucerd.eu/upload/file/Publication/RDTFHI2008.pdf>
 - RDTF Report: How many drugs for how many patients (July 2007) - <http://www.eucerd.eu/upload/file/Publication/RDTFOD2007.pdf>
 - RDTF Report: Health Indicators For Rare Diseases - Conceptual Framework And Development Of Indicators From Existing Sources (April 2010) - <http://www.eucerd.eu/upload/file/RDTFReportIndicatorsApril2010.pdf>
 - EUCERD Report: Initiatives and Incentives in the field of rare diseases (July 2010) - <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2009ReportInitiativesIncentives.pdf>
 - EUCERD Report: Preliminary analysis of the outcomes and experiences of pilot European Reference Networks for rare diseases (May 2011) - <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2011ERNAAnalysis.pdf>
3. Generaldirektion Forschung und Innovation der EU-Kommission
 - International Rare Disease Research Consortium (IRDiRC) First Workshop Summary Report - http://ec.europa.eu/research/health/medical-research/pdf/reykjavik-workshop-report_en.pdf
 - International Rare Disease Research Consortium (IRDiRC) Second Workshop Summary Report - http://ec.europa.eu/research/health/medical-research/pdf/rare-diseases/executive-summary_en.pdf
4. Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency – EMA)
 - European Medicines Agency Annual Report for 2008 - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2009/12/WC500016589.pdf
 - European Medicines Agency Annual Report for 2009 - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2010/05/WC500090712.pdf
 - European Medicines Agency Annual Report for 2009/2010 - http://www.ema.gov.sg/media/files/annual_reports/EMA_Annual_Report_2010.pdf

BIO DEUTSCHLAND

- COMP Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation (EMA/COMP/15893/2009) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/07/WC500095341.pdf

Ausgewählte Links zum Thema

- Seite des Bundesgesundheitsministeriums (BMG) zu Orphan Drugs - <http://www.bmg.bund.de/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html>
- Seite des Forschungsministeriums (BMBF) zu Seltenen Erkrankungen - <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/131.php>
- Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) - <http://namse.de/>
- Orphanet Deutschland– Portal für seltene Erkrankungen - <http://www.orpha.net/national/DE-DE/index/startseite/>
- Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen - ACHSE e.V. - <http://www.achse-online.de/>
- Informationsportal des ACHSE e.V. - <http://achse.info/>
- Seiten der EU-Kommission zu seltenen Erkrankungen - http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_de.htm
- Eurordis– europäische Patientenorganisation für seltene Erkrankungen - <http://www.eurordis.org/>
- European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD) - <http://www.eucerd.eu/>
- European Project for Rare Disease National Plans Development (EUROPLAN) - <http://www.euoplanproject.eu/Home.aspx>

BIO DEUTSCHLAND

Die Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland) hat sich mit ihren mehr als 280 Mitgliedern – Unternehmen, BioRegionen und Branchen-Dienstleistern – zum Ziel gesetzt, in Deutschland die Entwicklung eines innovativen Wirtschaftszweiges auf Basis der modernen Biowissenschaften zu unterstützen und zu fördern. **Dr. Peter Heinrich** (CEO der MagForce Nanotechnologies AG) ist Vorstandsvorsitzender der BIO Deutschland.

Fördermitglieder der BIO Deutschland und Branchenpartner sind **berlinbiotechpark GmbH, Celgene GmbH, CMS Hasche Sigle, Commerzbank AG, Deutsche Bank AG, EBD Group, Ernst & Young AG, KPMG AG, Miltenyi Biotec GmbH, Merck KGaG, MLawGroup, PricewaterhouseCoopers AG, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, SAP Deutschland AG & Co. KG** und **TVM Capital GmbH**.

Weitere Informationen zur Tätigkeit der BIO Deutschland und der Arbeitsgruppen erhalten Sie gerne auf Anfrage bei der Geschäftsstelle des Verbandes oder unter www.biodeutschland.org.

BIO Deutschland e. V.
Tegeler Weg 33 / berlinbiotechpark
10589 Berlin
Tel.: 030-345 05 93 30
Fax: 030-345 05 93 59
E-Mail: info@biodeutschland.org
Web: www.biodeutschland.org