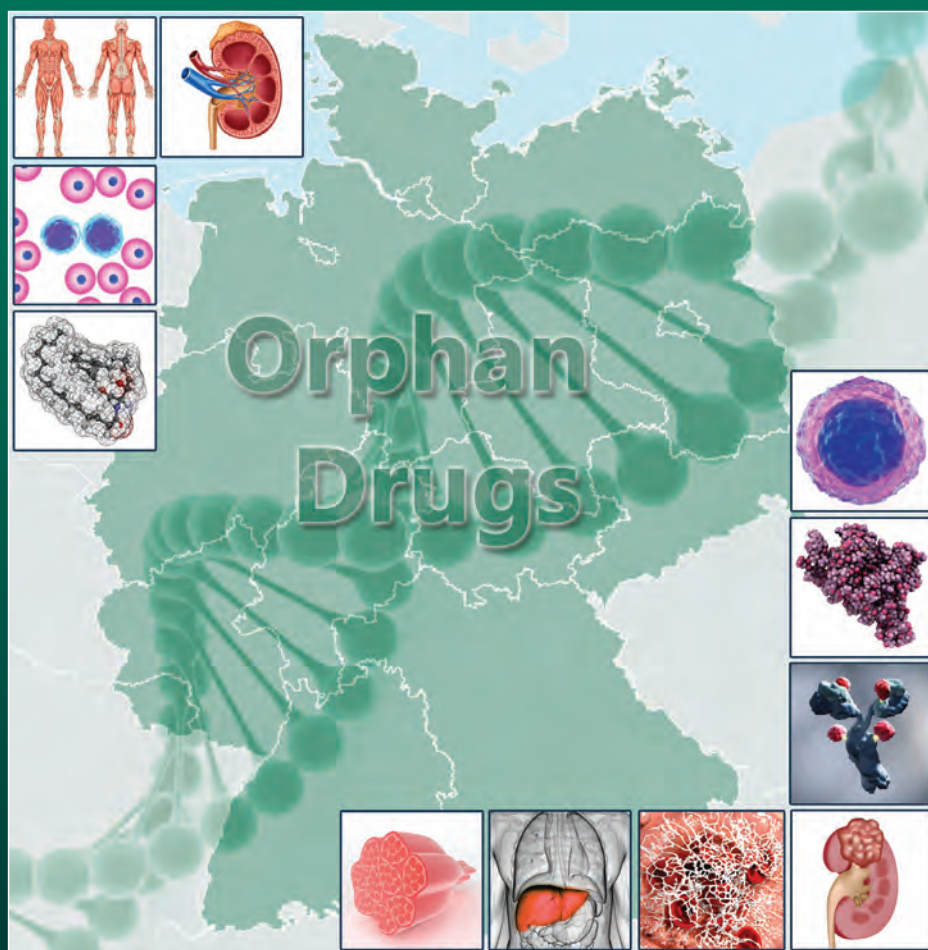


BIOTECH-REPORT

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2014

Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und Nutzen
für Patienten mit seltenen Erkrankungen



The Boston Consulting Group (BCG) ist eine internationale Managementberatung und weltweit führend auf dem Gebiet der Unternehmensstrategie. BCG unterstützt Unternehmen aus allen Branchen und Regionen dabei, Wachstumschancen zu nutzen und ihr Geschäftsmodell an neue Gegebenheiten anzupassen. In partnerschaftlicher Zusammenarbeit mit den Kunden entwickelt BCG individuelle Lösungen. Gemeinsames Ziel ist es, nachhaltige Wettbewerbsvorteile zu schaffen, die Leistungsfähigkeit des Unternehmens zu steigern und das Geschäftsergebnis dauerhaft zu verbessern. BCG wurde 1963 von Bruce D. Henderson gegründet und ist heute an 81 Standorten in 45 Ländern vertreten. Weitere Informationen finden Sie auf unserer Internetseite www.bcg.de.

Die vorliegende Studie ist die neunte einer gemeinsam von vfa bio und The Boston Consulting Group erarbeiteten Studienreihe zur Lage der medizinischen Biotechnologie in Deutschland. Die Bestandsaufnahme umfasst die biotechnologischen Aktivitäten folgender Firmen in Deutschland:

- kleine und mittelständische Biotech-Unternehmen,
- mittelständische und große Arzneimittelhersteller und
- deutsche Tochtergesellschaften bedeutender internationaler Pharma- und Biotech-Firmen.

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2014

Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und Nutzen
für Patienten mit seltenen Erkrankungen

Jürgen Lücke

Mathias Bädeker

Markus Hildinger

Juni 2014

bcg.com

© 2014 The Boston Consulting Group GmbH. Alle Rechte vorbehalten
Für Nachbestellungen und Nachdruckgenehmigungen wenden Sie sich bitte an BCG unter folgender Adresse:
The Boston Consulting Group GmbH
Marketing & Communications/Rechte
Ludwigstraße 21
80539 München
Fax: 089 2317-4718
E-Mail: marketing.de@bcg.com



Inhalt

1	Zusammenfassung	6
2	Zielsetzung	8
3	Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland	9
3.1	Biopharmazeutika wachsen stärker als Gesamtmarkt	9
3.2	Deutlicher Anstieg der Zahl zugelassener Biopharmazeutika in Deutschland	11
3.3	Weiterhin hohe Investitionen in Biopharmazeutika-Pipeline	14
3.4	Gut für den Standort Deutschland: Biopharmazeutische Industrie setzt positiven Trend fort	15
3.5	Wirtschaftlicher Ausblick	16
3.6	Die forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen entwickeln Orphan Drugs für Menschen mit seltenen Erkrankungen: Beispiele engagierter Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter	17
4	Biopharmazeutika: Nutzen für Patienten mit seltenen Erkrankungen	26
4.1	Was sind Orphan Drugs?	26
4.2	Was sind die besonderen Herausforderungen bei der klinischen Entwicklung von Orphan Drugs?	29
4.3	Wie werden Orphan Drugs in der EU gefördert?	30
4.4	Wie ist die Situation für Orphan Drugs und seltene Erkrankungen in Deutschland? Ökonomische Relevanz und Kostenerstattung Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen	33
4.5	Orphan Drugs – die Fakten Es gibt keine Unterschiede bei der Entwicklung und Zulassung von Orphan Drugs Orphan Drugs spielen nach wie vor eine eher untergeordnete ökonomische Rolle Es gibt keine "Orphanisierung" ("Slicing") und keine "künstlichen" seltenen Erkrankungen Die Ausweitung eines Orphan Drug auf eine häufige Erkrankung unter Beibehaltung des Orphan-Status ist nicht möglich ("Trojaner")	35
4.6	Beispiele biopharmazeutischer Orphan Drugs	37
5	Ausblick	52
5.1	Einführung einer steuerlichen Forschungsförderung	53
5.2	Verbesserung der steuerlichen Rahmenbedingungen für KMU und Wagniskapitalfirmen	53
5.3	Mehr Planungssicherheit für die Pharma- und Biotech-Firmen in Deutschland	54

Vorwort

vfa bio

2013 wuchsen die Umsätze mit Biopharmazeutika, also mit gentechnisch hergestellten Medikamenten, in Deutschland im oberen einstelligen Prozentbereich auf mehr als € 6,5 Mrd. Und das ist gut so, denn die Umsatzsteigerungen beruhen auf dem hohen medizinischen Bedarf vor allem in den Bereichen Immunologie und Onkologie. Schließlich kann mit Biopharmazeutika gerade Patienten in diesen Feldern wesentlich geholfen werden.

Auch die Zahl der Beschäftigten in der medizinischen Biotechnologie ist leicht gestiegen. Und 2013 war darüber hinaus im Hinblick auf die Neuzulassungen ein Rekordjahr: Es wurden 14 neue Biopharmazeutika zugelassen, so viele wie seit 2001 nicht mehr. Damit waren knapp ein Drittel aller Neuzulassungen Biopharmazeutika. Die Pipeline laufender Entwicklungsprojekte der Firmen für neue Biopharmazeutika konnte im vergangenen Jahr ebenfalls noch einmal ausgeweitet werden. Hier zeichnet sich inzwischen – allerdings auf hohem Niveau – eine Plateaubildung ab. Dies alles belegt der aktuelle Biotech-Report *Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2014*, den The Boston Consulting Group für vfa bio – die Interessengruppe Biotechnologie im Verband der forschenden Pharma-Unternehmen – erarbeitet hat.

Die Plateaubildung bei der Pipeline – also beim Nachschub an Innovationen – sollte uns allerdings zum Nachdenken veranlassen, denn obwohl die Forschungsinvestitionen der Pharma- und Biotech-Unternehmen im Vergleich zu anderen industriellen Branchen außergewöhnlich hoch sind, gäbe es noch für weit mehr neue Medikamente einen medizinischen Bedarf. Nicht zuletzt könnte die Plateaubildung zumindest partiell auch auf fehlende Investitionsmittel insbesondere bei den kleinen und mittelständischen Unternehmen zurückzuführen sein. Hier täte die Politik im Hinblick auf den Standort Deutschland gut daran, einige Verbesserungen in die Wege zu leiten, wie beispielsweise die Einführung einer steuerlichen Forschungsförderung oder

bessere Steuergesetze für kleine und mittlere Unternehmen sowie Wagniskapitalfirmen.

In diesem Kontext möchte ich an die Politik appellieren, eine aufeinander abgestimmte Gesundheits-, Forschungs- und Wirtschaftspolitik zu betreiben, was unseren Firmen mehr nachhaltige Planungssicherheit bringen würde. Denn schließlich muss unsere Branche inhärent mit so viel medizinischen und wirtschaftlichen Unwägbarkeiten leben, dass sie kaum noch weitere Planungsunsicherheiten bewältigen kann.

Dies wäre auch im Hinblick auf Orphan Drugs – also Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen – förderlich, die im Mittelpunkt des diesjährigen Reports stehen. Einerseits wurden zwar in Deutschland bzw. Europa schon rund 100 Orphan Drugs zugelassen, andererseits sind dies aber noch viel zu wenige in Anbetracht der vielen seltenen Erkrankungen, die bisher noch nicht behandelbar sind. Die forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen begrüßen deshalb die Aktivitäten rund um NAMSE – das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltene Erkrankungen – und bringen sich hier seit dessen Gründung kontinuierlich ein. Wenn es mit dem vorliegenden Report zudem gelingt, die sich um Orphan Drugs typischerweise rankenden Mythen durch Daten und Fakten zu entkräften, wäre allen Beteiligten – aber vor allem den Patientinnen und Patienten – ein guter Dienst getan!



Dr. Frank Mathias
Vorsitzender vfa bio

Vorwort

The Boston Consulting Group

In den letzten Jahrzehnten hat die biopharmazeutische Forschung die Gesundheit und das Leben vieler Menschen nachhaltig verbessert. So gibt es heute Behandlungsmöglichkeiten für Krankheiten, die bisher gar nicht oder nur unzureichend behandelt werden konnten, wie Krebs oder immunologische Erkrankungen. Dies spiegelt sich auch in den steigenden Umsätzen und dem stetig wachsenden Anteil von Biopharmazeutika am Gesamtmarkt wider, da zunehmend mehr Menschen von biopharmazeutischen Arzneimitteln profitieren können.

Trotz dieser positiven Entwicklung leiden immer noch sehr viele Menschen an Krankheiten, für die bisher keine effektive Behandlung entwickelt wurde. Dies trifft insbesondere für einer Gruppe von Erkrankungen zu, die unter der Bezeichnung "Seltene Erkrankungen" zusammengefasst sind. Daher widmet sich der vorliegende Bericht diesem Themenschwerpunkt. Zu den seltenen Erkrankungen gehören insbesondere viele seltene Formen von Krebs wie auch angeborene Stoffwechselstörungen. In der EU gilt eine Erkrankung als selten, wenn davon nicht mehr als fünf Patienten unter 10.000 Personen betroffen sind. Dies mag auf den ersten Blick wenig erscheinen, entspricht aber immerhin ungefähr 4 Millionen Menschen allein in Deutschland. Schätzungen gehen davon aus, dass es insgesamt 6.000 bis 8.000 seltene Erkrankungen gibt, was in Bezug auf Deutschland durchschnittlich 500 bis 700 Patienten pro Krankheit entspräche.

Bisher wurden viele dieser Krankheiten vernachlässigt, was sich in dem englischen Begriff *Orphan Diseases* für seltene Erkrankungen wiederfindet: Die Krankheiten galten als verwaist (englisch *Orphan* = Waise). Zum einen fehlte das Wissen über die Krankheitsursachen oder sogar darüber, wie man die Krankheit überhaupt erkennt bzw. richtig diagnostiziert, zum anderen birgt die Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen aufgrund der geringen Patientenzahl große Herausforderungen. Um diese Situation nachhaltig zu verbessern, wurden konkrete staat-

liche Fördermaßnahmen verabschiedet: So trat 1983 der Orphan Drug Act in den USA in Kraft, im Jahr 2000 folgte in der EU die "EG-Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden" (Nr. 141/2000). Beiden Regelwerken gemein sind Förderinstrumente zur Entwicklung von Arzneimitteln gegen seltene Erkrankungen wie Marktexklusivität nach der Zulassung und (teilweise) Befreiung von Gebühren. Weitere Unterstützung liefern Patientenorganisationen sowie nationale Maßnahmen, wie beispielsweise das 2010 ins Leben gerufene Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) in Deutschland.

Diese Maßnahmen zeigen bereits erste Erfolge: So wurden bisher in der EU 101 Orphan Drugs, also Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen, zugelassen; im Durchschnitt sind ein Fünftel der jährlich in Deutschland/in der EU neu zugelassenen Medikamente Orphan Drugs. Trotz dieses vergleichsweise hohen Anteils gibt es jedoch bisher erst für gut 1 % der seltenen Erkrankungen zugelassene Orphan Drugs. Daher ist es wichtig, mit stabilen und innovationsfreundlichen Rahmenbedingungen die weitere Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln gegen seltene Erkrankungen zu fördern. Hiervon werden letztendlich nicht nur die Patienten, sondern auch der Standort Deutschland profitieren.

Dr. Jürgen Lücke
Senior Partner
and Managing Director
BCG Düsseldorf
Leiter der Healthcare Praxis-
gruppe in Deutschland/
Österreich



1. Zusammenfassung

Im Jahr 2013 wuchsen die Umsätze mit Biopharmazeutika – also mit gentechnisch hergestellten Medikamenten – in Deutschland auf nunmehr rund € 6,5 Mrd. Dies entspricht einer Steigerung um 8,5 % im Vergleich zum Vorjahr. Hauptursächlich hierfür war der gestiegene medizinische Bedarf bei Patienten mit schweren Erkrankungen; Preiserhöhungen gab es wegen des weiterhin geltenden Preismoratoriums nicht.

Die wichtigsten Wirtschaftsdaten der medizinischen Biotechnologie in Deutschland auf einen Blick:

- ◇ Der Umsatz mit Biopharmazeutika erhöhte sich gegenüber 2012 um 8,5 % und belief sich auf rund € 6,5 Mrd. Der Anteil am Gesamtpharmamarkt (Apothekenmarkt und Klinikmarkt) stieg von 20,5 % auf 21,4 %. Wachstum gab es in fast allen Anwendungsgebieten, insbesondere bei Mitteln gegen immunologische (z. B. rheumatische) Erkrankungen und Krebs.
- ◇ Die Zahl der Mitarbeiter in der medizinischen Biotechnologie erhöhte sich in Deutschland leicht auf rund 36.400 (+1,1 %). Diese sind größtenteils hoch qualifiziert.
- ◇ 2013 war mit insgesamt 49 neu zugelassenen Arzneimitteln ein Rekordjahr. Darunter sind 14 Biopharmazeutika – knapp ein Drittel (29 %) aller Neuzulassungen.
- ◇ Die Zahl der biopharmazeutischen Präparate in der klinischen Entwicklung hat sich binnen Jahresfrist von 578 auf 587 erhöht (+2 %), was die weiterhin hohen Investitionen in die biopharmazeutische Pipeline widerspiegelt. Jetzt scheint sich die Pipeline auf hohem Niveau zu stabilisieren.
- ◇ 2013 gab es in Deutschland 386 Unternehmen in der medizinischen Biotechnologie (2012: 385). 115 (2012: 116) davon vermarkten bereits Biopharmazeutika und/oder besitzen eine eigene innovative Produktpipeline,

die übrigen 271 (2012: 269) tragen durch ihre Technologieplattformen zur Medikamentenentwicklung bei, ohne selbst eigene Wirkstoffe zu entwickeln.

Im Mittelpunkt der diesjährigen Studie stehen Biopharmazeutika, die Menschen mit seltenen Erkrankungen helfen. Man schätzt die Zahl der seltenen Erkrankungen auf 6.000 bis 8.000, wobei eine Erkrankung in der EU als selten gilt, wenn davon nicht mehr als fünf Patienten unter 10.000 Personen betroffen sind. In Deutschland leiden ca. 4 Millionen Menschen an einer der vielen seltenen Erkrankungen. Bisher wurden in der EU 101 Orphan Drugs, also Medikamente zur Behandlung seltener Erkrankungen, zugelassen. Im vorliegenden Bericht werden mehrere biopharmazeutische Orphan Drugs vorgestellt, die eine große Bandbreite von seltenen Erkrankungen abdecken. Darüber hinaus werden den sich typischerweise um Orphan Drugs rankenden Mythen Fakten gegenübergestellt.

Um das große Potenzial der medizinischen Biotechnologie in Deutschland zu heben und den medizinischen Fortschritt sicherzustellen, braucht die Branche stabile und innovationsfördernde Rahmenbedingungen. Hierzu zählen die Einführung einer steuerlichen Forschungsförderung für den Standort Deutschland, eine Verbesserung der steuerlichen Rahmenbedingungen für kleine und mittlere Unternehmen und Wagniskapitalfirmen sowie mehr Planungssicherheit für Pharma- und Biotech-Firmen in Deutschland durch eine aufeinander abgestimmte Gesundheits-, Forschungs- und Wirtschaftspolitik. Die Berücksichtigung all dieser Aspekte wäre förderlich für den Erhalt sowie Ausbau der Innovationskraft der medizinischen Biotechnologie in Deutschland und würde die weitere Entwicklung von Orphan Drugs zum Nutzen von Menschen mit seltenen Erkrankungen, denen derzeit nur unzureichend geholfen werden kann, unterstützen.



1. Executive Summary

Revenues from biopharmaceuticals, that is recombinant drugs, increased to roughly €6.5 billion in 2013 in Germany. This corresponds to 8.5% growth compared to the previous year. The main driver for this development was the increased medical need of patients with severe diseases as price increases can be excluded due to the still existing pricing moratorium.

Key economic data of medical biotechnology in Germany at a glance:

- ◇ Biopharmaceutical revenues increased by 8.5% to roughly €6.5 billion from 2012 to 2013. Their share of the total pharmaceuticals market (pharmacies and hospitals) grew from 20.5% to 21.4%. Nearly all indication areas showed significant growth, particularly for drugs against immunologic (e.g., rheumatoid) diseases and cancer.
- ◇ The number of employees in medical biotechnology slightly increased to about 36,400 (+1.1%) in Germany. These employees are generally highly qualified.
- ◇ 2013 was a record year in terms of newly approved drugs with 49 approvals. Approximately one third (29%, 14 drugs) were biopharmaceuticals.
- ◇ The number of biopharmaceuticals in clinical development increased from 578 to 587 (+2%) from 2012 to 2013. This reflects the still high investment into the biopharmaceutical pipeline. Yet, the pipeline seems to stabilize on its current, high level.
- ◇ In 2013, 386 companies were active in medical biotechnology in Germany (2012: 385). 115 (2012: 116) of those

already commercialize biopharmaceuticals and/or have their own innovative pipeline, the other 271 (2012: 269) contribute to drug development through technology platforms but do not develop drug candidates on their own.

This year's report focuses on biopharmaceuticals that help people with rare diseases. The number of rare diseases is estimated at 6,000 to 8,000; a disease is considered rare in the EU if there are not more than five patients within 10,000 people affected by it. In Germany, about 4 million people suffer from one of the many rare diseases. Up to now, 101 orphan drugs, that is drugs for the treatment of rare diseases, have been approved in the EU. Several biopharmaceutical orphan drugs will be presented in this report, covering a broad range of rare diseases. The report also clarifies some of the most common myths in respect to orphan drugs.

In order to realize the huge potential of medical biotechnology in Germany and in order to secure medical progress, the industry needs stable and innovation-friendly framework conditions: introduction of research tax credits, improved tax conditions for small and medium-sized enterprises and venture capital companies as well as more planning security for pharma and biotech companies based on an alignment of health, research, and economic policy. These measurements will be crucial for preserving and increasing innovation in medical biotechnology in Germany and would further support development of orphan drugs to benefit people with rare diseases, many of whom cannot be sufficiently helped today.

2. Zielsetzung

Die vorliegende Studie ist die neunte einer gemeinsam von vfa bio und The Boston Consulting Group erarbeiteten Reihe zur Lage der medizinischen Biotechnologie in Deutschland. Sie analysiert – wie schon die Studien der Jahre zuvor – die Aktivitäten der in Deutschland in der medizinischen Biotechnologie tätigen Unternehmen. Dabei wird im ersten Abschnitt (Kapitel 3) ein Überblick über die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland gegeben. Die Bestandsaufnahme vergleicht das Jahr 2013 mit dem Vorjahr bezüglich der biotechnologischen Aktivitäten folgender Firmengruppen in Deutschland:

1. kleine und mittelständische Biotech-Unternehmen,
2. mittelständische und große Arzneimittelhersteller und
4. deutsche Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen.

Im zweiten Abschnitt (Kapitel 4) der diesjährigen Studie werden anhand mehrerer Beispiele Anwendungsgebiete vorgestellt, in denen bereits zugelassene oder noch in Entwicklung befindliche Biopharmazeutika Menschen mit seltenen Erkrankungen helfen. Hierbei wird auch auf die Besonderheiten bei der Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen eingegangen. Ihr Nutzen für die Patienten wird für verschiedene Anwendungsgebiete skizziert. Den sich typischerweise um Orphan Drugs rankenden Mythen werden Fakten gegenübergestellt. So wird beispielsweise erläutert, dass es keine Privilegien bei der Entwicklung und Zulassung von Orphan Drugs und auch keine Bildung "künstlicher" seltener Erkrankungen durch Aufteilung größerer Anwendungsgebiete in Untergruppen gibt. Zudem wird aufgezeigt, dass Biopharmazeutika stabile Rahmenbedingungen zur Sicherstellung des medizinischen Fortschritts für Patienten mit seltenen Erkrankungen brauchen.

Die Beispiele für sich in Entwicklung befindende Biopharmazeutika enthalten bestimmte, in die Zukunft gerichtete Aussagen, die auf gegenwärtigen Annahmen und Prognosen beruhen. Verschiedene bekannte wie auch unbekannt Risiken, Ungewissheiten und andere Faktoren können dazu führen, dass die tatsächlichen Ergebnisse von den hier gegebenen Einschätzungen abweichen. Im Hinblick auf die exemplarisch erwähnten Biopharmazeutika erhebt diese Studie keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit.

Dieser Bericht stellt keine Verschreibungs- oder Therapiegrundlage für Ärzte dar, sondern soll einen Überblick über die Branche liefern und anhand ausgewählter Beispiele den durch Studien belegten Nutzen von Biopharmazeutika veranschaulichen. Die zugelassenen Anwendungsgebiete, mögliche Nebenwirkungen und Gegenanzeigen sind insbesondere der Packungsbeilage bzw. Fachinformation der jeweiligen Medikamente zu entnehmen. Die Informationsbeispiele dieses Berichts ersetzen auch nicht die Beratung und Behandlung der Patienten durch entsprechende Ärzte.

3. Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland

Sofern nicht explizit anders ausgewiesen, umfasst der Begriff Biopharmazeutika in dieser Studie Arzneimittel und Impfstoffe, deren Wirkstoffe bzw. Antigene mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden. Um die Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland einzuschätzen, wurden die Aktivitäten von insgesamt 386 Unternehmen analysiert. Dazu gehören kleine und mittelständische Biotech-Unternehmen, mittelständische und große Arzneimittelhersteller sowie deutsche Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen. Umsatzangaben beziehen sich stets auf den Apotheken- und Klinikmarkt, wobei der gesetzliche Zwangsrabatt berücksichtigt wurde. Nicht berücksichtigt sind einzelne Rabattverträge zwischen Herstellern und Kassen zu einzelnen Präparaten, da diese nicht öffentlich zugänglich sind.

3.1 Biopharmazeutika wachsen stärker als Gesamtmarkt

Im Jahr 2013 wurde in Deutschland mit Biopharmazeutika ein Umsatz von € 6,545 Mrd. erzielt (gerechnet zu Hersteller-Abgabepreisen). Das ist im Vergleich zu 2012 eine Steigerung um 8,5 %. Die Umsätze des gesamten deutschen Pharmamarktes stiegen in der gleichen Zeit um 4,1 %. Der von 20,5 % auf 21,4 % gestiegene Anteil der Biopharmazeutika am gesamten Pharmamarkt verdeutlicht ihren wachsenden Stellenwert (Abbildung 1).

Dabei beruht das Wachstum allein auf dem steigenden medizinischen Bedarf bei Patienten, da Preiserhöhungen aufgrund des bestehenden Preismoratoriums als Ursache des Umsatzanstiegs ausscheiden. Neuzulassungen von Bio-

Abbildung 1 | Biopharmazeutika wachsen stärker als Gesamtmarkt

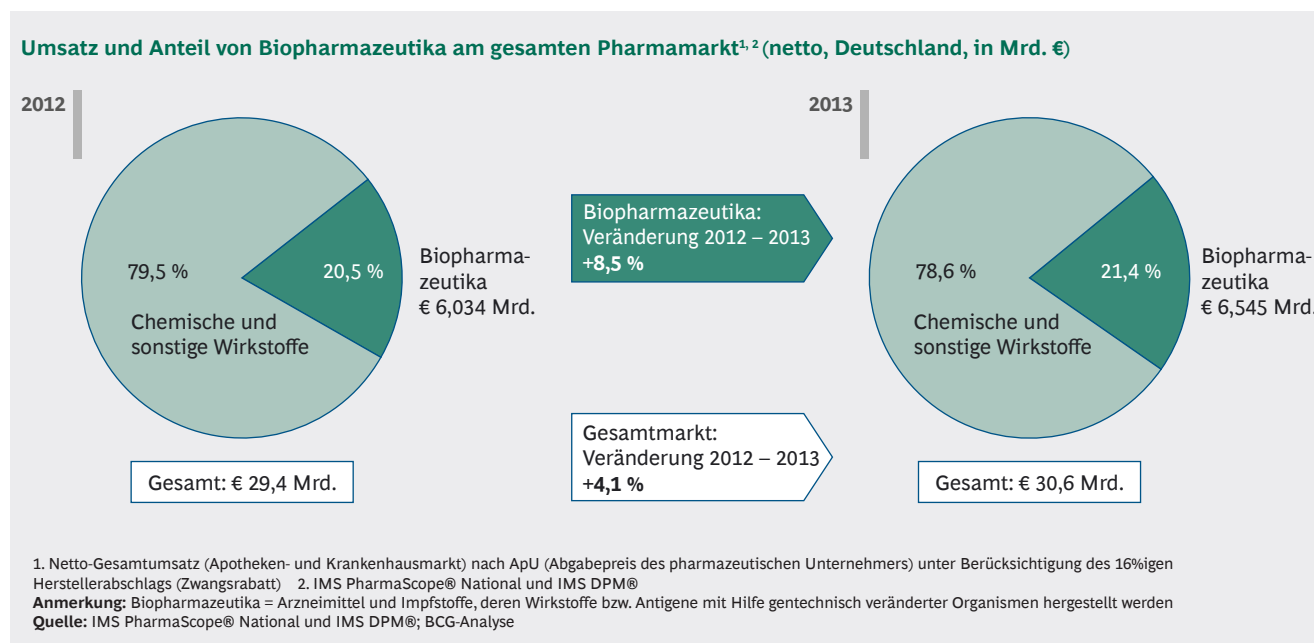


Abbildung 2 | Hoher medizinischer Bedarf in Immunologie und Onkologie bildet weiter den Schwerpunkt des Wachstums

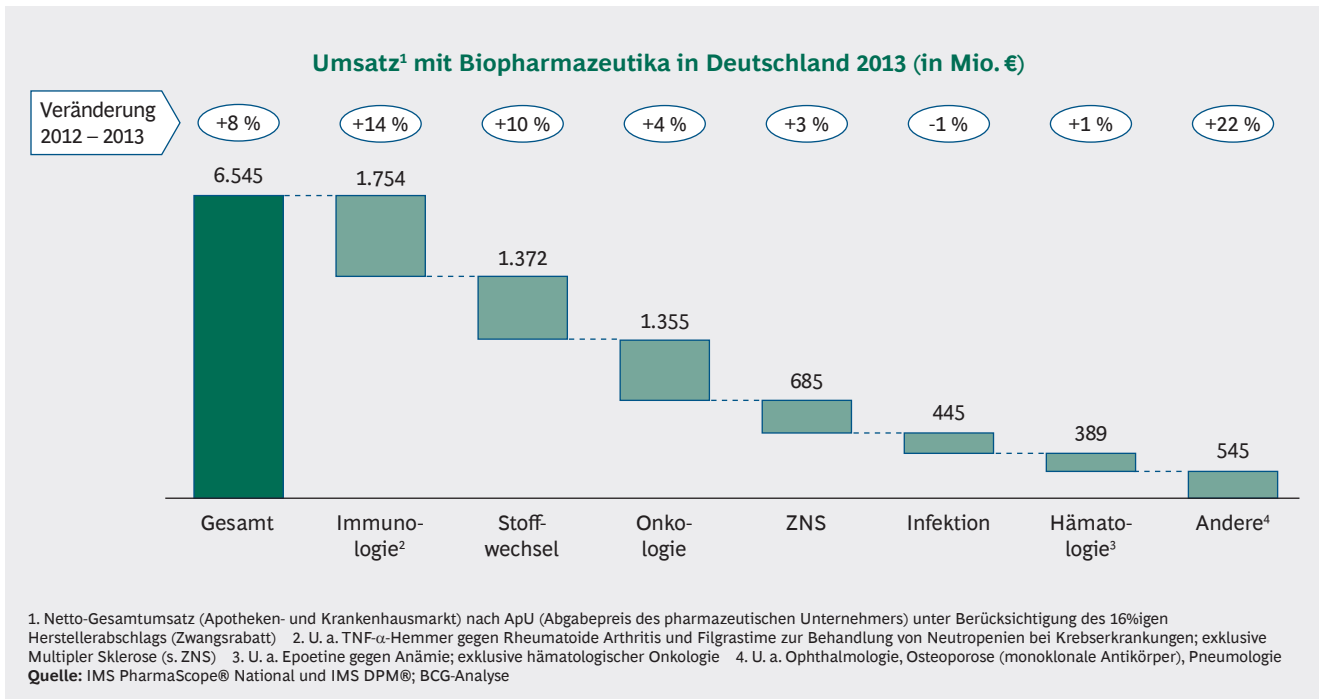
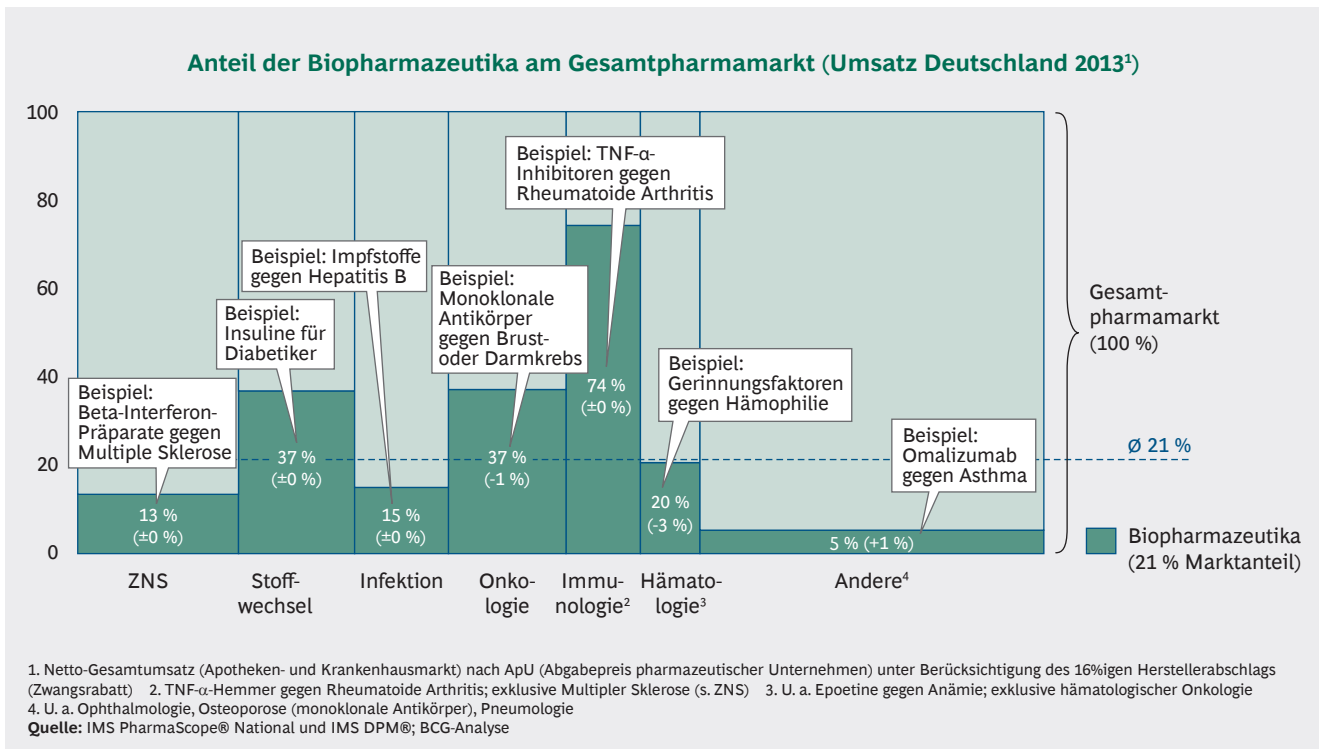


Abbildung 3 | Drei Anwendungsgebiete mit überdurchschnittlich hohem Biopharmazeutika-Anteil



pharmazeutika aus den Jahren 2012 sowie 2013 haben bislang nur wenig zum Wachstum beigetragen, da diese Medikamente noch relativ früh in ihrem Lebenszyklus sind; ihr Beitrag dürfte sich erst in den nächsten Jahren deutlicher zeigen.

Zweistelliges Wachstum gab es wie im letzten Jahr bei Mitteln gegen immunologische (z. B. rheumatische) Krankheiten (+14 %), gegen Krebs (+10 %) und bei kleineren, anderen Anwendungsgebieten (+22 %, allerdings auf Basis eines niedrigen Absolutwerts); lediglich bei Biopharmazeutika gegen Infektionen ging der Umsatz leicht zurück (-1 %) (Abbildung 2).

Biopharmazeutika sind in vielen Therapiegebieten heute nicht mehr wegzudenken. Insgesamt hat sich ihr Umsatzanteil in allen Therapiebereichen nicht wesentlich gegenüber 2012 verändert, wobei er aber zum Teil deutlich über den durchschnittlichen 21 % liegt (Abbildung 3).

Mit 74 % ist der Umsatzanteil von Biopharmazeutika in der Immunologie (z. B. bei der Behandlung von Rheumatoider Arthritis, Schuppenflechte oder Lupus) besonders hoch. In den Bereichen Stoffwechsel (z. B. Diabetes oder lysosomale Speicherkrankheiten) und Onkologie (z. B. Brustkrebs oder chronische lymphatische Leukämie) liegt dieser Anteil bei jeweils gut einem Drittel (37 %). In der nicht-onkologischen

Hämatologie (z. B. Hämophilie, Anämie) sank der Anteil im Vergleich zu 2013 um drei Prozentpunkte auf nunmehr 20 %. Eine geringere Präsenz haben die Biopharmazeutika mit 13 % bzw. 15 % bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems (wie Multiple Sklerose) und in der Infektionsabwehr (hauptsächlich Impfstoffe und Peginterferone alfa). Alle anderen Therapiegebiete zeigen mit ca. 5 % nach wie vor nur einen sehr geringen Biopharmazeutika-Anteil, doch sind diese beispielsweise auch aus der Therapie von Asthma oder der Augenkrankheit Makuladegeneration nicht mehr wegzudenken.

3.2 Deutlicher Anstieg der Zahl zugelassener Biopharmazeutika in Deutschland

In Deutschland wurden 2013 insgesamt 49 Medikamente mit neuem Wirkstoff oder neuen Kombinationen bekannter Wirkstoffe zugelassen, was den höchsten Wert seit über zehn Jahren darstellt. Unter diesen Neuzulassungen befanden sich 14 Biopharmazeutika, knapp ein Drittel aller Neuzulassungen. Der Anteil der Biopharmazeutika lag damit 2013 mit 29 % über dem Durchschnitt der letzten 13 Jahre von 22 % (Abbildung 4).

Auch wenn 2013 im historischen Vergleich ein starkes Jahr für neue Biopharmazeutika war, lässt sich daraus noch

Abbildung 4 | Starkes Jahr für neue Biopharmazeutika – knapp ein Drittel aller Neuzulassungen

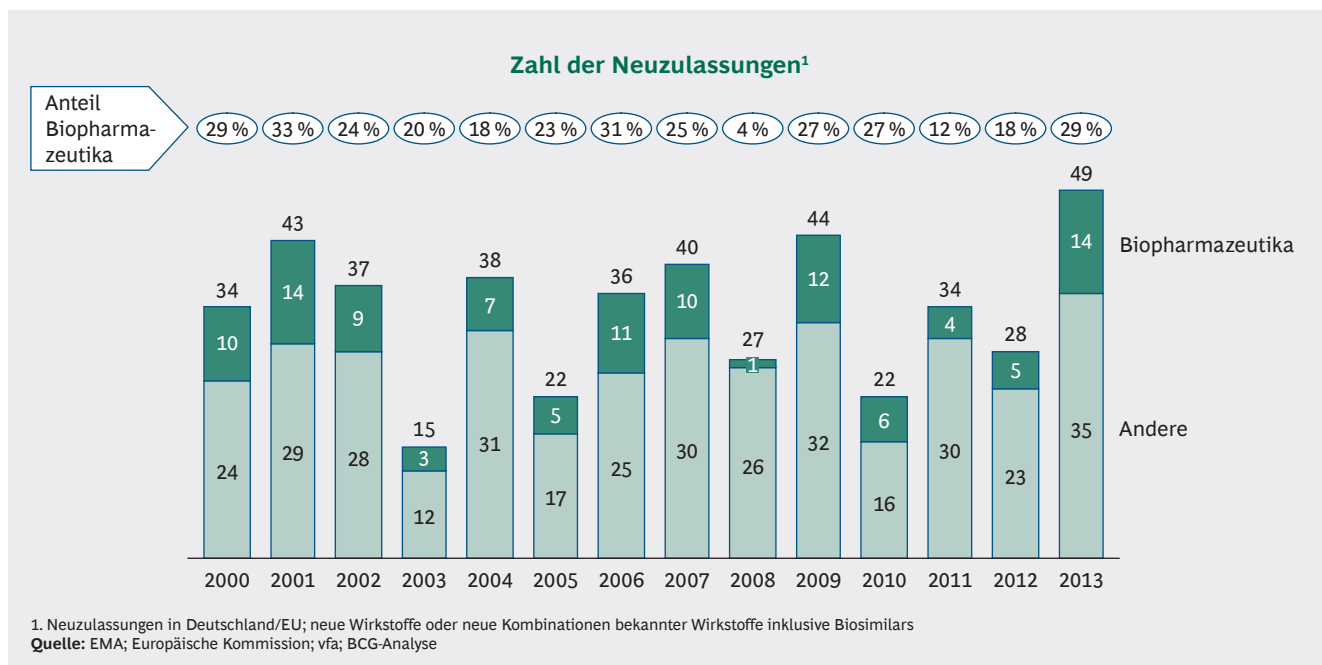


Tabelle 1 | Neuzulassungen von Biopharmazeutika und biotechnologisch hergestellten Medikamenten in Deutschland/EU 2013

Klassifizierung	Wirkstoff	Therapiegebiet	Wirkung/Nutzen
Antikörper	Pertuzumab	HER2-positiver Brustkrebs (personalisierter Einsatz)	Monoklonaler Antikörper zur Behandlung von HER2-positivem, metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs; verhindert Verbindung von HER2 mit anderen HER-Rezeptoren und damit die Weiterleitung von Wachstumssignalen; ermöglicht längeres Überleben
	Trastuzumab Emtansin	HER2-positiver Brustkrebs (personalisierter Einsatz)	Zusätzlich zur Trastuzumabwirkung stoppt Emtansin die Bildung des Zellskeletts und verhindert dadurch Teilung und Wachstum der Krebszellen – führt zu einer Überlebensverlängerung bei vorbehandelten Patientinnen
Andere rekombinante Proteine	Pegloticase	Schwer einschränkende chronische Gicht mit Bildung von Gichtknoten bei bestimmten Erwachsenen	Rekombinantes Enzym Uricase baut die Gicht auslösende Harnsäure zu ausscheidbarem Allantoin ab. Pegylierung verzögert Wirkstoffabbau und mindert mögliche Abwehrreaktionen; Verabreichung nur alle zwei bis vier Wochen
	Insulin Degludec	Diabetes mellitus bei Erwachsenen	Lang wirksames Analog-Insulin zur einmaligen Anwendung pro Tag
	Insulin Degludec/ Insulin Aspart	Diabetes mellitus bei Erwachsenen	Mischung aus schnell und lang wirksamem Analog-Insulin zur ein- oder zweimaligen Anwendung pro Tag
	Ocriplasmin	Vitreomakuläre Traktion (VMT) bei Erwachsenen	Ocriplasmin ähnelt dem humanen Plasmin, das zum Abbau der für die Adhäsion verantwortlichen Proteine zwischen Glaskörper und Netzhaut fähig ist. Es löst die Adhäsion zwischen Glaskörper und Netzhaut wirksam auf
	Lipegfilgrastim	Neutropenie	Weiterer pegylierter Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; Pegylierung führt zur Verlängerung der Verweildauer im Blut und ermöglicht Einmalgabe pro Chemotherapie-Zyklus
	Turoctocog alfa	Hämophilie A	Ersetzt fehlenden Faktor VIII bei erblichem Faktor-VIII-Mangel; zur Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Hämophilie A
Gentechnisch (rekombinant) hergestellter Impfstoff	Impfstoff gegen Meningokokken B	Aktive Immunisierung gegen invasive Meningokokken-B-Erkrankungen	Erster Impfstoff gegen Meningokokken der Serogruppe B, die lebensgefährliche Hirnhautentzündungen verursachen; zwei Drittel der Meningitisfälle in Deutschland werden durch B-Meningokokken verursacht
	6-fach-Impfstoff	Immunisierung gegen sechs Krankheiten (Säuglinge und Kleinkinder)	Sechsfach-Impfstoff gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B, Poliomyelitis und durch Haemophilus influenzae Typ b (Hib) verursachte invasive Krankheiten; Hepatitis-B-Komponente ist gentechnisch hergestellt
Biosimilar-Zulassung	Somatropin	Minderwuchs bei Kindern ab zwei Jahren und bei Erwachsenen	Substitutionstherapie endogener Wachstumshormone; Biosimilar-Zulassung; keine Erweiterung der Therapieoptionen
	Infliximab	Rheum. u. Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, ankylos. Spondylitis	Erste Biosimilar-Zulassung eines monoklonalen Antikörpers; keine Erweiterung der Therapieoptionen
	Follitropin alfa	Stimulation von Follikelreifung bzw. Spermatogenese	Biosimilar-Zulassung; keine Erweiterung der Therapieoptionen
	Filgrastim	Neutropenie und Mobilisierung von Blutstammzellen bei Erwachsenen	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; Biosimilar-Zulassung; keine Erweiterung der Therapieoptionen

Ebenfalls neu: zwei biotechnologisch hergestellte Impfstoffe sowie ein Produkt mit gentechnisch hergestelltem Hilfsstoff

Biotechnologisch hergestellte Impfstoffe	Pockenimpfstoff	Aktive Immunisierung gegen Pocken	Impfstoff zum Schutz vor Pockenviren
	Grippeimpfstoff	Gripeschutzimpfung	Impfstoff basierend auf vier Grippevirenstämmen zur nasalen Anwendung zur Verhütung einer Influenza bei Kindern und Jugendlichen von 24 Monaten bis 18 Jahren
Produkt mit gentechnisch hergestelltem Hilfsstoff	Humanes normales Immunglobulin	Primäre Immundefektsyndrome; sekundäre Hypogammaglobulinämie bei Myelomen und CML	Substitutionstherapie bei primären Immundefektsyndromen sowie bei Myelom oder chronischer lymphatischer Leukämie mit schwerer sekundärer Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden Infekten. Arzneimittel enthält gentechnisch hergestellte humane Hyaluronidase (Hilfsstoff), die die Verteilung und Resorption des Immunglobulins unterstützt

Quelle: vfa

keine Tendenz hin zu einer generellen Zunahme von Biopharmazeutika ableiten. Denn die Zulassungszahlen und der Anteil an Biopharmazeutika sind erfahrungsgemäß starken Schwankungen unterworfen.

Die 14 Neuzulassungen für Biopharmazeutika betreffen unterschiedliche Therapiegebiete und Produktklassen (Tabelle 1).

Beide neu zugelassenen Antikörper dienen der personalisierten Behandlung von Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs.

Unter den anderen neu zugelassenen rekombinanten Proteinen befinden sich zwei Insulin-Analoga, zwei pegylierte Proteine zur Behandlung der Gicht bzw. Neutropenie, wobei die Pegylierung die Halbwertszeit des Proteins im Blut erhöht. Außerdem wurden ein rekombinantes Faktor-VIII-Protein zur Behandlung der Hämophilie A sowie ein Protein zur Behandlung der Augenkrankheit Vitreomakuläre Traktion zugelassen.

Daneben befinden sich noch zwei gentechnisch hergestellte Impfstoffe unter den Neuzulassungen: ein Impfstoff gegen Meningokokken B und ein Sechsfach-Impfstoff zur aktiven Immunisierung von Kleinkindern.

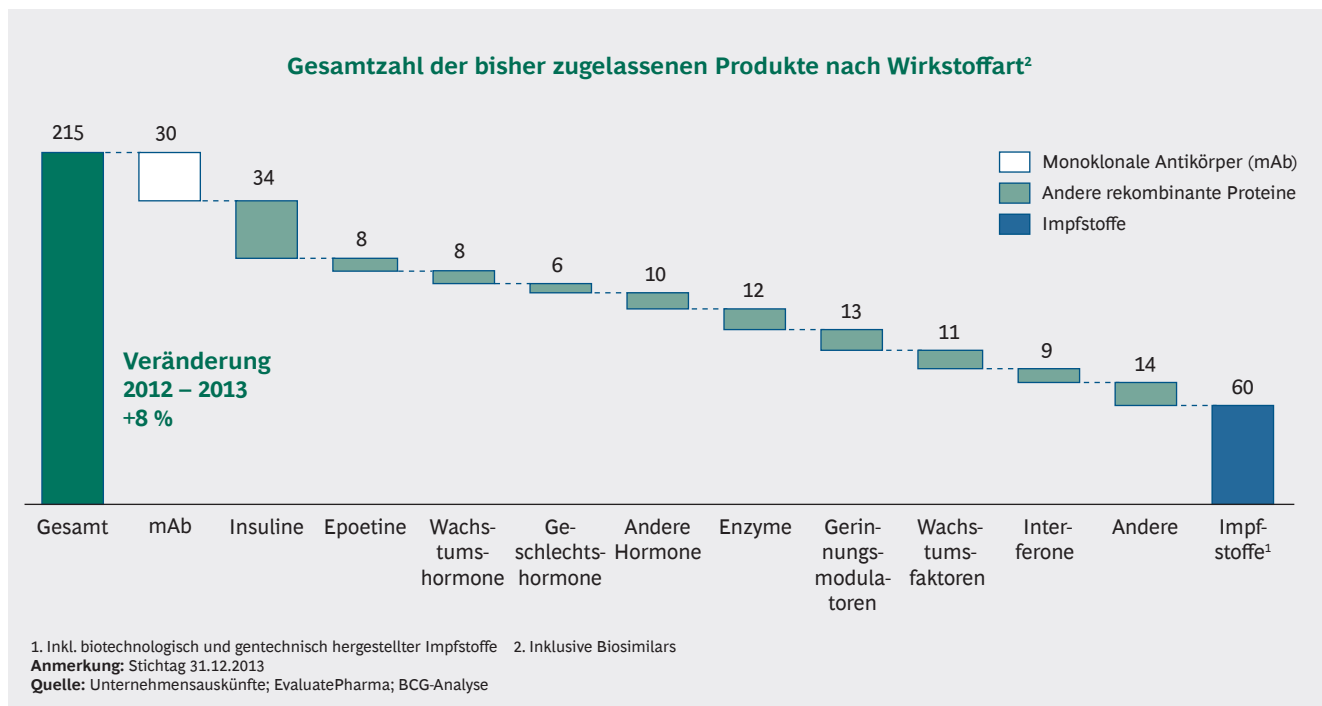
2011 und 2012 hat es keine Biosimilar-Zulassungen gegeben. 2013 wurden dagegen gleich vier Biosimilars zugelassen, darunter der erste biosimilare monoklonale Antikörper, der in Deutschland allerdings erst frühestens 2015 nach Ablauf der Schutzrechte für das Originalpräparat vermarktet werden kann.

Zu den biotechnologisch hergestellten Produkten zählen ein Pocken- und ein Grippeimpfstoff. Des Weiteren wurde ein humanes Immunglobulin mit einem gentechnisch hergestellten Hilfsstoff zugelassen sowie im nationalen Verfahren ein Impfstoff gegen Anthrax.

Damit waren Ende 2013 insgesamt 215 Biopharmazeutika auf dem deutschen Markt zugelassen (inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe), ein Zuwachs von 8 % gegenüber dem Vorjahr.

Unterteilt nach Wirkstoffgruppen stellen die "anderen rekombinanten Proteine" mit insgesamt 125 nach wie vor den größten Anteil. Zu diesen zählen neben vielen Hormonen und anderen Botenstoffen (Insuline, Epoetine, Wachstums- und Geschlechtshormone, Wachstumsfaktoren) auch Enzyme und Gerinnungsmodulatoren. Zudem sind 60 (biotechnologisch und gentechnisch hergestellte) Impfstoffe und 30 Medikamente mit monoklonalen Antikörpern zugelassen (Abbildung 5).

Abbildung 5 | Deutlicher Anstieg der zugelassenen Biopharmazeutika¹



3.3 Weiterhin hohe Investitionen in Biopharmazeutika-Pipeline

Im Rahmen dieser Studie wurde auch die klinische Entwicklungspipeline für Biopharmazeutika analysiert – also die Gesamtheit aller klinischen Entwicklungsprogramme, inklusive solcher, bei denen schon ein Zulassungsverfahren läuft. An dieser Entwicklung lässt sich über die letzten Jahre ebenfalls die stetig wachsende Bedeutung der Biopharmazeutika erkennen: So wuchs die Pipeline in den letzten fünf Jahren um fast 50 % von 405 Präparaten im Jahr 2008 auf 587 Präparate Ende 2013. 16% der Pipeline-Produkte besitzen Orphan Drug-Status (Abbildung 6).

Gegenüber dem Vorjahr nahm die Zahl der klinischen Entwicklungskandidaten nur noch um 2 % zu, getrieben durch eine Zunahme der Präparate in der ersten und dritten klinischen Erprobungsphase. Die Zahl der Projekte in Phase II ist hingegen nach mehreren Jahren starken Wachstums leicht um 2 % gegenüber 2012 zurückgegangen. Obwohl sich das jährliche Wachstum in den letzten Jahren verlangsamt hat und seit 2011 nur noch einstellig war, stehen die absoluten Zahlen für weiterhin sehr hohe Investitionen in die Biopharmazeutika-Pipeline (Abbildung 6, links).

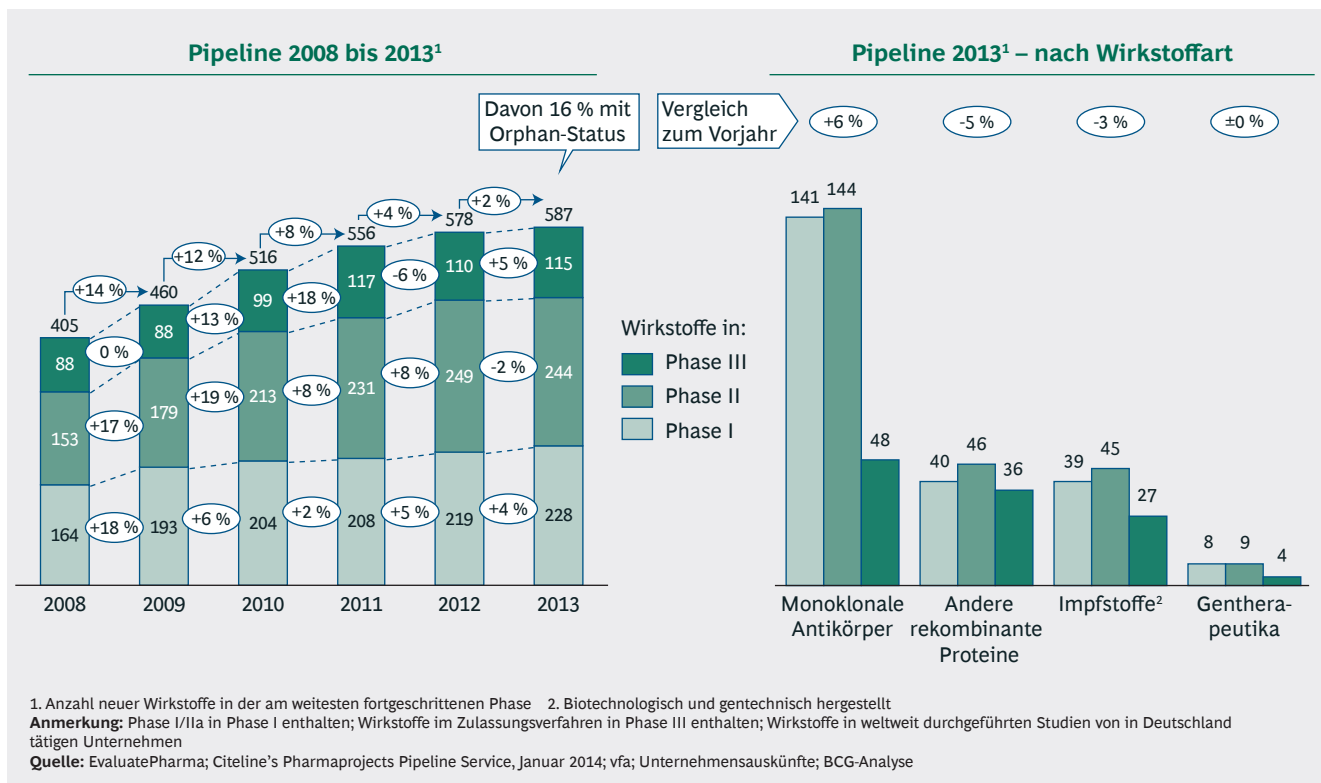
Gleichwohl ist nicht auszuschließen, dass diese Plateaubildung zumindest partiell auf fehlende finanzielle Mittel insbesondere bei den kleinen und mittelständischen Unternehmen (KMU) zurückzuführen ist.

Wie bereits in den Vorjahren verzeichnet die Wirkstoffgruppe der monoklonalen Antikörper mit 6 % einen soliden Zuwachs (Anstieg in allen Phasen von 314 im Jahr 2012 auf 333 im Jahr 2013) und unterstreicht somit ihre Bedeutung als Wachstumsmotor der medizinischen Biotechnologie (Abbildung 6, rechts).

Bei allen anderen Wirkstoffarten trat entweder Stagnation ein, oder es kam sogar zu einem leichten Rückgang der Entwicklungskandidaten. So stagnierten Gentherapeutika nach einem starken Wachstum im letzten Jahr bei 21 Entwicklungskandidaten, und bei den Projekten mit "anderen rekombinanten Proteinen" (-5 %) und bei den Entwicklungskandidaten für biotechnologisch und/oder gentechnisch hergestellte Impfstoffe (-3 %) kam es 2013 erneut zu einem Rückgang im Vergleich zum Vorjahr.

Medizinisch gesehen liegt der Entwicklungsschwerpunkt nach wie vor bei onkologischen Präparaten und (präventi-

Abbildung 6 | Weiterhin hohe Investitionen in Biopharmazeutika-Pipeline – Wachstumsmotor monoklonale Antikörper



ven und therapeutischen) Antiinfektiva, die zusammen immer noch knapp die Hälfte aller Entwicklungskandidaten repräsentieren. Die onkologischen Entwicklungsprojekte stiegen um 6 % auf 188 an, wobei sich rund die Hälfte der Projekte in den klinischen Phasen II und III befindet; die Antiinfektiva gingen um 6 % auf 121 Kandidaten zurück. Mit nur geringem Abstand folgen immunologische Präparate, die um 2 % auf 111 Kandidaten anstiegen und zusammen mit den Projekten aus den Gebieten Onkologie und Infektion etwas über zwei Drittel der gesamten Biopharmazeutika-Pipeline darstellen.

Insgesamt wuchsen drei Anwendungsgebiete mit zweistelligen Steigerungsraten: Das mit 22 % stärkste Wachstum gegenüber 2012 zeigen Wirkstoffe gegen Krankheiten des zentralen Nervensystems (ZNS). Dieses Anwendungsgebiet befindet sich mit 33 Entwicklungsprojekten (davon ein Drittel gegen Alzheimer) auf Platz 5.

Für die Anwendungsgebiete Atemwegserkrankungen und Stoffwechselkrankheiten erhöhte sich die Zahl der Entwicklungsprojekte um 17 % bzw. 13 % (Abbildung 7).

3.4 Gut für den Standort Deutschland: Biopharmazeutische Industrie setzt positiven Trend fort

In Deutschland waren 2013 insgesamt 386 Unternehmen in der medizinischen Biotechnologie tätig; sie erwirtschafteten einen Gesamtumsatz von rund € 7,6 Mrd. Der größte Teil dieses Umsatzes (€ 7,0 Mrd.) wird von den 115 Unternehmen erarbeitet, die eigene Medikamente entwickeln oder bereits vermarkten.

Neben den bereits diskutierten Produktumsätzen von rund € 6,5 Mrd. generierten gerade kleinere Biotech-Unternehmen Umsätze auch in Form von Lizenzgebühren und Meilensteinzahlungen aus Kooperationsverträgen in Höhe von rund € 400 Mio.

Insgesamt hat sich der Umsatz dieser 115 Unternehmen im Vergleich zum Vorjahr um 8 % erhöht. Der Umsatz der Unternehmen mit Technologieplattformen (aber ohne eigene Medikamentenentwicklung) wuchs um 4,7 % auf rund € 608 Mio.; der Zuwachs stieg damit im Vergleich zu den beiden Vorjahren erneut an (Abbildung 8).

Abbildung 7 | Entwicklungsschwerpunkt nach wie vor bei onkologischen Präparaten und Antiinfektiva

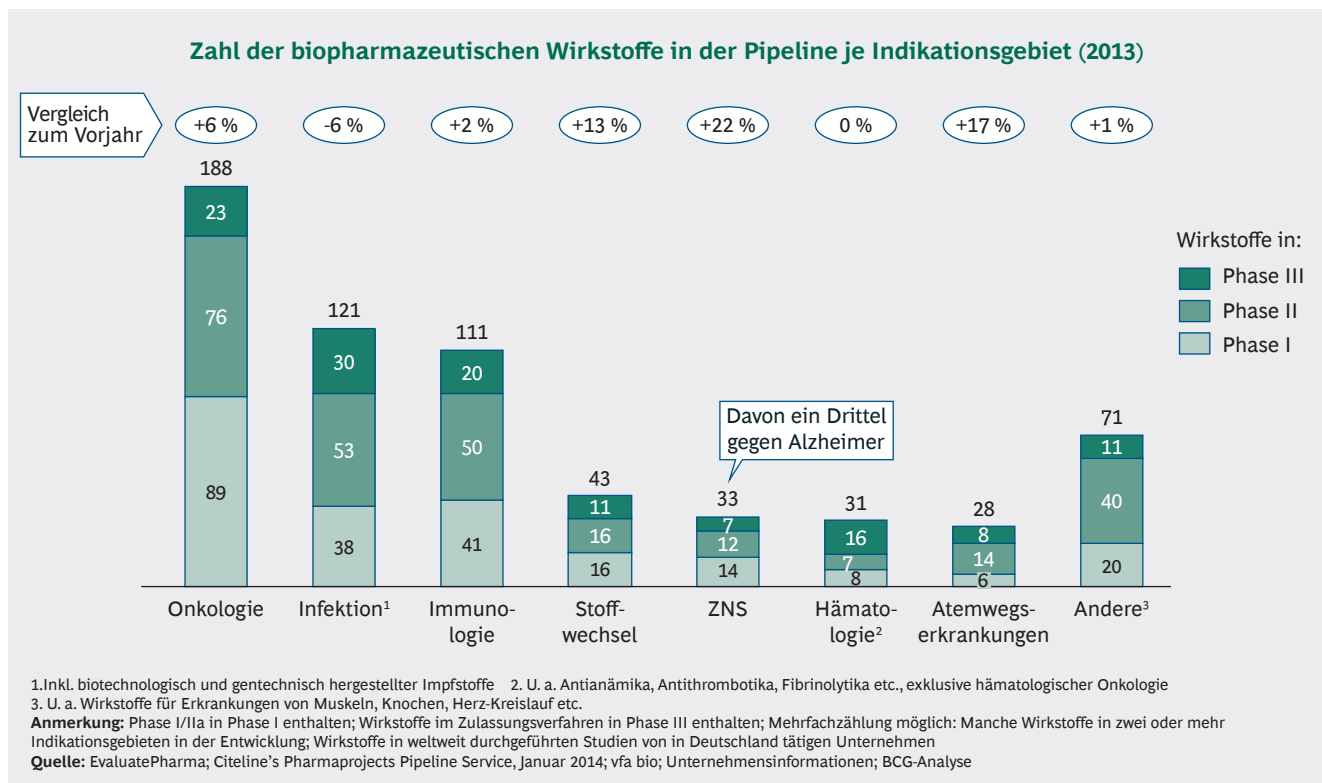
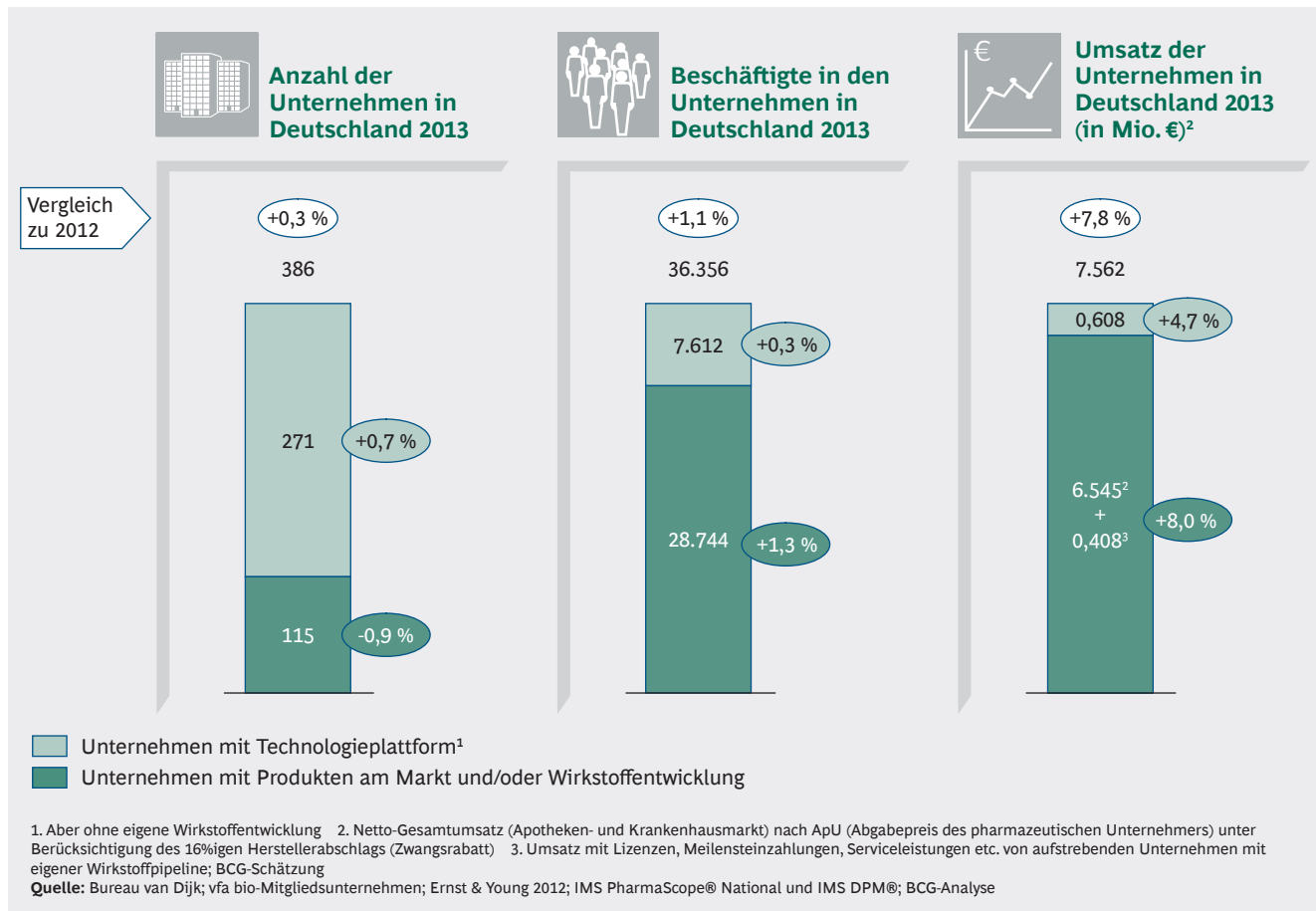


Abbildung 8 | Gut für den Standort Deutschland: Biopharmazeutische Industrie setzt positiven Trend fort



Die Zahl der Unternehmen mit Technologieplattformen blieb erneut auf Vorjahresniveau (271 im Jahr 2013 vs. 269 im Jahr 2012), ebenso wie die Zahl der Firmen mit Produkten in der Entwicklung oder schon auf dem Markt (115 im Jahr 2013 vs. 116 im Jahr 2012) (Abbildung 8).

Damit gibt es mehr als doppelt so viele Plattform-Unternehmen in Deutschland wie Unternehmen mit Eigenentwicklung.

Umgekehrt sieht es bei der Zahl der Mitarbeiter aus: Von den insgesamt 36.356 Beschäftigten der medizinischen Biotechnologie arbeiten rund 80 % bei den Unternehmen mit Eigenentwicklung und rund 20 % bei den Plattform-Unternehmen. Insgesamt konnte die Zahl der Mitarbeiter in der medizinischen Biotechnologie in Deutschland 2013 leicht um 1,1 % gesteigert werden.

3.5 Wirtschaftlicher Ausblick

Der Markt für Biopharmazeutika wuchs in Deutschland im zweiten Jahr hintereinander, wenn auch mit 8,5 % etwas schwächer als im Vorjahr. Die Ursache für das Umsatzwachstum lag jedoch nicht in Preiserhöhungen, da diese aufgrund des seit August 2009 bestehenden und inzwischen bis Ende 2017 verlängerten Preismoratoriums gar nicht möglich sind. Vielmehr spiegelt das Wachstum den steigenden medizinischen Bedarf wider.

Dabei tragen die forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen überproportional zur finanziellen Solidität des GKV-Systems bei. 2013 summierte sich das gesamte Rabattvolumen für Arzneimittel auf über € 6,3 Mrd., davon ca. € 3,5 Mrd.¹ für die Herstellerzwangsabschläge plus weitere € 2,8 Mrd.² für individuell mit den Kassen ausgehandelte Rabatte.

1. IMS PharmaScope® National und IMS DPM®; BCG-Analyse
 2. www.bmg.bund.de/ministerium/presse/pressemitteilungen/2014-01/vorlaeufige-finanzergebnisse-2013.html

Was 2014 anbetrifft, wurde der erhöhte Herstellerzwangsabschlag von 16 % zum Jahresende 2013 wie gesetzlich vorgegeben ab Januar 2014 wieder auf 6 % zurückgesetzt. Allerdings wurde er ab April 2014 – als Ausgleich für den Verzicht auf den Bestandsmarktaufruf – auf 7 % erhöht.

Die dadurch bedingten Unsicherheiten sind angesichts der langen Entwicklungsdauer und der hohen Kosten für die Entwicklung eines Medikaments kontraproduktiv im Hinblick auf Innovationen und Investitionen. Sie erschweren die ohnehin risikoreiche Entwicklung neuer Biopharmazeutika, die zur Sicherstellung des medizinischen Fortschritts für Patienten erforderlich sind.

Dies gilt insbesondere auch im Hinblick auf die schwierige Finanzsituation der KMU. So ist speziell in Deutschland Wagniskapital sehr rar, und seit Jahren sind keine Biotech-Börsengänge mehr zu verzeichnen. Als Konsequenz daraus mussten diverse Biotech-Firmen zwangsläufig gravierende Sparmaßnahmen einleiten und können deshalb vielversprechende Entwicklungskandidaten nicht mehr voranbringen. Vor diesem Hintergrund sind innovationsfördernde und nachhaltige Rahmenbedingungen für eine möglichst hohe Wertschöpfung der Branche umso wichtiger.

Wer die Neuentwicklung von Biopharmazeutika betreibt, geht ein hohes wirtschaftliches Risiko ein und ist bereit, sich weit außerhalb eines abgesicherten Feldes zu bewegen. Dies liegt in wesentlichen Teilen in der Natur der Sache, denn man betritt medizinisches Neuland und hat zu keinem Zeitpunkt der Entwicklung eine medizinische Erfolgsgarantie. Hinzu kommt noch das Risiko, dass ein Wettbewerber parallel etwas Vergleichbares oder sogar Besseres entwickelt. Weil aber schon so viele Unsicherheiten branchen- und projektimmanent sind, ist es nachteilig und hemmend, wenn noch zusätzliche Unsicherheitsfaktoren hinzukommen. Dies

gilt in besonderem Maße für die Entwicklung von Orphan Drugs, bei denen die geringe Zahl von Patienten das Umsatz- und Gewinnpotenzial ohnehin limitiert. Somit sollte es im Interesse der Politik liegen, durch stabile Rahmenbedingungen die Entwicklung von Biopharmazeutika zum Nutzen für die Patienten einschließlich derer, die an seltenen Erkrankungen leiden, zu fördern.

3.6 Die forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen entwickeln Orphan Drugs für Menschen mit seltenen Erkrankungen: Beispiele engagierter Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

Die Zahl der Beschäftigten in der medizinischen Biotechnologie in Deutschland befindet sich heute mit über 36.000 zumeist hoch qualifizierten Angestellten auf beachtlichem Niveau. Dazu haben sowohl die großen, internationalen als auch die kleinen bis mittelgroßen forschenden Pharma- und Biotech-Unternehmen beigetragen. Sie bieten eine Fülle unterschiedlicher Arbeitsplätze, die oft eine hohe Spezialisierung und Expertise erfordern. Dabei arbeiten viele Menschen nicht nur an Volkskrankheiten, sondern widmen sich auch der Erforschung und klinischen Entwicklung von Therapien, die Menschen mit seltenen Erkrankungen zugute kommen sollen.

Zum vierten Mal seit Erscheinen dieser Studienreihe soll im diesjährigen Report die Vielfalt der Tätigkeiten in der medizinischen Biotechnologie vorgestellt werden – in diesem Jahr mit dem Schwerpunkt "Seltene Erkrankungen". Illustriert wird dies anhand von zwölf Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern aus Unternehmen in Deutschland, die ihre Motivation beschreiben, sich auf dem Gebiet der Orphan Drugs zu engagieren.

Jobs in der Biotechnologie



Dr. Elizabeth van der Kam
Projekt Direktor, Neuroscience Discovery

“ Bei der Forschung geht es darum, aus einem Molekül ein Therapeutikum zu entwickeln. Das ist aufregend, stimulierend und erfordert exzellente Teamarbeit, Enthusiasmus und Ausdauer. Zurzeit arbeite ich an einer innovativen Therapie zur Behandlung von Alzheimer und Multipler Sklerose mit dem Ziel, den bei diesen Erkrankungen gestörten Lipidhaushalt zu normalisieren.

Dieser neue Ansatz könnte möglicherweise später auch Patienten mit sogenannten lysosomalen Speichererkrankungen, die zu den seltenen Erkrankungen zählen, nutzen. Am Ende zählt vor allem, das Leiden von Patienten zu mindern und ihre Lebensqualität zu verbessern.”

abbvie



Alexandra Jägel
Manager Market Access & Health Economics

“ Der erfolgreiche Marktzugang von innovativen Arzneimitteln ist heute der Schlüsselfaktor in der Therapie mit Orphan Drugs. Daran begeistern mich die Herausforderungen durch stetige Veränderungen im System und das Erarbeiten erfolgversprechender Konzepte, um daran mitzuwirken, die Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen zu verbessern.

Jede neue Herausforderung ist auch ein Tor zu neuen Erfahrungen. Auf Basis gewonnener Überzeugungen lassen sich dabei faire Lösungen umsetzen – um es mit Pablo Picasso zu sagen: *‘Wenn es nur eine einzige Wahrheit gäbe, könnte man nicht hundert Bilder über dasselbe Thema malen.’*”

**ACTELION**



Dr. Achim Rieth
Medical Development Director, Therapeutic Area Hematology/Oncology

“ Seit Gründung im Jahr 1980 hat mein Unternehmen dabei geholfen, sehr viele Menschen mit schweren bzw. seltenen Erkrankungen zu behandeln. Wir entwickeln unsere Medikamente für Krankheiten, für die es nur wenige oder keine Therapiemöglichkeiten gibt. Unser Ziel ist einerseits die ehrgeizige Mission, Patienten zu helfen. Andererseits ist es aber auch die wissenschaftliche Neugier, die uns antreibt.

Ich bin vom Potenzial der Biotechnologie begeistert und hoffe, dass heute noch unbesiegbare Erkrankungen wie z. B. Krebs und viele seltene Erkrankungen in absehbarer Zukunft mit unseren Präparaten gezielt behandelt und möglichst geheilt werden können.”

AMGEN®

Jobs in der Biotechnologie



Dr. Ingo Abraham

Medical Advisor Hämophilie DACH (Deutschland, Österreich, Schweiz)

“ Ich finde es ausgesprochen herausfordernd, in einem Biotech-Unternehmen zu arbeiten, das seltene und lebensbedrohliche Erkrankungen im Fokus hat. Es motiviert mich täglich neu, aktiv als Arzt dazu beizutragen, neue Therapieoptionen zu entwickeln, die Leben retten und erhalten sowie die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessern können.

Besondere Freude bereitet mir zudem der intensive Austausch mit den klinisch tätigen Ärztinnen und Ärzten über unsere Produkte, Forschungsaktivitäten und innovativen Therapieansätze.”

Baxter



Birgit Bering

Health Care Service Manager

“ Mein Unternehmen leistet seit über 30 Jahren Pionierarbeit bei der Entwicklung von Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit seltenen Erkrankungen. Seit mehr als zehn Jahren bin ich mit großem Einsatz dabei, unser Ziel zu erreichen, das Leben von Patienten und ihren Familien positiv zu verändern.

Es motiviert mich, Patienten im Sinne eines 'Patient-Empowerment-Ansatzes' zu helfen, sicherer und aktiver mit der Erkrankung umzugehen. Kreativität, Verständnis für die Bedürfnisse der Betroffenen und ein langer Atem sind unerlässlich, um nachhaltige integrierte Kommunikationskonzepte und neue Services für die Patienten zu entwickeln.”

genzyme
A SANOFI COMPANY



Jörg Saatkamp

Wissenschaftlicher Referent Lysosomale Speicherkrankheiten

“ Auf dem Gebiet der lysosomalen Speichererkrankungen wird viel Pionierarbeit geleistet. Es ist eine Herausforderung, möglichst viele Menschen für dieses Thema zu interessieren.

Durch Aufklärung der Ärzte möchte ich den Patienten eine Chance eröffnen, frühzeitig diagnostiziert und behandelt zu werden. Häufig dauert es Jahre oder Jahrzehnte, bis der Leidensweg der Patienten und ihre Unwissenheit über die Ursachen der Symptome ein Ende finden. Zu wissen, dass man beiträgt, Patienten vor Schmerzen, schweren Organschäden oder einem vorzeitigen Tod zu bewahren, das ist meine Motivation!”

genzyme
A SANOFI COMPANY

Jobs in der Biotechnologie



Dr. Anja Lachmann
Associate Director Clinical Research

“ Viele Biotech-Unternehmen bieten ihren Mitarbeitern abwechslungsreiche und vielfältige Tätigkeitsfelder, was ich in den vergangenen sieben Jahren in verschiedenen Biotech-Unternehmen sehr schätzen gelernt habe.

Ganz besondere Situationen sind jedoch die, in denen Patienten erstmals ein Medikament für eine zuvor nicht behandelbare seltene Erkrankung zur Verfügung gestellt werden kann.

Wiederholt hatte ich das Glück, dabei zu sein, wenn solche Meilensteine in der Entwicklung von Therapien erreicht wurden. Es kann kaum eine bessere Motivation für die tägliche Arbeit geben.”



Dr. Jörg Bauer
Director Quality Control & Analytics

“ Mein Beitrag zur pharmazeutischen Entwicklung in unserem Unternehmen ist äußerst vielseitig: Über die wissenschaftlichen Aufgaben der reinen Analytik hinaus partizipiert man im Team fast am gesamten Entwicklungs- und Entscheidungsprozess und diskutiert die Unternehmensposition mit den Zulassungsbehörden. Das macht es interessant und ist ein Ansporn.

Meinen Honig sauge ich durch die Aussicht, einmal ein fertiges Präparat – vielleicht sogar für Patienten mit einer seltenen Erkrankung – in der Hand zu halten, das von uns entwickelt wurde und durch uns für die Anwendung am Menschen freigegeben wird, um den Krankheitszustand eines Patienten zu verbessern.”



Dr. Christian Fritsch
Manager New Products, Bereich General Medicines

“ Meine Laufbahn als Apotheker in der pharmazeutischen Industrie hat mich immer wieder mit der Entwicklung von Biologika wie auch mit seltenen Erkrankungen in Berührung gebracht.

Als Manager für neue Produkte, der sowohl firmeninterne als auch externe Entwicklungsportfolios analysiert, konnte ich seit 2000 den Markteintritt von Orphan Drugs mitverfolgen. Meine Beschäftigung mit seltenen Erkrankungen beim NAMSE und bei vfa bio hat meinen Blickwinkel hinsichtlich der Fülle der Krankheiten, der Patientenbedürfnisse, der aktuellen Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten wie auch mancher sozioökonomischen Aspekte wesentlich erweitert.”



Jobs in der Biotechnologie



Christian Mann

Projektleiter Klinische Forschung Rheumatologie

“ Ich engagiere mich gern als Arzt in der klinischen Forschung zu seltenen Erkrankungen. So kann ich dazu beitragen, Therapiemöglichkeiten für Krankheiten zu entwickeln, für die es während meines Studiums noch keine Therapieoptionen gab.

Meine Kollegen und ich planen und realisieren klinische Studien für Biologika zu einer Vielzahl von Indikationen – von neuromuskulären über Kinder-rheumatologische Erkrankungen bis hin zu erblichen Fiebersyndromen – stets im engen Austausch mit international führenden Experten in der jeweiligen Disziplin.”



Dirk Schmitt

National Account Manager

Deutschland, Österreich & Schweiz

“ Es ist faszinierend, einen Wirkstoff in der Zulassung zu begleiten und Patienten erstmals ein Medikament für eine seltene schwerwiegende Erkrankung zur Verfügung zu stellen. Die Rückmeldungen von Ärzten, Patienten und Angehörigen sind eine Anerkennung der Arbeit und man erfährt hautnah, wie wichtig die Leistungen der forschenden pharmazeutischen Industrie sind.

Die tägliche Arbeit in einem innovativen Unternehmen ist herausfordernd, spannend und abwechslungsreich. Die Möglichkeiten zur beruflichen und persönlichen Entwicklung, die flexiblen Arbeitszeiten und ein breites Aufgabenspektrum weiß ich sehr zu schätzen.”



Dr. Sabine Scheidler

Leiterin Nukleinsäure-Plattform Global Biotherapeutics

“ Die Arbeit in einem forschenden Pharmaunternehmen ist sehr vielseitig. Als Biologin kann man an verschiedenen Stellen im Unternehmen einen Beitrag zum Nutzen für Patienten leisten.

Ich habe das große Glück, auf dem spannenden und innovativen Gebiet der Nukleinsäure-Therapeutika zu arbeiten. Ein Gebiet, das gerade auch für die Therapie von seltenen Erkrankungen eine große Rolle spielt, wie man an etlichen Projekten in der klinischen Entwicklung sieht.

Multidisziplinäre Teams arbeiten dabei über verschiedene Standorte hinweg zusammen, um die Bündelung der erforderlichen Expertisen und den Fortschritt der Projekte zu garantieren.”



Vernetzung macht stark

ACHSE e. V. bündelt die Interessen der Patientenselbsthilfe für Seltene Erkrankungen



Dr. Christine Mundlos,
ACHSE Lotse,
Ansprechpartnerin für Mediziner
und Therapeuten zum Thema
Seltene Erkrankungen bei
ACHSE e. V.



Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen

Seltene Erkrankungen sind in der Summe gar nicht so selten – immerhin zählen 6.000 bis 8.000 Erkrankungen zu den Seltenen und allein in Deutschland leben etwa 4 Millionen Betroffene. Die Crux liegt im Detail, nämlich in der Zahl der Erkrankten, die von einer bestimmten Seltenen Erkrankung betroffen sind. Als selten gilt, wenn nicht mehr als 5 von 10.000 Einwohnern in der EU eine Erkrankung haben. Von einigen Seltenen Erkrankungen sind nur eine Handvoll Menschen in Deutschland betroffen, von anderen viele Tausend. Das macht den Umgang für alle – Patienten, Ärzte, Pflegepersonal, Therapeuten, Krankenkassen, Behörden und Industrie – so schwierig, denn von dem "zu wenig" haben die Seltenen Erkrankungen immer zu viel:

- Zu wenig Informationen und Wissen
- Zu wenig ärztliche und therapeutische Experten
- Zu wenig Forschungsaktivitäten
- Zu wenig Medikamente und Therapien

Die Versorgung bleibt für viele Betroffene im "Ungefähren": Nichtwissen auf Seiten der Mediziner verlängert den Diagnoseweg und befördert Fehltherapien. Fehlende Anreize für die Forschung verhindern den Erkenntnisgewinn und bremsen die Entwicklung von Therapien. Und strukturelle sowie finanzielle Hürden erschweren den Zugang zu guter medizinischer Versorgung, die aufgrund der Komplexität und Heterogenität der Seltenen Erkrankungen ganz besonders erforderlich ist.

Dass dies aber nicht so bleiben muss, zeigt sich, wenn die Betroffenen ihre Kräfte bündeln und mit einer Stimme sprechen. Die Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e. V. ist ein Netzwerk von über 100 Selbsthilfeorganisationen. Sie gibt den Seltenen eine Stimme. Die ACHSE vertritt die Anliegen der rund 4 Millionen Menschen mit Seltenen Erkrankungen in Deutschland: Sie

berät Betroffene, ihre Angehörigen, Ärzte und Therapeuten und knüpft ein Wissensnetzwerk der Informationen. Die ACHSE unterstützt die Forschung, schafft ein Bewusstsein für Seltene Erkrankungen und vertritt auch ganz konkret die Interessen der Seltenen gegenüber der Politik.

Im Verlauf ihres nunmehr zehnjährigen Bestehens hat sich nicht nur das ACHSE-Netzwerk stetig vergrößert, die ACHSE hat auch eine besondere Expertise zu den verschiedenen Problemfeldern in der Versorgung von Menschen mit Seltenen Erkrankungen erlangt. Denn wenn Informationen und medizinische Experten fehlen, werden die Patienten zu Experten ihrer Erkrankungen. Dieser Blick der Patientenseite ist nicht nur in der Forschung und der Versorgung, sondern vor allem auch in der Gesundheitspolitik unerlässlich geworden.

Insbesondere gilt dies für den ersten Nationalen Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen, der im August 2013 der Öffentlichkeit präsentiert wurde. Ausgehend von Impulsen und Empfehlungen der Europäischen Kommission hat das NAMSE, ein Bündnis von 28 Akteuren aus allen Bereichen des Gesundheitswesens, gemeinsam diesen Nationalplan erarbeitet. Die Federführung im NAMSE oblag dem Bundesgesundheitsministerium, dem Bundesforschungsministerium und der ACHSE.

Der Nationale Aktionsplan ist nicht losgelöst von unserem Gesundheitssystem. Er bezieht bestehende Strukturen mit ein und gibt Empfehlungen, wie den besonderen Herausforderungen von Menschen mit Seltenen Erkrankungen besser entsprochen werden kann, immer nach dem Motto: Menschen mit Seltenen Erkrankungen brauchen keine bessere Versorgung als Patienten mit häufigen Erkrankungen. Sie brauchen jedoch dringend einen gleichberechtigten Zugang zu guter Versorgung.

Vernetzung macht stark



Josephine ist neun Jahre alt.
Sie lebt mit dem Williams-Beuren-
Syndrom, einem seltenen Gendefekt.
© ACHSE e. V./Verena Müller

Um diesem Ziel nachzukommen, enthält der Nationalplan 52 konkrete Handlungsempfehlungen. Hier seien exemplarisch nur einige wenige genannt: Die Einrichtung spezialisierter Diagnose- und Versorgungszentren gehört ebenso dazu wie die Förderung von Forschungsaktivitäten, die eine engere Zusammenarbeit zwischen Ärzten, Wissenschaftlern und der Selbsthilfe vorsieht.

Die Verordnungen von Orphan Drugs und die Anwendung des Off-Label-Use sollen erleichtert werden – unter anderem durch Generierung bestmöglicher Evidenz. Dazu müssen sowohl die Datenlage bei Seltenen Erkrankungen verbessert als auch angemessene Studien unterstützt werden. Patienten, aber auch Ärzte und Therapeuten sollen Informationen einfacher finden und darauf zugreifen können. Hierzu soll eine einzige Plattform zu Seltenen Erkrankungen entwickelt werden, die alle relevanten Informationen bündelt und den Suchenden ans Ziel lotst. Insgesamt gilt es, vorhandenes Wissen gut zu vernetzen und verfügbar zu machen.

Weiterhin sollen Ärzte mehr und systematischer dafür sensibilisiert werden, dass es etwas Seltenes sein könnte. Und im nächsten Schritt müssen sie wissen, wo sie Hilfe bei Diagnose oder Therapie finden können. Diese Informationen sollen zukünftig in Lehrpläne für Aus-, Fort- und Weiterbildung von medizinischem Personal Einzug halten.

Als vor fünf Jahren die Partner im NAMSE erstmals an einem Tisch zusammenkamen, stiegen die Patienten mit einer langen Wunschliste in den Diskussionsprozess ein. Im Konsensverfahren fand dann manche Position nicht den notwendigen Rückhalt. Dennoch sind wichtige erste Schritte zur Verbesserung der Situation für die Betroffenen erreicht worden: Der Plan fasst erstmals konkrete Maßnahmen zu Seltenen Erkrankungen zusammen, die von 28 Bündnispartnern getragen werden – sprich von allen relevanten Akteuren aus dem Gesundheitssystem, die am Versorgungsprozess der Patienten mit Seltenen Erkrankungen beteiligt sind. Nun – in der ersten Phase der Umsetzung – dient der Plan als Richtschnur und schafft Überprüfbarkeit. Dies ist besonders wichtig für die ACHSE, um den Prozess weiterhin mit viel Kraft und Elan voranzutreiben, und zwar immer zum Wohle der Betroffenen.

Doch insgesamt gilt: Die Vernetzung von Informationen, Experten und die gute Zusammenarbeit der Bündnispartner im NAMSE ist für die Betroffenen von essenzieller Bedeutung. Denn nur gemeinsam können wir die Versorgung von Menschen mit Seltenen Erkrankungen verbessern!

ACHSE e. V., www.achse-online.de;
Spendenkonto: Bank für Sozialwirtschaft, BLZ 370 205 00,
IBAN DE89 3702 0500 0008 0505 00

Menschen, die an einer Seltenen Erkrankung leiden, haben mit besonderen Problemen zu kämpfen. Viele davon sind durch die Seltenheit der Krankheit bedingt. Als Netzwerk gibt die ACHSE den "Seltenen" eine Stimme. Im Folgenden werden einige Mitglieder der ACHSE vorgestellt.



Dr. Roswitha Dickerhoff
Medizinische Beirätin IST e. V.

“ Die Seltenheit dieser Erkrankungen, die nur Migranten betreffen, und damit das Unwissen, auf das viele Patienten bei Ärzten stoßen, führen zu Isolation, Angst und Verzweiflung. Eine unserer wichtigsten Aufgaben ist es, Kontakte unter den oft sehr isoliert lebenden Betroffenen zu knüpfen und einen Erfahrungsaustausch zu ermöglichen. Selbstverständlich vermitteln wir den Betroffenen sowie Ärzten, Schulen und Kindergärten Informationen über die Krankheit. Eine der Hürden für unsere Arbeit ist die Scheu vieler Betroffener, die Hilfestellung unserer Organisation anzunehmen, da es in vielen Herkunftsländern als Makel angesehen wird, diese Erkrankung zu haben.”

**Interessengemeinschaft Sichelzellkrankheit
und Thalassämie e. V. (IST e. V.),**
www.ist-ev.org



Angelika Klucken
*Vorsitzende Hoffnungsbaum e. V.,
Mutter eines Sohnes mit NBIA*

“ Unsere Ziele sind die Verbesserung von Diagnostik und Therapie sowie der Aufbau einer adäquaten Versorgungsstruktur für NBIA-Patienten (NBIA = Neurodegeneration mit Eisenablagerung im Gehirn). Dafür fördern wir aktiv kooperative Forschungsvorhaben, u. a. als Partner im FP7-EU-Konsortium TIRCON. Wir vernetzen als Schnittstelle Patientenfamilien, Kliniker, Forscher, Pharmaindustrie und internationale NBIA-Patientengruppen miteinander und vertreten gesundheitspolitische Interessen NBIA-Betroffener, vor allem mit Hilfe unserer Dachverbände für Seltene Erkrankungen.”

**Verein zur Förderung der Erforschung
und Behandlung von NBIA,**
www.hoffnungsbaum.de



Dr. Frank Stehr
Vorstand NCL-Stiftung

“ Die NCL-Stiftung wurde 2002 von Dr. Frank Husemann gegründet, nachdem bei seinem Sohn die tödlich verlaufende Kinderdemenz **Neuronale Ceroid-Lipofuzinose** diagnostiziert wurde. Die Stiftung schließt mit gezielter Förderung Forschungslücken, um eine Therapieentwicklung zu ermöglichen. Außerdem vernetzt sie Forscher untereinander und informiert Ärzte, um die Rate an Fehldiagnosen zu reduzieren. Erfreulicherweise finden eine internationale Vernetzung und ein aktiver Wissensaustausch mit anderen NCL-Einrichtungen bereits statt. Der Ausbau der Zusammenarbeit mit Pharma- und Biotech-Firmen wäre zielführend, um eine Medikamentenentwicklung zu beschleunigen.”

NCL-Stiftung,
www.ncl-stiftung.de





Ute Wallentin
*Vorstandsbeauftragte der DOIG
für Kontakte zu ausländischen
OI-Gesellschaften, selbst betroffen
von Osteogenesis imperfecta*

“ Als Kind fühlte ich mich oft als Außenseiterin und sehr allein mit meinen zerbrechlichen Knochen, der Angst, der Vorsicht und den Schmerzen. Seit ich in der Selbsthilfe für meine Erkrankung und gemeinsam mit anderen Vertretern der "Seltene" aktiv wurde, empfinde ich diese Seltene Erkrankung als etwas Besonderes, Kostbares, überwiegend Positives, was mein Leben durch die vielen wunderbaren Kontakte bereichert und worauf ich nicht mehr verzichten wollte. Mein Ziel ist es nicht, Seltene Erkrankungen zu verhindern oder zu beseitigen, sondern dass alle Betroffenen und ihre Angehörigen besser mit der Erkrankung leben können!"

**Deutsche Gesellschaft für
Osteogenesis imperfecta
(Glasknochen) Betroffene e. V. (DOIG),
www.oi-gesellschaft.de**



Dr. rer. nat. Bernd Quadder
*1. Vorsitzender Deutsche Sarkoi-
dose-Vereinigung gemeinnütziger
e. V., selbst betroffen von Sarkoidose*

“ Die Sarkoidose ist eine entzündliche Allgemeinerkrankung, die alle Organe betreffen kann. Die immunologischen Ursachen sind Gegenstand der Forschung. Die Deutsche Sarkoidose-Vereinigung e. V. ist der Zusammenschluss von Erkrankten und ihren Angehörigen und setzt sich für die Verbesserung der Situation Sarkoidose-Kranker ein. 1987 gegründet, hat sie über 4.000 Mitglieder. Ein Hauptziel ist die Unterstützung und Förderung der Sarkoidose-Forschung. Insofern bringt sie sich ein beim Design von Forschungsstudien und Patienteninformationen, bei der Suche nach Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern sowie bei der Verbreitung neuer Forschungsergebnisse."

**Deutsche Sarkoidose-Vereinigung
gemeinnütziger e. V.,
www.Sarkoidose.de,
www.Kindersarkoidose.de**



4. Biopharmazeutika: Nutzen für Patienten mit seltenen Erkrankungen

4.1 Was sind Orphan Drugs?

Seltene Erkrankungen werden im Englischen auch *Orphan Diseases* genannt. Der Begriff *Orphan* (englisch *Orphan* = Waise) ist darauf zurückzuführen, dass diese Krankheiten aufgrund ihrer Seltenheit früher bei der Therapieforschung weitestgehend vernachlässigt wurden – sie waren also sozusagen verwaist. Man schätzt, dass es 6.000 bis 8.000 seltene Erkrankungen gibt. In der EU wird eine Erkrankung als selten eingestuft, wenn davon nicht mehr als fünf Patienten unter 10.000 Personen betroffen sind. In Deutschland gibt es insgesamt ca. 4 Millionen Menschen, die an einer der vielen seltenen Erkrankungen leiden, was durchschnittlich 500 bis 700 Patienten pro Erkrankung entspricht. Medikamente zur Behandlung seltener Erkrankungen werden

Orphan Drugs genannt. Einige Beispiele für seltene Erkrankungen und entsprechende Orphan Drugs, die in Kapitel 4.6 (s. Seite 37) ausführlicher beschrieben werden, finden sich in Tabelle 2. Hier wird auch die Bandbreite der Prävalenz von seltenen Erkrankungen deutlich, von exemplarisch 0,04 bis zu 4,5 unter 10.000 Menschen, was – bezogen auf Deutschland – ca. 330 bzw. 37.000 Menschen entspräche.

Bei der Entwicklung von Orphan Drugs ist häufig aufgrund der geringen Marktgröße die Deckung der Forschungs- und Entwicklungskosten unter den üblichen Marktbedingungen nicht möglich. Daher haben viele Länder spezielle Gesetzgebungen verabschiedet, um die Entwicklung von Arzneimitteln zur Diagnose, Vorbeugung oder Therapie seltener Erkrankungen zu fördern. Eine solche Gesetzgebung, die

Tabelle 2 | Einige Beispiele für seltene Erkrankungen

Seltene Erkrankung	Prävalenz (EU) ¹	Orphan Drug (Beispiel)	Status
Niemann-Pick Typ B	0,04 : 10.000	Sphingomyelinase	Phase II
Sporadische Einschlusskörpermyositis	0,05 : 10.000	Bimagrumab	Phase II
Harnstoffzyklusdefekte	0,1 : 10.000	Leberzell-Therapeutikum	In Zulassung
Morbus Pompe	0,137 : 10.000	Alglucosidase alfa	Zugelassen
Akute lymphatische Leukämie	1 : 10.000	Blinatumomab	Phase III
Chronische immunthrombozytopenische Purpura	1 : 10.000	Romiplostim	Zugelassen
Hodgkin-Lymphome	1 : 10.000	Brentuximab Vedotin	Zugelassen
Multizentrische Castleman-Krankheit	1 : 10.000	Siltuximab	In Zulassung ²
Multiples Myelom	1,6 : 10.000	Elotuzumab	Phase III
Nierenkrebs	3,5 : 10.000	MGN1601	Phase II
Fokal segmentale Glomerulosklerose	4,5 : 10.000	Fresolimumab	Phase II

1. Epidemiologische Daten in den Orphan Drug-Zuerkennungen und Orphan Drug-Zulassungen der EMA (European Medicines Agency)
 2. Zulassungsempfehlung der EMA im März 2014



Was sind Orphan Drugs?

› Orphan Drugs

Orphan Drugs sind Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen; in Deutschland sind ca. 4 Millionen Menschen betroffen.

› Seltene Erkrankung

Eine Erkrankung gilt in der EU als selten, wenn nicht mehr als fünf Patienten unter 10.000 Menschen in der EU betroffen sind.

› Aktiver Orphan-Status und Behandlungsmöglichkeiten

Bisher wurden 101 Orphan Drugs in der EU zugelassen, davon besitzen 69 noch einen aktiven Orphan-Status; zusammen bieten sie Behandlungsmöglichkeiten für ungefähr 1 % von insgesamt 6.000 bis 8.000 seltenen Erkrankungen.

› Anwendungsgebiete

Die meisten Orphan Drugs helfen Menschen mit seltenen Krebsarten und angeborenen Stoffwechselstörungen.

"EG-Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden" (Nr. 141/2000), trat in der EU Anfang 2000 in Kraft.

Um in der EU den Orphan-Status zu erhalten und entsprechend gefördert zu werden, müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- ◇ Es muss sich um ein Arzneimittel oder Diagnostikum handeln.
- ◇ Die Erkrankung darf eine Häufigkeit von fünf Patienten unter 10.000 Menschen in der EU nicht überschreiten (Prävalenzkriterium) oder der zu erwartende Umsatz deckt die Entwicklungskosten nicht (Wirtschaftlichkeitskriterium; kam bisher kaum zur Anwendung).
- ◇ Die Erkrankung muss lebensbedrohlich sein oder zu chronischer Invalidität führen.
- ◇ Es darf noch keine oder keine zufriedenstellende Therapie geben oder das Medikament muss einen signifikanten/erheblichen Nutzen im Vergleich zu bisher vorhandenen Behandlungen aufweisen (englische Version der EU-Verordnung: "significant"; deutsche Version: "erheblich"). Dieser Zusatznutzen wird unmittelbar vor der Zulassung von der Europäischen Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency) erneut überprüft. Bestünde er zu dieser Zeit nicht (mehr), z. B. weil inzwischen andere gut wirksame Medikamente für diese Erkrankung verfü-

bar sind, würde dem Arzneimittel, wenn es dem schon zugelassenen Orphan Drug ähnlich ist, der Orphan-Status entzogen und die Zulassung verweigert werden.

Der Antrag auf Zuerkennung des Orphan-Status kann zu jedem Zeitpunkt der Entwicklung eines Arzneimittels, spätestens jedoch vor Beantragung der Zulassung gestellt werden. Hierbei muss der Antragsteller mit entsprechenden Unterlagen belegen, dass das Mittel die Kriterien für die Zuerkennung des Orphan-Status erfüllt. Das COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) bei der EMA entscheidet über den Antrag. Nach dessen positivem Votum wird der Orphan-Status durch die Europäische Kommission zuerkannt.

Bis Ende 2013 erhielten rund 1.100 Entwicklungsprojekte den Orphan-Status. Es ist jedoch davon auszugehen, dass es – wie bei anderen Medikamenten auch – hiervon nur ca. 10 % letztlich bis zur Zulassung schaffen werden. Die Bewertung der Zulassungsunterlagen erfolgt im zentralisierten Verfahren durch das bei der EMA angesiedelte CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use). Dieses Komitee erteilt bei einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung und der Überprüfung des Zusatznutzens eine Zulassungsempfehlung, die anschließend durch die Europäische Kommission in eine verbindliche Zulassung für alle 28 EU-Mitgliedstaaten sowie für Island, Liechtenstein und Norwegen überführt wird.



Voraussetzungen für den Orphan-Status in der EU

› Seltene Erkrankung:

Prävalenz $\leq 5/10.000$

› Schwere Erkrankung:

Lebensbedrohlich oder zu chronischer Invalidität führend

› Zusatznutzen:

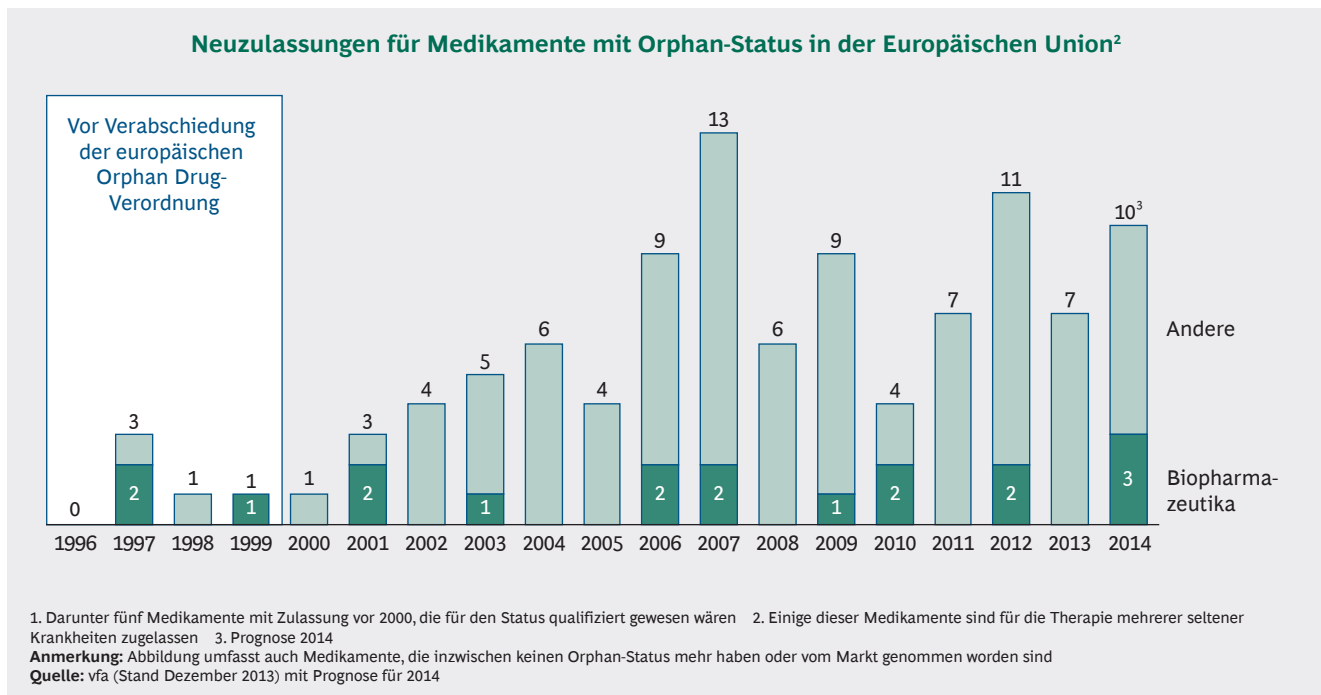
Nutzen, wenn bislang zufriedenstellende Behandlungsoption fehlt, oder signifikanter/erheblicher Zusatznutzen gegenüber bestehender Behandlungsoption

Bisher wurden in der EU 101 Orphan Drugs zugelassen. Eine Übersicht über die in der Europäischen Union zugelassenen Orphan Drugs, inklusive derjenigen mit früherem Orphan-Status, findet sich auf www.vfa.de/orphans.

Die Anzahl der Orphan Drug-Neuzulassungen blieb in den letzten Jahren relativ konstant (Abbildung 9). Im Durchschnitt sind ein Fünftel der jährlich in Deutschland/in der EU neu zugelassenen Medikamente Orphan Drugs. Trotz dieses vergleichsweise hohen Anteils gibt es jedoch bisher erst für etwa 1 % der seltenen Erkrankungen zugelassene Orphan Drugs.

Von den zugelassenen Orphan Drugs haben 69 noch einen aktiven Orphan-Status. Dazu kommen 32 weitere Orphan Drugs, bei denen entweder der Orphan-Status zurückgegeben wurde oder dieser – wie gesetzlich geregelt – zehn Jahre nach der Zulassung abgelaufen ist; diese ehemaligen Orphan Drugs stehen aber fast alle weiterhin den Erkrankten zur Verfügung. Der Orphan-Status wird mitunter von einer Pharmafirma zurückgegeben, wenn sich später herausstellt, dass das Medikament nicht nur bei Patienten mit einer seltenen Erkrankung wirksam ist, sondern auch eine breitere Zulassung erhalten kann. Dies kann unter anderem bei Krebsmedikamenten vorkommen. Ein Beispiel hierfür

Abbildung 9 | Bisher wurden 101 Orphan Drugs in der EU zugelassen¹ – davon besitzen noch 69 einen aktiven Orphan-Status



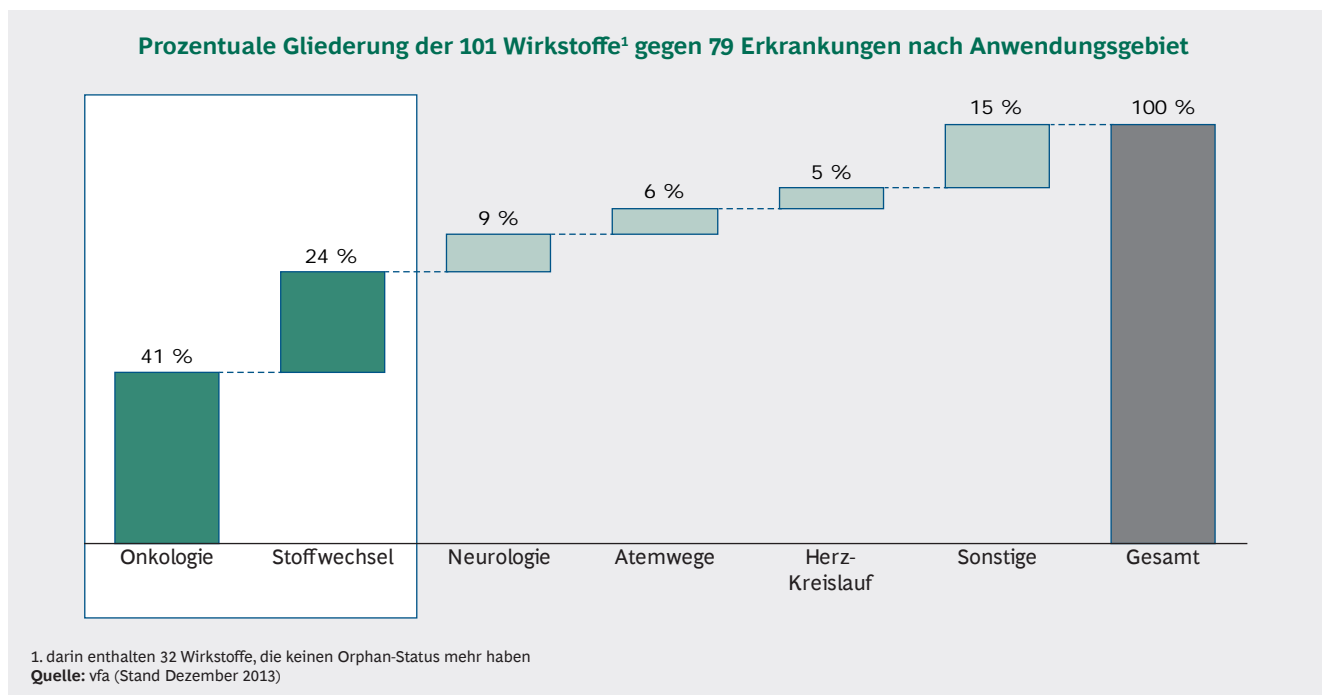
ist Pazopanib, das nicht nur beim seltenen Nierenzellkarzinom eingesetzt wird, sondern ebenso für die Behandlung der häufigeren Weichteilsarkome zugelassen ist. Ein Beispiel für das Erlöschen des Orphan-Status ist das Biopharmazeutikum Laronidase, dessen zehnjähriger Orphan-Status im Juni 2013 abgelaufen ist. Laronidase wird zur Behandlung von Menschen eingesetzt, die unter der Stoffwechselkrankheit Mucopolysaccharidose I leiden.

Betrachtet man die insgesamt 101 Wirkstoffe (69 mit aktivem Orphan-Status, 32 mit ehemaligem Orphan-Status), so stellen Medikamente zur Behandlung von Krebs mit 41 % die größte Gruppe dar, gefolgt von Medikamenten zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen (24 %) (Abbildung 10). Es ist dabei relativ selten, dass ein Orphan Drug in zwei seltenen Anwendungsgebieten zugelassen ist. Dies trifft lediglich für einige wenige Krebsmedikamente zu wie etwa Brentuximab Vedotin (s. Seite 46), das sowohl für Hodgkin-Lymphome als auch für das anaplastische großzellige Lymphom zugelassen ist. Ein weiteres Beispiel ist Imatinib, das im Laufe der Zeit nach Durchführung entsprechender klinischer Studien gegen sechs verschiedene seltene Blutkrebsarten zugelassen wurde, inzwischen aber für all diese Anwendungsgebiete den Orphan-Status nach zehn Jahren verloren hat oder der Hersteller darauf verzichtet hat.

4.2 Was sind die besonderen Herausforderungen bei der klinischen Entwicklung von Orphan Drugs?

Generell gelten für Orphan Drugs dieselben Regeln und Voraussetzungen für eine erfolgreiche Zulassung wie für andere Medikamente auch, d. h., sie müssen wirksam und sicher sein und eine entsprechende technische Qualität aufweisen. Dennoch unterscheidet sich die klinische Entwicklung von Orphan Drugs von der anderer Arzneimittel: Dies fängt mit dem Studiendesign an. Im Vergleich zu häufigen Erkrankungen kann man hier nicht auf Protokolle bereits durchgeführter Studien zurückgreifen, sondern muss die Studie meist de novo entwerfen. Zudem ist es oft mit einem besonders hohen Aufwand verbunden, geeignete klinische Endpunkte bzw. Indikatoren zur Messung des Therapieerfolgs zu ermitteln. Diese müssen vom Hersteller teilweise selbst – in Kooperation mit der EMA und möglichst unter Beteiligung der Patienten – etabliert werden. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen können die Studien zudem nur mit relativ wenigen Patienten durchgeführt werden, so dass der Nachweis der statistisch signifikanten Wirksamkeit eine besondere Herausforderung darstellt. Hier sind spezielle Studiendesigns erforderlich, die diese Besonderheiten adressieren.

Abbildung 10 | Zwei Drittel aller Orphan Drugs sind zur Behandlung seltener Formen von Krebs und Stoffwechselerkrankungen zugelassen



Fälschlicherweise wird häufig angenommen, dass durch die geringere Zahl von Studienteilnehmern die Entwicklungskosten für Orphan Drugs sinken.

Bei vielen seltenen Erkrankungen müssen aber oft zunächst Diagnosemöglichkeiten entwickelt und vorbereitende Untersuchungen zum natürlichen Krankheitsverlauf sowie zu geeigneten Endpunkten durchgeführt werden. Dies geht in der Regel mit einem deutlichen Mehraufwand einher. Weiterhin müssen Patienten über wenige Studienzentren global für eine Studie gefunden werden, was mit weiten Entfernungen und hohem Aufwand verbunden ist.

Die Kosten pro Patient in einer klinischen Studie für eine seltene Erkrankung sind somit oft deutlich höher als für eine häufigere Erkrankung. Ebenso ist es ein Trugschluss, dass die Entwicklung aufgrund der geringen Patientenzahlen generell schneller durchgeführt werden kann. Tatsächlich kann die Rekrutierung der wenigen geeigneten Patienten bei noch wenig erforschten Krankheiten besonders schwierig und extrem zeitaufwendig sein.

Bei Orphan Drugs liegt aufgrund der limitierten Patientenzahl oft nur eine statt der üblicherweise zwei Zulassungsstudien der Phase III vor. In einzelnen Fällen erfolgt die Zulassung auch bereits auf Basis einer Phase-II-Studie. In all diesen Fällen wird die Zulassung aber in Kombination

mit Auflagen für den Zulassungsinhaber erteilt, weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten nach der Zulassung zu erheben und der EMA nachzureichen. Bei den meisten Neuzulassungen von Orphan Drugs müssen die Firmen zudem Register einrichten lassen, über welche die Behandlungsergebnisse der Patienten dokumentiert und ausgewertet werden.

4.3 Wie werden Orphan Drugs in der EU gefördert?

Um die Entwicklung von Orphan Drugs zu fördern, bietet die EU den Unternehmen einige Anreize:

- ◇ Für das beantragte Anwendungsgebiet erhält der Hersteller nach der Zulassung eine zehnjährige Marktexklusivität, d. h., in dieser Zeit darf kein ähnliches Medikament in diesem Anwendungsgebiet zugelassen werden, es sei denn, dass es einen erheblichen Zusatznutzen (wie bessere Wirksamkeit oder Verträglichkeit) bietet oder einen Versorgungsengpass überwinden hilft (diese Regelung kam bisher kaum zur Anwendung). Damit soll verhindert werden, dass die ohnehin schon geringen Absatzmöglichkeiten für ein Unternehmen durch Wettbewerber mit ähnlichen Medikamenten noch kleiner werden.



Herausforderungen bei der klinischen Entwicklung von Orphan Drugs

➤ Anspruchsvolles, individuell zu entwickelndes Studiendesign

- Keine "Blaupausen"
- Problem des statistisch signifikanten Wirksamkeitsnachweises bei kleinen Teilnehmerzahlen
- Aufwendiger Prozess, um die geeigneten klinischen Indikatoren bzw. Endpunkte für den Therapieerfolg zu ermitteln

➤ Schwierige und langwierige Rekrutierung für klinische Studien

- Sehr kleine Zahl an Patienten, deren Krankheitszustand oft heterogen und nicht ausreichend charakterisiert ist
- Überproportional hoher Koordinationsbedarf und Kostenaufwand für global angelegte Studien mit wenigen Studienzentren

- ◇ Unternehmen erhalten eine partielle oder vollständige Befreiung von den EMA-Gebühren (wie z. B. für wissenschaftliche Beratung bzgl. klinischer Entwicklung, Inspektion der Herstellungsstätte vor der Zulassung, Zulassungsgebühren), wobei kleine und mittelständische Unternehmen (KMU) im Gegensatz zu Nicht-KMU von den meisten Gebühren vollständig befreit sind.

Einem KMU werden damit knapp € 400.000 erlassen (plus die Gebühren im ersten Jahr nach der Zulassung, die von Fall zu Fall stark variieren können); der Gebührenerlass für

eine größere Firma beläuft sich im Durchschnitt auf € 120.000. Diese Anreize müssen jedoch in Relation zu den hohen Forschungs- und Entwicklungskosten sowie den hohen Entwicklungsrisiken von Arzneimitteln gesetzt werden. Pro Medikament mit neuem Wirkstoff, das es bis zur Zulassung schafft, muss ein Unternehmen Kosten von US-\$ 1,0 bis 1,6 Mrd. veranschlagen; hierbei sind die fehlgeschlagenen Projekte (die ja auch bezahlt werden müssen) ebenso eingerechnet wie die Kapitalisierungskosten (d. h. die entgangenen Erträge durch jahrelanges Binden von Kapital).¹



Förderung von Orphan Drugs in der EU

➤ Zehnjährige Marktexklusivität

Ähnliche Medikamente werden in diesem Zeitraum für diese Erkrankung nur dann zugelassen, wenn sie besser wirksam oder verträglich sind oder in Ausnahmefällen einen Versorgungengpass überwinden helfen.

➤ Vollständige (KMU¹) oder teilweise (Nicht-KMU) Befreiung von EMA²-Gebühren

Diese Anreize sind jedoch in Relation zu den hohen Forschungs- und Entwicklungskosten sowie den hohen Entwicklungsrisiken von Arzneimitteln gering.

- **Beratung bei der Entwicklung:**
Keine Gebühren für KMU; 75%ige Ermäßigung bei nicht-pädiatrischen, keine Gebühren bei pädiatrischen Ansätzen für Nicht-KMU
- **Inspektion vor der Zulassung:**
Keine Gebühren für KMU und Nicht-KMU
- **EMA-Gebühren für die Zulassung:**
Keine Gebühren für KMU, 10%ige Ermäßigung für Nicht-KMU
- **Gebühren für Aktivitäten im ersten Jahr nach der Zulassung:**
Keine Gebühren für KMU, keine Ermäßigung für Nicht-KMU

1. Kleine und mittelständische Unternehmen 2. European Medicines Agency

1. Bericht der Unternehmensberatung CRA International: *The Current State of Innovation in the Pharmaceutical Industry*, London 2008

Menschen mit Seltenen Erkrankungen brauchen unsere Unterstützung: Der Nationale Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen



Annette Widmann-Mauz
Parlamentarische Staatssekretärin
im Bundesministerium
für Gesundheit

Bild: © Bundesregierung/
Steffen Kugler

Menschen mit Seltenen Erkrankungen benötigen unsere Unterstützung. Denn wenn lediglich wenige Menschen an einer Erkrankung leiden, ist oft das Wissen über Ursachen, Symptome und Behandlungsmöglichkeiten nur gering. Das führt dazu, dass die Betroffenen eine Odyssee hinter sich haben, bis sie endlich eine Diagnose und die passende Therapie erhalten. Allein in Deutschland leben Schätzungen zufolge etwa 4 Millionen Menschen mit einer Seltenen Erkrankung, in der gesamten EU geht man von 30 Millionen Menschen aus.

Um die Lebenssituation dieser Menschen zu verbessern, wurde im August 2013 der Nationale Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen veröffentlicht. Er ist das gemeinsame Ergebnis eines dreijährigen Prozesses von 28 Bündnispartnern des Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE), welches gemeinsam mit dem Bundesministerium für Bildung und Forschung und der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) gegründet wurde.

Alle Bündnispartner – darunter z. B. vfa bio – haben den 52 Maßnahmenvorschlägen und Empfehlungen zugestimmt. Unser gemeinsames Ziel ist es, eine bessere Diagnostik und Behandlung zu ermöglichen sowie ein breites Informationsangebot bereitzustellen.

Mit der Kabinetttbefassung am 28. August 2013 hat die Bundesregierung die Bedeutung des Nationalen Aktionsplans zum Ausdruck gebracht. Sie sieht ihn hinsichtlich der an sie adressierten Handlungsempfehlungen als verbindlich an und setzt damit die Empfehlung des Rates der Europäischen Union für europäisches Handeln im Bereich der Seltenen Krankheiten aus dem Jahr 2009 um.

Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat zur Umsetzung der in seinen Bereich fallenden Maßnahmenvorschläge einen Förderschwerpunkt "Seltene Erkran-

kungen" mit einem Volumen von insgesamt € 5 Mio. und einer Laufzeit bis Ende 2015 eingerichtet.

Ein wichtiges Ziel des Aktionsplans ist die Steigerung des Bewusstseins für Seltene Erkrankungen in der Bevölkerung und der Fachöffentlichkeit sowie die Verbesserung der Information für Betroffene, Angehörige und medizinisches Fachpersonal. Durch die Etablierung eines Zentralen Informationsportals Seltene Erkrankungen (**ZIPSE**, www.portal-se.de/) sollen Wissen und ein schneller Zugang zu den richtigen Informationen qualitätsgesichert verfügbar werden. Ergänzt wird das Portal durch einen Versorgungsatlas Seltene Erkrankungen (**se-atlas**, <https://www.se-atlas.de/>). Dieser interaktive Atlas soll Fachleute wie auch die breite Öffentlichkeit gleichermaßen ansprechen und darüber informieren, wo Behandlungsmöglichkeiten und Ansprechpartner für eine bestimmte Seltene Erkrankung zu finden sind.

Um qualitätsgesicherte Informationen zur Verfügung zu stellen, ist eine "gemeinsame Sprache" notwendig. Die eindeutige Kodierung aller bis zu 8.000 verschiedenen Seltenen Erkrankungen stellt eine große Herausforderung dar. Daher wird eine standardisierte und vereinfachte Kodierung Seltener Erkrankungen ohne Mehraufwand für den behandelnden Arzt erarbeitet (www.dimdi.de).

Nachhaltige Verbesserungen in Prävention, Diagnostik und Therapie Seltener Erkrankungen können nur dann erreicht werden, wenn es gelingt, Initiativen zu bündeln, die sich konsequent am Versorgungsbedarf der Patientinnen und Patienten ausrichten.

Die Entwicklung neuer Arzneimittel und die gezielte Suche nach passenden Therapien werden von der pharmazeutischen Industrie und akademischen Einrichtungen betrieben und durch spezielle Zulassungs- und Fördermaßnahmen EU-weit unterstützt. Durch die Einrichtung einer Kooperationsplattform zwischen Akademia und Industrie soll deren präklinische Forschung im Austausch verstetigt und verbessert werden. vfa/vfa bio und deren Mitgliedsunternehmen sind an der Umsetzung dieses Maßnahmenvorschlags beteiligt.

Auch in Zukunft wird es ein zentrales Anliegen des Bundesministeriums für Gesundheit sein, Menschen mit Seltenen Erkrankungen zu unterstützen. Erfolgreich können wir jedoch nur sein, wenn alle Bündnispartner gemeinsam mit uns dieses Ziel verfolgen und damit allen Betroffenen, die auf eine Diagnose oder Therapie warten, neue Hoffnung schenken.

4.4 Wie ist die Situation für Orphan Drugs und seltene Erkrankungen in Deutschland?

Ökonomische Relevanz und Kostenerstattung

Orphan Drugs mit aktivem Orphan-Status machten 2013 weniger als 3 % der GKV-Arzneimittelausgaben für die ambulante Versorgung in Deutschland aus. Somit spielen sie ökonomisch gesehen nach wie vor eine eher untergeordnete Rolle (Abbildung 11).

Der Hersteller eines Orphan Drug muss – wie bei anderen Medikamenten auch – dem für Erstattungsfragen zuständigen Gremium, dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), mit der Markteinführung ein Dossier einreichen, das Angaben zum Arzneimittel und zum Ausmaß des Zusatznutzens enthält. Nach der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens durch den G-BA muss der Hersteller dann mit dem Spitzenverband der Krankenkassen über den Erstattungsbetrag für sein Medikament verhandeln, der ab dem 13. Monat nach Markteinführung gilt. Diese Verhandlungen finden wie bei allen anderen Arzneimitteln auf Basis des vom Hersteller eingereichten Dossiers und der Bewertung durch den G-BA statt.

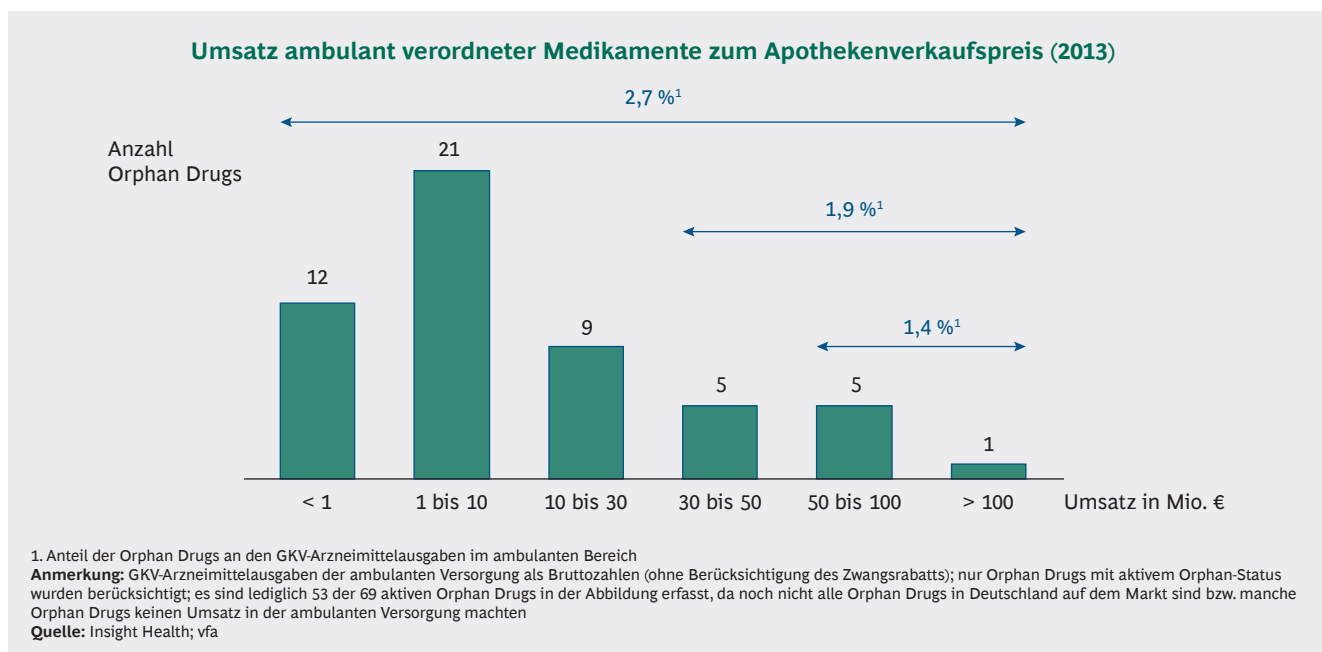
Jedoch unterscheidet sich dieses Verfahren für Orphan Drugs aufgrund des bereits durch das COMP bzw. die EMA geprüften und bestätigten Zusatznutzens in zwei Punkten von dem bei anderen Arzneimitteln:

1. Im Dossier kann sich der Hersteller zum Nachweis des Zusatznutzens an sich auf die Bewertung im Zulassungsverfahren bei der EMA berufen, da das Aufrechterhalten des Orphan-Status bei der europäischen Zulassung an den Nachweis dieses Zusatznutzens gebunden ist.

Der G-BA ist rechtlich an die Zulassungsentscheidungen der Europäischen Kommission gebunden, an denen auch Deutschland mitwirkt, und darf über vergleichbare Sachverhalte (hier die Bewertung des Zusatznutzens) nicht anders urteilen, als es die Europäische Kommission bereits getan hat. Hätte ein Hersteller für sein Orphan Drug zum Zeitpunkt der Zulassung keinen Zusatznutzen nachweisen können, so würde diesem der Orphan-Status unmittelbar vor der Zulassung entzogen werden. Daher gilt für die G-BA-Bewertung der Zusatznutzen grundsätzlich als belegt, das Ausmaß des Zusatznutzens muss jedoch nachgewiesen werden.

2. Die Quantifizierung des Zusatznutzens nimmt der G-BA zurzeit selbst vor, lediglich mit der Bewertung der Therapiekosten und der Patientenzahlen beauftragt der G-BA das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (häufig nur symptomatische, manchmal auch gar keine Behandlung) für den Nachweis über das Ausmaß des Zusatznutzens orientiert sich der G-BA an den Zulassungsstudien und akzeptiert den jeweiligen Studienkomparator.

Abbildung 11 | Orphan Drugs haben nur geringen Anteil an den GKV-Arzneimittelausgaben



Orphan Drugs in Deutschland

› Anteil an den Gesundheitsausgaben

Orphan Drugs hatten 2013 nur einen geringen Anteil an den Gesundheitsausgaben (weniger als 3 % der GKV¹-Arzneimittelausgaben für die ambulante Versorgung).

› AMNOG²-Verfahren

Orphan Drugs durchlaufen wie alle anderen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen das AMNOG-Verfahren; dazu gehören eine Quantifizierung des Zusatznutzens durch den G-BA³ und auch die Erstattungsbetragsverhandlungen. Im Vergleich zu anderen Arzneimitteln ist jedoch der Zusatznutzen für Orphan Drugs aufgrund der Bestätigung des Orphan-Status bei der Zulassung durch die EMA⁴ bereits erwiesen.

› Nationale Aktivitäten

Die nationalen Aktivitäten werden im Nationalen Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) mit dem Ziel gebündelt, die Situation für Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland nachhaltig zu verbessern.

1. Gesetzliche Krankenversicherung 2. Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz 3. Gemeinsamer Bundesausschuss 4. European Medicines Agency

Erzielt ein Orphan Drug allerdings einen Jahresumsatz von € 50 Mio. oder mehr, wird es wie die anderen Arzneimittel behandelt: Der Hersteller muss ein Dossier mit dem Nachweis des Zusatznutzens einreichen (d. h., Verweis auf die Zulassung ist nicht länger ausreichend), das von IQWiG und G-BA im Rahmen einer erneuten frühen Nutzenbewertung geprüft wird. Es kann demzufolge passieren, dass ein Orphan Drug das AMNOG-Verfahren zweimal durchläuft: zunächst in der "Orphan-Variante" und später – nach Überschreitung der Umsatzschwelle von € 50 Mio. – in der gewöhnlichen Form. Dieses Vorgehen scheint einem politischen Kompromiss geschuldet, da der Zusatznutzen eines Medikaments ein medizinischer Wert ist, der sich nicht mit dem erzielten Jahresumsatz ändert.

Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen

2010 hat das Bundesgesundheitsministerium gemeinsam mit dem Bundesforschungsministerium und der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) ins Leben gerufen. Dem Aktionsbündnis gehören 28 Bündnispartner an, die Spitzen- und Dachverbände der zentralen Akteure im Gesundheitswesen sind. Ziel ist es, bestehende Defizite auf dem Gebiet der seltenen Erkrankungen zu analysieren und die Situation zu verbessern.

Das Ergebnis der intensiven Arbeits- und Abstimmungsprozesse im Rahmen von NAMSE wurde der Öffentlichkeit im August 2013 in Form eines Nationalen Aktionsplans¹ präsentiert. Nun gilt es, die 52 Maßnahmen dieses Plans umzusetzen. Dazu zählen beispielsweise die Verbesserung des Informationsangebots, der Forschungssituation sowie der Prävention, Diagnostik, Therapie und Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen. Hier ist insbesondere die Bildung national anerkannter medizinischer Fachzentren in drei arbeitsteilig gegliederten und miteinander vernetzten Ebenen (Typ-A-, Typ-B- und Typ-C-Zentren; weitere Details s. im Nationalen Aktionsplan) zu nennen. Hierdurch sollen die Patienten schneller und zielgerichteter die medizinischen Leistungen erhalten, die für ihr Krankheitsbild die bestmögliche Versorgung bieten. Die weitere Behandlung soll dann in die wohnortnahe allgemein- und fachärztliche qualitätsgesicherte Versorgung eingebettet sein. Dabei sollten Patienten mit seltenen Erkrankungen die bereits zugelassenen Orphan Drugs schnell und unbürokratisch erhalten. Da derzeit der weiterbehandelnde Arzt nach der Erstverordnung im Zentrum bei der Nachverordnung mit Budgetschwierigkeiten konfrontiert sein kann, wäre die bundesweite Anerkennung der Verordnung von Orphan Drugs als Praxisbesonderheit und damit die Einstufung einer solchen Verordnung als außerbudgetäre Behandlung hilfreich. Zudem sollten Schnittstellen (stationär, ambulant,

1. Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (2013); http://www.namse.de/images/stories/Dokumente/nationaler_aktionsplan.pdf

Reha) unbürokratisch überwunden werden können, um mitunter folgenschwere Therapieunterbrechungen für Patienten zu vermeiden. Das NAMSE wird unter Beteiligung der bisherigen Akteure fortbestehen, um die Umsetzung des Nationalen Aktionsplans aktiv zu begleiten.

4.5 Orphan Drugs – die Fakten

Es gibt keine Unterschiede bei der Entwicklung und Zulassung von Orphan Drugs

Immer wieder wird behauptet, dass Orphan Drugs schneller und kostengünstiger entwickelt sowie leichter oder schneller zugelassen werden können.

Wie bereits dargestellt, gibt es keine Abstriche bei den Anforderungen für die klinische Erprobung und Zulassung von Orphan Drugs im Vergleich zu anderen Medikamenten, denn diese Anforderungen sind unabhängig von der Häufigkeit einer Krankheit: Stets müssen Wirksamkeit, Sicherheit sowie technische Qualität des Medikaments belegt werden. Und zusätzlich zum normalen Zulassungsverfahren muss bei Orphan Drugs noch ihr Zusatznutzen gegenüber Vergleichstherapien gezeigt werden, um überhaupt den Status eines Orphan Drug aufrechtzuerhalten.

Auch führt ein Orphan-Status nicht zu einer beschleunigten Zulassung; diese wird unabhängig von der Häufigkeit einer Erkrankung nur für solche Arzneimittel gewährt, die eine besonders große Therapielücke schließen. Und obwohl die Patientenzahl in klinischen Studien mit Orphan Drugs generell kleiner als bei Nicht-Orphan Drugs ist, sind diese Studien nicht unbedingt in kürzeren Zeiträumen durchführbar oder kostengünstiger.

Zum einen handelt es sich in der Regel um ein anspruchsvolles, individuell zu entwickelndes Studiendesign, für das "Blaupausen" meist nicht verfügbar sind. Ein statistisch signifikanter Wirksamkeitsnachweis bei kleinen Teilnehmerzahlen sowie der vorangehende aufwendige Prozess, um geeignete klinische Indikatoren bzw. Endpunkte für den Therapieerfolg zu ermitteln, bringen zusätzliche Herausforderungen mit sich.

Zum anderen ist die Rekrutierung für klinische Studien häufig schwierig und langwierig, da die Zahl an Patienten sehr klein und deren Krankheitszustand oft heterogen sowie nicht ausreichend charakterisiert ist. Außerdem führen global angelegte Studien mit wenigen Studienzentren zu einem überproportional hohen Koordinationsbedarf und Kostenaufwand.

Orphan Drugs spielen nach wie vor eine eher untergeordnete ökonomische Rolle

Der Orphan-Status kann nicht genutzt werden, um das AMNOG zu umgehen: Orphan Drugs müssen sich wie alle anderen neuen Wirkstoffe den Anforderungen des AMNOG sowie den Erstattungsbetragsverhandlungen mit dem Spitzenverband der Krankenkassen unterziehen.

Ferner wird auch gelegentlich behauptet, dass Orphan Drugs aufgrund ihres relativ hohen Preises Kostentreiber im Gesundheitswesen seien. Jedoch standen 2013 die Orphan Drugs mit aktivem Orphan-Status, wie bereits ausgeführt, lediglich für weniger als 3 % der GKV-Medikamentenausgaben für die ambulante Versorgung (Abbildung 11).

Damit erzielten 2013 rund zwei Drittel aller Orphan Drugs weniger als € 10 Mio. Jahresumsatz – bei den Nicht-Orphan Drugs galt dies für 45 %. Und nur weniger als 1 % aller Orphan Drugs erreichten einen Jahresumsatz von mehr als € 100 Mio. gegenüber 8 % aller Nicht-Orphan Drugs. Somit ist die ökonomische Auswirkung von Orphan Drugs derzeit eher gering. Nach Ablauf der zehnjährigen Marktexklusivität bzw. des Patentschutzes greift bei Orphan Drugs die gleiche Marktdynamik wie bei anderen Medikamenten: Generika (oder im Falle von Biopharmazeutika Biosimilars) können dann zugelassen werden. So liegen für das Orphan Drug Imatinib, das inzwischen keinen Orphan-Status mehr hat, bereits die ersten Zulassungen für Generika vor. Es ist zu erwarten, dass diese umgehend in den Markt eingeführt werden, sobald der Patentschutz für das Originalpräparat ausgelaufen ist.

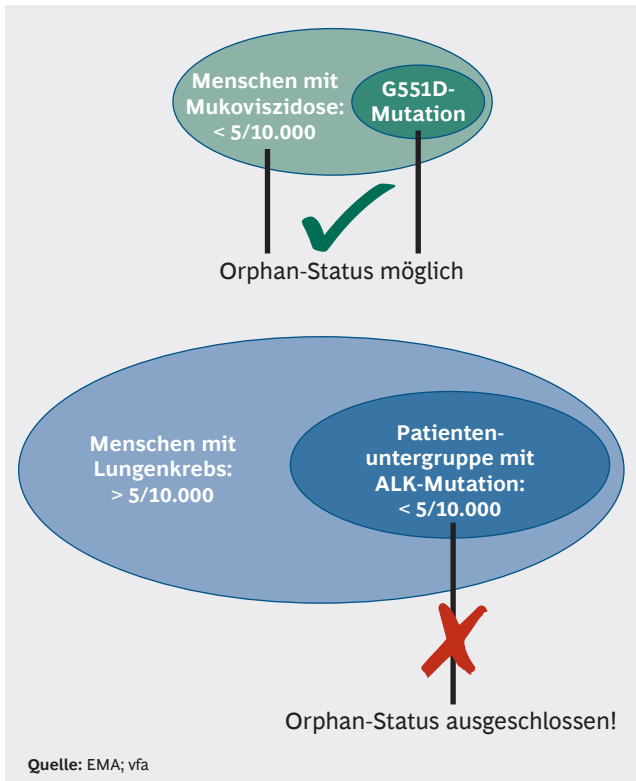
Es gibt keine "Orphanisierung" ("Slicing") und keine "künstlichen" seltenen Erkrankungen

Hinter den Stichworten "Orphanisierung"/"Slicing" verbirgt sich der Mythos, dass Hersteller aus häufigen Erkrankungen "seltene" machen würden, indem sie Untergruppen aus größeren Anwendungsgebieten "herausschneiden" ("Slicing") und somit indirekt neue Orphan-Erkrankungen erfinden würden (Abbildung 12).

Die EMA/Europäische Kommission gewährt einem Medikament, das für eine Untergruppe von Patienten mit einer häufigeren Erkrankung vorgesehen ist, keinen Orphan-Status, sondern schließt ein "Slicing", also eine Aufteilung einer Krankheit in kleinere "orphanfähige" Teilgruppen, kategorisch aus (Abbildung 12 unten).

Das "Slicing" wird in einer entsprechenden Regelung (EMA/COMP/15893/2009) explizit verboten. Wörtlich heißt es dort:

Abbildung 12 | In der EU erhalten Medikamente für Teilgruppen einer Krankheit keinen Orphan-Status, wenn die Krankheit für sich genommen keinen Orphan-Status beanspruchen kann



"This is imperative to prevent the slicing of common conditions into invalid subsets. It is important that sponsors [...] are aware that this is an important issue that will be reviewed by the Committee." Die EMA wendet diese Bestimmung konsequent an.

Man kann also nur dann einen Orphan-Status für eine Untergruppe innerhalb eines Anwendungsgebiets erhalten, wenn bereits das "größere" Anwendungsgebiet an sich die Bedingungen für den Orphan-Status erfüllt (wie z. B. bei Ivacaftor für die Subgruppe von Mukoviszidose-Patienten mit G551D-Mutation; Abbildung 12 oben).

Doch selbst wenn ein "Slicing" möglich wäre, würde eine künstliche Aufteilung größerer Anwendungsgebiete durch Hersteller ökonomisch nur wenig Sinn machen, da für jedes Anwendungsgebiet separate klinische Studien durchgeführt werden müssten und man somit für kleinere Märkte mehr Studien durchführen müsste.

Dass die EMA in der Praxis explizit auf mögliches "Slicing" achtet, zeigen einige Orphan-Status-Ablehnungen. So ist es

in der EU nicht möglich, für Subgruppen von Patienten mit Lungenkrebs, deren Tumor bestimmte genetische Merkmale (ALK-Mutation) aufweist, den Orphan-Status zu erhalten, da Lungenkrebs eine der häufigsten Tumorarten darstellt und nicht zu den seltenen Erkrankungen zählt (unterer Teil der Abbildung 12).

Die Ausweitung eines Orphan Drug auf eine häufige Erkrankung unter Beibehaltung des Orphan-Status ist nicht möglich ("Trojaner")

Hinter dem sogenannten Trojaner-Effekt verbirgt sich die Mutmaßung, dass ein Hersteller eine Zulassung für eine seltene Erkrankung nutzt, um anschließend das Anwendungsgebiet unter Beibehaltung des Orphan-Status auf eine häufige Krankheit zu erweitern.

Dies ist jedoch rechtlich nicht zulässig. Ein Hersteller muss für ein Orphan Drug, sobald dieses auch für ein "großes" Anwendungsgebiet zugelassen werden soll, den Orphan-Status zurückgeben bzw. würde diesen automatisch verlieren. In keinem Fall also können Orphan-Vorteile auf ein Nicht-Orphan-Anwendungsgebiet übertragen werden. Der Wirkstoff eines Orphan Drug, das für eine häufige Krankheit zugelassen werden soll, muss nämlich in einem separaten Programm zu einem Medikament mit eigenem Markennamen und getrennter Vermarktung – natürlich ohne Orphan-Status – entwickelt werden.

Manchmal ist es umgekehrt: Ein Wirkstoff wird zunächst für eine häufigere und anschließend für eine seltene Erkrankung entwickelt und zugelassen – z. B. Sildenafil, das zuerst gegen erektile Dysfunktion zugelassen wurde und später als Orphan-Medikament unter einem gänzlich anderen Markennamen für die seltene Erkrankung pulmonale Hypertonie, eine Form von Lungenhochdruck, eine Zulassung erhielt.

Es ist allerdings – insbesondere bei Krebsmedikamenten – durchaus möglich, dass ein Orphan Drug eine Zulassung in mehreren seltenen Anwendungsgebieten erhält. Hier muss dann für jedes Anwendungsgebiet der Orphan-Status separat beantragt und begründet werden; einen Automatismus gibt es dafür nicht.

Für jede Zulassung in einem weiteren Anwendungsgebiet müssen dabei eigene klinische Studien durchgeführt werden. Dies liegt im Interesse der Patienten mit seltenen Erkrankungen, für die einzig und allein wichtig ist, dass möglichst bald ein Orphan Drug für ihre jeweilige Erkrankung zur Verfügung steht. Ob dieses Medikament auch Zulassungen für andere seltene Anwendungsgebiete hat, darauf kommt es für die betroffenen Patienten nicht an.



Orphan Drugs: Mythen und Fakten

Mythos	Fakt
Der Zusatznutzen von Orphan Drugs ist unbewiesen, denn der G-BA ¹ darf ihn gar nicht ermitteln.	Ein bei der EMA ² nachgewiesener Zusatznutzen ist Voraussetzung für den Orphan-Status; zusätzlich bestimmt der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens.
Orphan Drugs können schneller und kostengünstiger entwickelt werden, da die klinischen Studien viel weniger Patienten umfassen.	Das eigens maßgeschneiderte Studiendesign und die schwierige und langwierige Rekrutierung von Studienteilnehmern machen die theoretischen Kosten- und Zeitvorteile rein hypothetisch.
Orphan Drugs werden schneller und mit geringerer Stringenz zugelassen.	Das Zulassungsverfahren ist nicht nennenswert schneller. Orphan Drugs unterliegen bei der Zulassung denselben Kriterien wie alle anderen Medikamente.
Hersteller erfinden seltene Erkrankungen, indem sie größere Anwendungsgebiete in Untergruppen aufteilen ("Orphanisierung"/ "Slicing").	Die EU-Regelungen verbieten ausdrücklich Untergruppen bzgl. Orphan Drug-Status; dies wird auch konsequent umgesetzt.
Hersteller entwickeln Orphan Drugs, um diese dann – unter Beibehaltung der Orphan-Vorteile – für häufigere Erkrankungen zur Zulassung zu bringen ("Trojaner").	Ein Orphan Drug verliert seinen Status, sobald die Prävalenz der damit behandelten Erkrankung 5 von 10.000 übersteigt; ein Wirkstoff, der sowohl in einer Orphan- als auch einer Nicht-Orphan-Indikation zugelassen werden soll, bedarf getrennter Entwicklungsprogramme, Zulassungsverfahren und Vermarktung (inkl. unterschiedlicher Markennamen).
Orphan Drugs treiben die Arzneimittelausgaben beträchtlich in die Höhe.	Orphan Drugs waren 2013 nur für weniger als 3 % der GKV ³ -Arzneimittelausgaben für die ambulante Versorgung in Deutschland verantwortlich.
Der Orphan-Status wird genutzt, um das AMNOG ⁴ zu umgehen.	Orphan Drugs müssen sich wie alle anderen neuen Wirkstoffe dem AMNOG-Verfahren einschließlich Erstattungsbetragsverhandlungen stellen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss 2. European Medicines Agency 3. Gesetzliche Krankenversicherung 4. Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz

4.6 Beispiele biopharmazeutischer Orphan Drugs

Die Entwicklung von Arzneimitteln gegen seltene Erkrankungen stellt alle Beteiligten vor große Herausforderungen – sowohl im Hinblick auf wissenschaftlich-medizinische als auch wirtschaftliche Aspekte. Inzwischen gibt es erfreulicherweise eine Reihe von Maßnahmen, die dabei helfen, diese Herausforderungen zu überwinden. In der Konsequenz

widmen sich immer mehr Unternehmen der Erforschung und Entwicklung von Orphan Drugs.

Einige Beispiele biopharmazeutischer Orphan Drugs, die entweder bereits zugelassen oder noch in der klinischen Erprobung sind, werden auf den folgenden Seiten vorgestellt.

Patienten mit seltenen Erkrankungen – von den Waisen der Medizin zur Avantgarde einer individualisierten Medizin



Prof. Dr. Christoph Klein
Direktor der Klinik und Poliklinik für
Kinderheilkunde und Jugendmedizin,
Dr. von Haunersches Kinderspital,
Ludwig-Maximilians-Universität
München

Patienten mit seltenen Erkrankungen sind immer noch die "Waisen der Medizin" – zu lange dauert es, bis korrekte Diagnosen gestellt werden, zu selten sind wirksame Therapiemöglichkeiten. Immer noch sterben viele Kinder viel zu früh, weil die Medizin ihre Krankheiten nicht versteht.

Doch es gibt Hoffnung. Die öffentliche Wahrnehmung des Schicksals der Waisen der Medizin wird größer, die Politik hat Handlungsbedarf erkannt, die pharmazeutische Industrie wittert neue Chancen durch die Eroberung von Nischenmärkten, und die Wissenschaft von den seltenen Erkrankungen hat sich vom Stigma einer scheinbar belanglosen "Orchideen"- oder "Kolibri"-Forschung befreit. Dennoch ist der Handlungsbedarf immer noch enorm. Über 7.000 Seltene Erkrankungen sind mittlerweile kategorisiert. Und auch wenn das humane Genom mittlerweile gut kartiert ist, so sind doch die funktionellen Bedeutungen kodierender wie nicht-kodierender Bereiche weiterhin zum größten Teil nicht verstanden.

Die rapid steigende Zahl bekannter seltener Erkrankungen kontrastiert mit der Geschwindigkeit der Arzneimittelentwicklung. Im Jahr 2014 sind erst ca. 100 Medikamente für die Behandlung von seltenen Erkrankungen ("orphan drugs") zugelassen. Ziel des International Rare Diseases Research Consortium (IRDIRC) ist es, bis zum Jahr 2020 200 neue Therapien für seltene Erkrankungen entwickelt zu haben. Diesen Meilenstein können wir nur erreichen, wenn wir enge Grenzen sprengen, Kräfte bündeln, Synergieeffekte freisetzen, neue Räume für Kreativität und Innovativität schaffen.

Im Gegensatz zum klassischen symptomorientierten Denken in der pharmazeutischen Wirkstoffentwicklung erfordert die Suche nach wirksamen Therapien für Patienten mit seltenen Erkrankungen neue Paradigmen. Das neue Leitmotiv muss sein, die Besonderheiten der individuellen Erkrankung verstärkt zu berücksichtigen. Dazu zählen neue In-vitro-Systeme für das Screening komplexer Präparatebibliotheken ebenso wie neue Formen der klinischen Prüfung, die anhand adäquater Surrogatparameter die Testung eines neuen Wirkstoffs an definierten kleinen Patientengruppen erlauben.

Es könnte darüber hinaus durchaus auch sein, dass nicht immer die gesamte aufwendige Wertschöpfungskette von der Identifizierung eines Leitpräparats bis zur Entwicklung eines neuen Arzneimittels zu durchlaufen ist. Wäre es nicht denkbar, dass sich unter den bereits getesteten und verworfenen Wirkstoffen Kandidaten finden, die bei definierten seltenen Erkrankungen Wirksamkeit zeigen? Hier könnten unter anderem pharmazeutische Unternehmen eine Flut von biochemischen, pharmakologischen und klinischen Daten neu betrachten.

Die "Waisen der Medizin" würden von einer engeren und besseren Zusammenarbeit zwischen pharmazeutischen Unternehmen und den Universitäten sehr profitieren. "Investigator-Initiated Studies" haben gerade im Bereich der Zell- und Gentherapie wegweisende Befunde ergeben. Viele seltene Erkrankungen manifestieren sich jedoch bereits im Kindesalter – gerade die Kindermedizin aber leidet derzeit in besonderer Weise unter der zunehmenden Ökonomisierung der Medizin. Neue Allianzen sind daher dringlichst geboten – neben der universitären Medizin und der pharmazeutischen Industrie ist hier auch ein wichtiges Betätigungsfeld für Philanthropen und Mäzene zu sehen.

Wenn wir uns diesen Herausforderungen stellen, dann könnte es gelingen, dass die Waisen der Medizin nicht nur aus ihrem Schattendasein heraustreten, sondern darüber hinaus zur Avantgarde einer neuen Ära der Medizin werden, in welcher der kranke Mensch in seiner individuellen Besonderheit wieder im Zentrum steht und auf eine personalisierte Therapie hoffen darf.



Care-for-Rare
Foundation
Stiftung für Kinder mit seltenen Erkrankungen

Unter dem Motto "From Discovery to Cure" fördert die gemeinnützige Care-for-Rare Foundation Grundlagenforschung und Therapieentwicklung an und mit Kindern mit seltenen Erkrankungen – weltweit. In ihren fünf Förderlinien Alliance, Academy, Aid, Awards and Awareness setzt sie als erste Stiftung ihrer Art ein Zeichen für bürgerschaftliches Engagement. Sie ist auf Ihre Unterstützung angewiesen.

Weitere Informationen unter: www.care-for-rare.org;
Spendenkonto: Sparkasse Ulm, BLZ 630 500 00,
IBAN DE93 6305 0000 0000 0035 33.

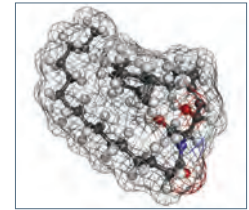
Spingomyelinase – gegen Niemann-Pick Typ B (in Phase II)

Anwendungsgebiet

Niemann-Pick Typ A und B gehören zu den lysosomalen Speichererkrankungen. Sie beruhen auf angeborenen Fehlern im Lipidstoffwechsel. Dabei häuft sich das Lipid Sphingomyelin, ein Bestandteil von Zellmembranen, innerhalb der Zellen in den sogenannten Lysosomen an, da das für den Abbau zuständige Enzym saure Sphingomyelinase nicht oder nicht ausreichend gebildet wird. Die Patienten erleiden hierdurch Schäden an den inneren Organen und im Zentralnervensystem (ZNS).

Beim Typ A ist insbesondere das ZNS betroffen; die Erkrankten sterben meist in den ersten beiden Lebensjahren. Beim Typ B sind vor allem innere Organe wie Lunge, Leber und Milz sowie das Knochenmark betroffen; die ZNS-Symptomatik ist schwächer oder fehlt ganz. Die Patienten erreichen teilweise das Erwachsenenalter.

Niemann-Pick A und B sind sehr selten. Die Prävalenz liegt in der EU bei jeweils ungefähr 0,04 : 10.000, was etwa jeweils 2.000 Menschen entspricht. Die Neuerkrankungsrate liegt für beide Formen bei 1 : 100.000, wobei für einige Bevölkerungsgruppen bzw. Ethnien höhere Raten von bis zu 1 : 40.000 berichtet werden.^{1, 2, 3}



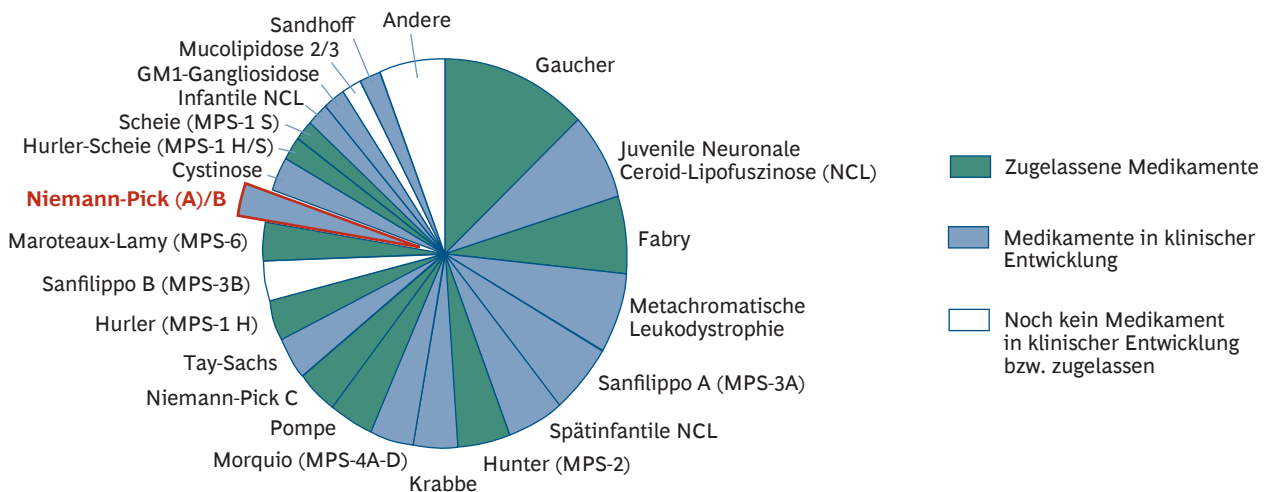
Wirkmechanismus

Gentechnisch hergestellte Sphingomyelinase soll das im Körper des Patienten fehlende oder unzureichend arbeitende körpereigene Enzym ersetzen (Enzyersatztherapie). Vom Blut aus soll das zugeführte Enzym die Lysosomen der Zellen erreichen, wo es gespeicherte Sphingomyeline abbauen und somit die Zellfunktion normalisieren soll. Die gestörten Organe könnten somit ihre normale Funktion (und Größe) ganz oder teilweise wiedererlangen. Allerdings kann intravenös appliziertes Enzym aufgrund der Blut-Hirn-Schranke nicht effektiv ins Zentralnervensystem eintreten und deshalb nur auf die anderen genannten Organsysteme einwirken, weshalb sich die Enzyersatztherapie primär für Niemann-Pick B aufgrund der schwächeren bzw. fehlenden ZNS-Symptomatik anbietet.

Innovativer Charakter und medizinischer Nutzen für den Patienten

Im Gegensatz zu einigen anderen lysosomalen Speichererkrankungen ist für Niemann-Pick Typ A und B noch kein Medikament zugelassen (Abbildung). Gegenwärtig wird jedoch ein gentechnisch hergestelltes Enzym in Phase-II-Studien auf Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Patienten mit Niemann-Pick Typ B geprüft.

Anders als bei einigen anderen lysosomalen Speicherkrankheiten ist für Niemann-Pick Typ A und B noch kein Medikament zugelassen



Anmerkung: Überblick über lysosomale Speicherkrankheiten. Die Größe der einzelnen Segmente repräsentiert die relative Patientenzahl
Quelle: PharmaProjects Database; Genzyme; Clinicaltrials.gov

Quellenangaben

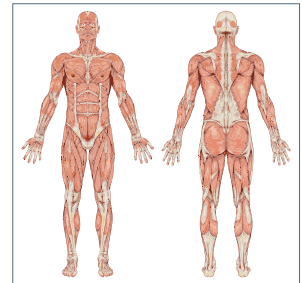
- Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009;47 Suppl 1:S48-57
- Hollak CE et al. Acid sphingomyelinase (Asm) deficiency patients in The Netherlands and Belgium: disease spectrum and natural course in attenuated patients. *Mol Genet Metab.* 2012 Nov;107(3):S26-33
- EMA Orphan-Designation EU/3/01/056

Bimagrumab – gegen sporadische Einschlusskörpermyositis (in Phase II)

Anwendungsgebiet

Sporadische Einschlusskörpermyositis (sporadic Inclusion Body Myositis, sIBM) ist eine seltene, potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die durch Muskelschwund gekennzeichnet ist. Die genauen Ursachen für die Erkrankung sind unbekannt. Man vermutet ein komplexes Zusammenwirken von Faktoren wie Alter, Genetik und Umwelt. Bei Patienten, die an sIBM erkrankt sind, kann es nach und nach zu einem Verlust der Gehfähigkeit, zu Stürzen und Verletzungen, Verlust der Funktion der Hände sowie zu Schluckschwierigkeiten kommen. Der Krankheitsverlauf ist progressiv und führt nach ca. 14 bis 16 Jahren dazu, dass die Patienten zumindest zeitweise einen Rollstuhl benutzen müssen.^{1, 2, 3}

sIBM ist die häufigste Muskelerkrankung im Alter über 50. Die Prävalenz wird in Europa auf 0,05 : 10.000 geschätzt, so dass insgesamt ca. 3.000 Menschen betroffen sind.⁴ Männer sind ungefähr doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter.^{2, 5}



Wirkmechanismus

Bimagrumab ist ein vollständig humaner Antikörper, der für die Behandlung von pathologischem Muskelschwund und -schwäche entwickelt wird. Er stimuliert das Muskelwachstum und verbessert die Muskelfunktion, indem er vor allem an den Activin-Rezeptor Typ IIB bindet. Dies verhindert die Bindung der physiologischen Liganden Myostatin, Activin und GDF11, die ihrerseits das Muskelwachstum hemmen. Bimagrumab blockiert somit deren hemmende Wirkung.

Innovativer Charakter und medizinischer Nutzen für den Patienten

Derzeit gibt es keine zugelassene oder etablierte Behandlung für Patienten mit sIBM. Bimagrumab wäre nach seiner Zulassung die erste zugelassene Behandlung für Patienten mit Einschlusskörpermyositis. So hat die amerikanische Zulassungsbehörde FDA Bimagrumab aufgrund einer positiven Phase-II-Machbarkeitsstudie gegen Placebo, die substanziellen Nutzen für die Patienten zeigte, den Status "Breakthrough therapy", d. h. den Status eines medizinischen Durchbruchs, verliehen.

Quellenangaben

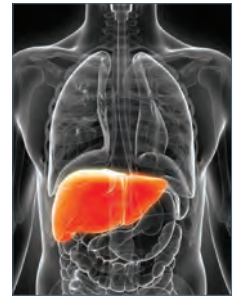
1. Engel WK et al. Inclusion-body myositis: clinical, diagnostic, and pathologic aspects. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2 Suppl 1):S20-9
2. Hohlfeld R. Update on sporadic inclusion body myositis. *Brain*. 2011 Nov;134(Pt 11):3141-5
3. Cox FM et al. A 12-year follow-up in sporadic inclusion body myositis: an end-stage with major disabilities. *Brain*. 2011 Nov;134(Pt 11):3167-75
4. EMA Orphan-Designation EU/3/12/1035
5. Needham M et al. Prevalence of sporadic inclusion body myositis and factors contributing to delayed diagnosis. *J Clin Neurosci*. 2008 Dec;15(12):1350-3

Humane vitale Leberzellen – gegen Harnstoffzyklusdefekte (im Zulassungsverfahren)

Anwendungsgebiet

Erblich bedingte Harnstoffzyklusdefekte treten mit einer Häufigkeit von 1 pro 30.000 Geburten auf. Die Prävalenz liegt in Europa bei 0,1 : 10.000 (insgesamt 5.000 Fälle).¹

Diesen Defekten liegt das Fehlen bestimmter Enzyme des Harnstoffzyklus zugrunde. Dieser findet vor allem in der Leber statt und dient der Umwandlung von schädlichem Ammoniak in Harnstoff, der dann mit dem Urin ausgeschieden wird. Kommt es zu Störungen des Harnstoffzyklus, resultiert die Proteinverdauung in hohen Ammoniakwerten im Körper, was zu Nervenzellschädigungen bis hin zum Tod führt. Die einzigen Behandlungsmethoden sind derzeit eine strikte proteinreduzierte Diät, die Einnahme von Ammoniakfängern und – in besonders schweren Fällen – eine Lebertransplantation.² Letztere ist jedoch bei Neugeborenen und kleinen Kindern zunächst nicht möglich bzw. sehr riskant. Die Leberzelltherapie soll deshalb die Zeit bis zur möglichen Lebertransplantation überbrücken.



Wirkmechanismus

Humane vitale Leberzellen aus nicht transplantierbaren Spenderlebern werden bei Kleinkindern (0 – 5 Jahre) in die Pfortader infundiert, von wo aus sie in die Leber gelangen, sich dort integrieren und die fehlenden Enzymaktivitäten der Leber ausgleichen.

Innovativer Charakter und medizinischer Nutzen für den Patienten

Die Leberzelltherapie für Kleinkinder soll die Zeit bis zu einer möglichen Lebertransplantation überbrücken. Die metabolischen Krisen (Zeitraum mit stark erhöhten Ammoniakwerten im Blut) und die damit einhergehende neurologische Schädigung können dadurch vermieden oder reduziert werden. Gegenwärtig befindet sich die Leberzelltherapie mit humanen vitalen Leberzellen im Zulassungsverfahren bei der europäischen Zulassungsbehörde EMA.

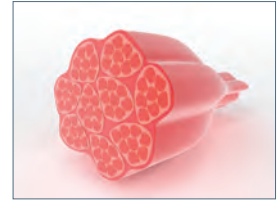
Quellenangaben

1. EMA Orphan-Designationen EU/3/07/470, EU/3/10/818, EU/3/10/819, EU/3/10/820, EU/3/10/821
2. Lanpher BC et al. Urea Cycle Disorders Overview. GeneReviews. 2011

Alglucosidase alfa – gegen Morbus Pompe (zugelassen)

Anwendungsgebiet

Morbus Pompe (M. Pompe) ist eine ererbte Stoffwechselstörung (Glykogenspeicherkrankheit II), die durch einen Mangel des Enzyms saure α -Glukosidase verursacht ist. Bei gesunden Menschen sorgt α -Glukosidase in den sogenannten Lysosomen der Zelle für den Abbau von Glykogen, dem wichtigsten Zuckerspeicher im Körper. Fehlt das Enzym, kommt es zu einer Ansammlung von Glykogen in den Lysosomen vor allem der Muskelzellen, was zur Lähmung der Muskeln führt. Betroffen sind Skelett-, Atem- und (insbesondere bei Säuglingen) Herzmuskulatur.¹



Die geschätzte Prävalenz für Morbus Pompe beträgt in der EU 0,137 : 10.000; damit wären knapp 7.000 Menschen betroffen.^{2,3} Neben der im Säuglingsalter auftretenden infantilen Form gibt es auch eine juvenile/adulte Form mit späterem Beginn. Bei der infantilen Form versterben ohne Behandlung mehr als 90 % der Kinder innerhalb des ersten Lebensjahres.⁴

Wirkmechanismus

Gegenwärtig werden Patienten mit M. Pompe mittels Enzymersatztherapie behandelt. Hierbei wird das fehlende oder unzureichend aktive lysosomale Enzym α -Glukosidase durch Alglucosidase alfa, die gentechnisch hergestellte Form der menschlichen sauren α -Glukosidase, ersetzt. Durch das von außen zugeführte Enzym kann das bei M. Pompe krankhaft gespeicherte Glykogen zu Glukose abgebaut werden.

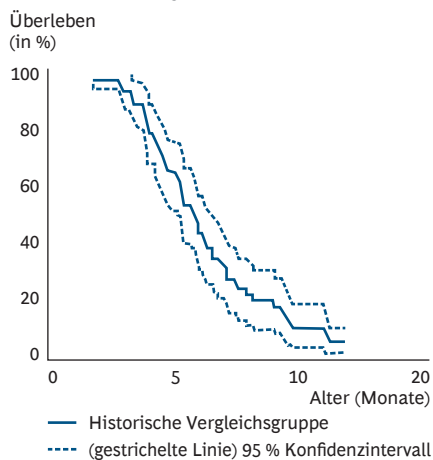
Innovativer Charakter und medizinischer Nutzen für den Patienten

In einer Studie mit 17 Patienten konnte gezeigt werden, dass Kinder, deren Behandlung mit Alglucosidase alfa direkt nach der Geburt beginnt, im Vergleich zu einer historischen Vergleichsgruppe im Alter von 18 Monaten noch alle leben (vs. nur einer von 61 Patienten in der historischen Vergleichsgruppe). Ferner brauchten nur ca. 20 % der mit Alglucosidase alfa behandelten Patienten eine invasive Beatmung während des Beobachtungszeitraums (s. Abbildung).⁵ Neben Kindern profitieren auch jugendliche und erwachsene Patienten von der Behandlung mit Alglucosidase alfa.⁶

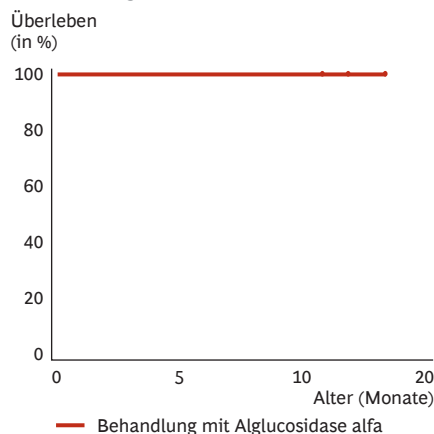
Eine Minderheit von Patienten erfährt trotz Therapie nur eine marginale oder keine Verbesserung der Krankheitssymptome. Hier setzt NeoGAA an (kein Orphan Drug-Status in der EU; derzeit in Phase I). Es stellt eine Weiterentwicklung von Alglucosidase alfa dar und soll durch eine chemische Modifikation des Enzyms⁷ eine deutlich verbesserte Aufnahme in die Zellen und damit eine verbesserte Wirksamkeit erreichen.

Alglucosidase alfa verbessert das Überleben von Neugeborenen mit Morbus Pompe

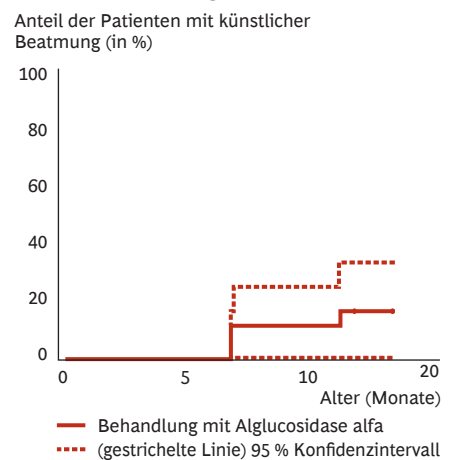
Vor Einführung von Alglucosidase alfa verstarben die meisten Patienten bereits im ersten Lebensjahr



Bei Behandlung mit Alglucosidase alfa verstarb kein Patient innerhalb des Beobachtungszeitraums



Lediglich ca. 20 % der mit Alglucosidase alfa behandelten Patienten benötigten künstliche Beatmung



Anmerkung: Ergebnisse einer klinischen Studie mit 17 Neugeborenen, die an Morbus Pompe leiden, im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe (n = 61).

Quelle: Kishnani PS et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. Neurology. 2007 Jan 9;68(2):99-109

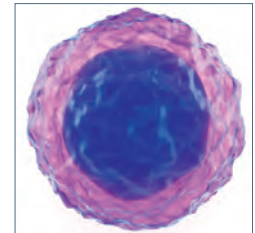
Quellenangaben

- Schüller A et al. Diagnose und Therapie des Late-onset-Morbus-Pompe. Nervenarzt. 2013;84:1467-72
- Kemper AR et al. Newborn screening for Pompe disease: synthesis of the evidence and development of screening recommendations. Pediatrics. 2007 Nov;120(5): e1327-34
- EMA Orphan-Designation EU/3/12/1035
- van den Hout HM et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. Pediatrics. 2003 Aug;112(2):332-40
- Kishnani PS et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. Neurology. 2007 Jan 9;68(2):99-109
- Angelini C et al. Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. J Neurol. 2012 May;259(5):952-8
- Zhou Q et al. Strategies for Neoglycan conjugation to human acid α -glucosidase. Bioconj Chem. 2011 Apr 20;22(4):741-51

Blinatumomab – gegen akute lymphatische Leukämie (in Phase III)

Anwendungsgebiet

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine besondere Form des Blutkrebses, bei der sich bestimmte weiße Blutkörperchen, sogenannte Lymphoblasten, im Knochenmark unkontrolliert vermehren, wobei sie aber nicht funktionstüchtig sind. Ihren Schaden richten sie durch Verdrängung anderer, normaler Zellen im Knochenmark sowie durch Einwanderung in andere Organe und deren Schädigung an. Die Patienten leiden häufig unter Fieber, Blutungen, Knochenschmerzen, Lymphknotenschwellungen, Milz- und/oder Lebervergrößerung. Von ALL sind in der EU etwa 50.000 Menschen betroffen. Die Prävalenz beträgt 1 : 10.000.¹ ALL ist die häufigste Leukämie bei Kindern (mit ungefähr 500 Fällen pro Jahr in Deutschland), kommt aber – wenn auch seltener – ebenso bei älteren Menschen vor. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Kindern bei mehr als 94 %, bei Erwachsenen bei 30 – 40 %.²



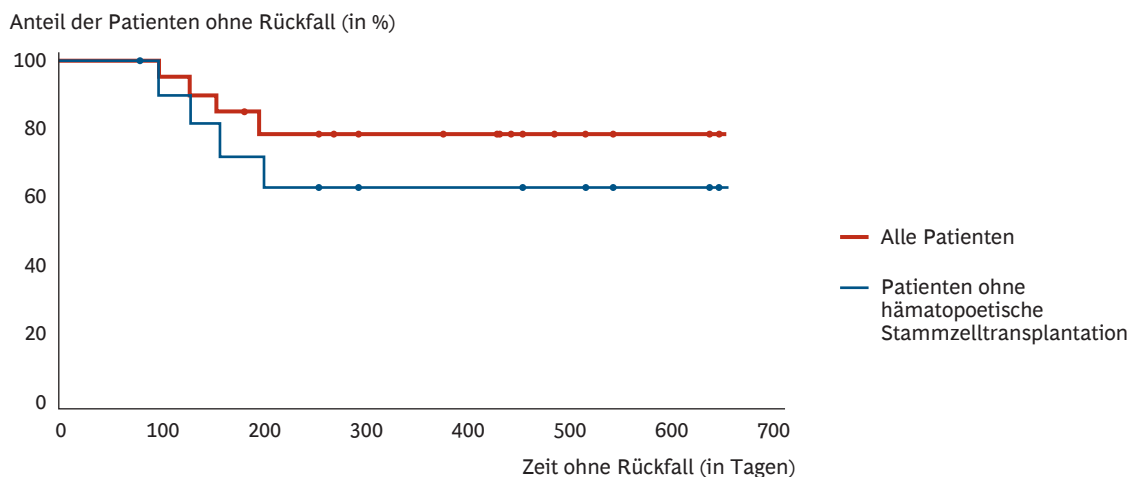
Wirkmechanismus

Blinatumomab gehört zu einer neuen Klasse von Biopharmazeutika, den sogenannten BiTEs (**B**ispecific **T**-cell **E**ngagers). Diese modifizierten bispezifischen Antikörper fungieren als Brücken zwischen Krebszellen und speziellen Zellen des Immunsystems, den T-Zellen. T-Zellen können andere Zellen, die der Körper als Bedrohung erkennt, abtöten. Blinatumomab wurde so konstruiert, dass es T-Zellen über Bindung an das CD3-Protein, das auf der T-Zell-Oberfläche vorkommt, rekrutiert. Daneben bindet es auch das CD19-Protein, das auf der Oberfläche von ALL-Zellen vorhanden ist. Somit können die T-Zellen über die Bindung an Blinatumomab direkt CD19-positive Krebszellen angreifen.

Innovativer Charakter und medizinischer Nutzen für den Patienten

Derzeit wird in klinischen Studien untersucht, ob die gezielte Fokussierung der körpereigenen T-Zellen gegen CD19-produzierende Krebszellen wirksam ist. In einer Phase-II-Studie bei Patienten mit ALL und Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) zeigte Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender (erneut auftretender) oder refraktärer (auf die bisherige Behandlung nicht ansprechender) ALL eine komplette Ansprechrate (kein Rückfall) von 69 % (n = 36). In einer weiteren Studie mit 20 Patienten sind 80 % der Patienten mit ALL gut ein Jahr ohne Rückfall, wobei alle vier Patienten mit Rückfall zu der Gruppe der 12 Patienten gehörten, die keine hämatopoetische Stammzelltransplantation nach Abschluss der Behandlung mit Blinatumomab erhielten (Abbildung).³

Mit Blinatumomab bleiben 80 % der Patienten mit ALL gut ein Jahr ohne Rückfall



Anmerkung: Ergebnisse (Kaplan-Meier-Analyse) einer Phase-II-Studie mit 20 Patienten mit ALL, die Blinatumomab erhielten, über einen medianen Beobachtungszeitraum von 405 Tagen
Quelle: Topp MS et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. J Clin Oncol. 2011 Jun 20;29(18):2493–8

Neben der Behandlung von ALL erkannte die Europäische Kommission Blinatumomab zusätzlich den Orphan Drug-Status für die Behandlung der CLL (chronische lymphatische Leukämie) und des Mantelzell-Lymphoms zu. Für diese Indikationen sind derzeit noch keine klinischen Studien publiziert.

Quellenangaben

1. EMA Orphan-Designation EU/3/09/650
2. Kaatsch P et al. Jahresbericht 2011. Deutsches Kinderkrebsregister, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz 2011
3. Topp MS et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. J Clin Oncol. 2011 Jun 20;29(18):2493–8

Die Situation von Patienten mit seltenen Erkrankungen in Deutschland aus ärztlicher Sicht



Prof. Dr. Thomas O. F. Wagner
Leiter der Abteilung für Pneumologie und der Ambulanz für Seltene Lungenerkrankungen des Christiane Herzog Mukoviszidose-Zentrums für Kinder, Jugendliche und Erwachsene, des Frankfurter Referenzzentrums für Seltene Erkrankungen (FRZSE) und der Studentenklinik im FRZSE, Universitätsklinikum Frankfurt am Main

Sichtweise als Arzt

Als Hochschullehrer arbeite ich sehr eng mit den Studierenden in unserer Studentenklinik im Frankfurter Referenzzentrum für Seltene Erkrankungen (FRZSE) zusammen. Dort engagieren sich Studentinnen und Studenten als ärztliche Betreuer (Case Manager) von Menschen mit einer langjährigen Leidensgeschichte, aber "ohne Diagnose". Das hat für die Studierenden den Vorteil, dass sie sich mit "echten" ärztlichen Aufgaben beschäftigen, nicht nur mit Rollenspiel oder Theorie. Für die Patienten hat es den Vorteil, dass die Erfolgsquote der Studierenden höher ist als bei all jenen Spezialisten, welche die Patienten bereits gesehen hatten.

Gemeinsam entwickeln wir ein Curriculum, wie alle Studierenden mit den besonderen Herausforderungen der seltenen Erkrankungen schon während ihres Studiums selbstverständlich umzugehen lernen – quasi als Vermittlung der Kompetenz im Umgang mit Nichtwissen.

Sichtweise als Leiter einer Spezialambulanz

In dieser Rolle ist man Mitglied eines Teams ganz unterschiedlicher Akteure, denn eine Spezialambulanz wie beispielsweise unser international anerkanntes Christiane Herzog Mukoviszidose-Zentrum braucht neben Ärzten (hier Internisten und Pädiater) auch Pflegekräfte, psychosoziale Mitarbeiter, Ernährungsexperten und Physiotherapeuten. Ein solches Team zusammenzubringen und motivierte Mitarbeiter zu finden ist erfreulich einfach – sie zu finanzieren ist leider sehr schwierig.

Vor einigen Jahren haben wir gezeigt, dass wir eine deutlich weniger umfangreiche Versorgung anbieten können als im internationalen Konsens festgelegt. Dennoch wird nur etwa die Hälfte dieses schon unter dem "Standard of care" liegenden Angebots von den Kassen bezahlt. Der Rest wird aus Spenden finanziert.

Sichtweise als Leiter eines Zentrums für Seltene Erkrankungen

Es gehört ganz unzweifelhaft zu den Aufgaben von Ärzten, die "angemessene Versorgung" von Patienten sicherzustellen. Aber immer noch brauchen von seltenen Erkrankungen Betroffene glückliche Zufälle, um an die richtige Stelle zu geraten oder die richtige Diagnose zu bekommen.

In unserer Sprechstunde für "Patienten ohne Diagnose" sehen wir die Odyssee auf der Suche nach einer Diagnose, das hartnäckige Festhalten an falschen, aber "üblichen" Diagnosen und die allzu große Bereitschaft, ungeklärte Störungen oder Schmerzen als psychogen einzustufen, statt zuzugeben, dass man nicht weiß, was der Patient hat.

Es wird künftig ein ganzes Netz von Zentren für seltene Erkrankungen geben, die anerkannt und transparent, auffindbar und qualitätsgesichert arbeiten. Ziel ist, die Versorgung zu verbessern, von den Besten zu lernen und uns aus der Problematik der beschränkten Erfahrung bei wenigen Patienten zu befreien, indem wir unser Wissen teilen und die Erfahrung bündeln. Das lässt uns schnell lokale oder regionale Blickwinkel vergessen, nationale Grenzen überschreiten und international kooperieren.

Wie geht es weiter?

Ich bin beim Thema der seltenen Erkrankungen Optimist. Es tut sich viel; Fördermittel für Infrastrukturverbesserungen und Projekte der Versorgungsforschung und der klinischen wie Grundlagenforschung sind auf dem besten Weg – national und international. Was ist vordringlich?

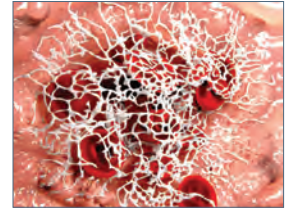
Eine nachhaltige Finanzierung des besonderen Aufwands in der Versorgung ist leider noch nicht in Sicht und müsste vordringlich geregelt werden. Es kann nicht sein, dass ein Betroffener nur dann in einer Spezialambulanz gut versorgt werden kann, wenn er zuvor und möglichst ausdauernd selbst Spenden einsammelt. Das wäre falsch verstandene Patientenselbsthilfe.

Aber es gibt viele motivierte Akteure an den verschiedensten Stellen, die meinen Optimismus teilen, dass die Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen und die Bezahlung des damit verbundenen Aufwands bald so selbstverständlich sein werden wie die Versorgung von Patienten mit hohem Blutdruck oder Zuckerkrankheit.

Romiplostim – gegen chronische immunthrombozytopenische Purpura (zugelassen)

Anwendungsgebiet

Chronische immunthrombozytopenische Purpura (ITP) ist eine seltene schwere Erkrankung. Sie ist gekennzeichnet durch eine immunologisch bedingte Zerstörung und verminderte Produktion von Thrombozyten (Blutplättchen), die für die Blutgerinnung notwendig sind. Typische Symptome der ITP sind z. B. Nasenbluten und verlängerte Regelblutung. Charakteristisch sind auch flohstichartige Blutungen in der Haut, vor allem an den Beinen und an den Schleimhäuten. Als mögliche Komplikationen der ITP sind Gehirnblutungen oder Blutungen im Magen-Darm-Trakt anzusehen.¹ In der EU sind ca. 1 von 10.000 Menschen und damit rund 50.000 Personen betroffen.² Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass die jährliche Inzidenz der Erkrankung mit dem Alter zunimmt. Bei Patienten über 60 Jahren ist sie am höchsten.^{3,4,5}



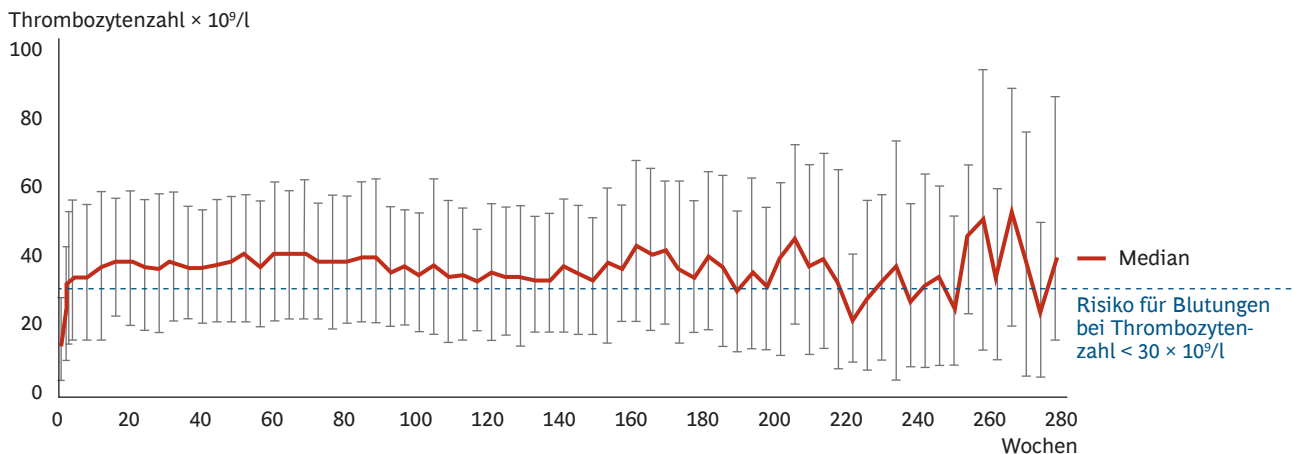
Wirkmechanismus

Thrombopoietin (TPO) ist der natürliche Wachstumsfaktor für die Thrombozytenproduktion. Patienten mit ITP zeigen jedoch einen relativen Thrombopoietinmangel. Romiplostim ist ein sogenannter Peptibody, ein Fusionsprotein aus einem Peptid und der Fc-Domäne des humanen Immunglobulins IgG1. Das Peptid ahmt endogenes Thrombopoietin (eTPO) nach, bindet an den Thrombopoietin-Rezeptor (TPO-Rezeptor) und aktiviert dadurch die Thrombozytenproduktion. Dadurch wirkt es dem für die ITP charakteristischen gesteigerten Thrombozytenabbau entgegen.

Innovativer Charakter und medizinischer Nutzen für den Patienten

Neben herkömmlichen Therapieoptionen wie der Milzentfernung oder immunsuppressiven Behandlung benötigen Patienten, die unter ITP leiden, alternative wirksame Therapieoptionen. Neben Eltrombopag stellt Romiplostim eine spezifisch für diese Erkrankung zugelassene Behandlungsalternative dar. Es ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer ITP, die bereits mit Arzneimitteln wie Kortikosteroiden oder Immunglobulinen behandelt wurden und denen die Milz entfernt wurde, wenn sie auf diese Behandlungen nicht ansprechen. Die Anwendung kann auch bei Patienten mit vorhandener Milz in Betracht gezogen werden, die bereits gegen ITP behandelt wurden und bei denen keine Operation durchgeführt werden kann. Romiplostim erhöht die Thrombozytenproduktion, ohne das Immunsystem zu beeinträchtigen. Bei einer Thrombozytenzahl unter 30 Millionen je Milliliter steigt bei ITP-Patienten das Risiko von klinisch relevanten Blutungen. Verschiedene Studien, die zum Teil länger als fünf Jahre dauerten, zeigen eine hohe Ansprechrate^{6,7}: So konnten die Thrombozytenwerte bei Patienten über einen Zeitraum von fünf Jahren durch Behandlung mit Romiplostim weitestgehend konstant über dem kritischen Schwellenwert gehalten werden (Abbildung).

Romiplostim hält Thrombozytenkonzentration bei ITP-Patienten über mehrere Jahre konstant



Anmerkung: Thrombozytenwerte unter Romiplostim-Therapie im zeitlichen Verlauf (5-Jahres-Daten)
Quelle: Kuter DJ et al. Abstract. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting 2010

Quellenangaben

1. Cines DB et al. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2002 Mar 28;346(13):995-1008
2. European Public Assessment Report EMEA/654269/2008
3. Schoonen WM et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol.* 2009 Apr;145(2):235-44
4. Fogarty PF et al. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol.* 2007 Sep;14(5):515-9
5. Frederiksen H et al. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood.* 1999 Aug 1;94(3):909-13
6. Kuter DJ et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Feb 2;371(9610):395-403
7. Kuter DJ et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2010 Nov 11;363(20):1889-99

Brentuximab Vedotin – gegen Hodgkin-Lymphome (zugelassen)

Anwendungsgebiet

Das Hodgkin-Lymphom ist ein bösartiger Tumor des Lymphsystems, ausgelöst durch eine unkontrollierte Vermehrung von Lymphozyten. Es beginnt meist mit schmerzlosen Schwellungen der Lymphknoten, begleitet von Juckreiz, Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Fatigue (Erschöpfung). In fortgeschrittenen Stadien kann es auch zu einem Befall von Lunge, Leber und Knochenmark kommen. Die Ursachen der Erkrankung sind bisher noch nicht vollständig aufgeklärt.

Die Prävalenz in der EU beträgt 1 : 10.000, so dass insgesamt 50.000 Menschen betroffen sein dürften.¹ In Deutschland liegt die Inzidenz für das Hodgkin-Lymphom bei ca. 1.800 Fällen pro Jahr, wobei Männer häufiger als Frauen betroffen sind. Die Krankheit tritt insbesondere im dritten und siebten Lebensjahrzehnt auf² und ist bei früher Diagnose und Behandlung meist heilbar, mit 5-Jahres-Überlebensraten über 85 %. Jedoch haben ungefähr 30 bis 40 % der Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung einen Rückfall nach der ersten Behandlung.^{3,4} Kommt es wiederholt zu einem Rückfall, ist die Überlebenszeit von Hodgkin-Lymphom-Patienten begrenzt.

Brentuximab Vedotin ist für erwachsene Hodgkin-Lymphom-Patienten nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) zugelassen oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine weitere Chemotherapie nicht in Frage kommen; dies sind in Deutschland nur wenige hundert Patienten. Neben der Behandlung von Hodgkin-Lymphom ist Brentuximab Vedotin mit Orphan Drug-Status auch zur Therapie des systemischen anaplastischen großzelligen Lymphoms (SALCL), einer weiteren seltenen Blutkrebsart, zugelassen.



Wirkmechanismus

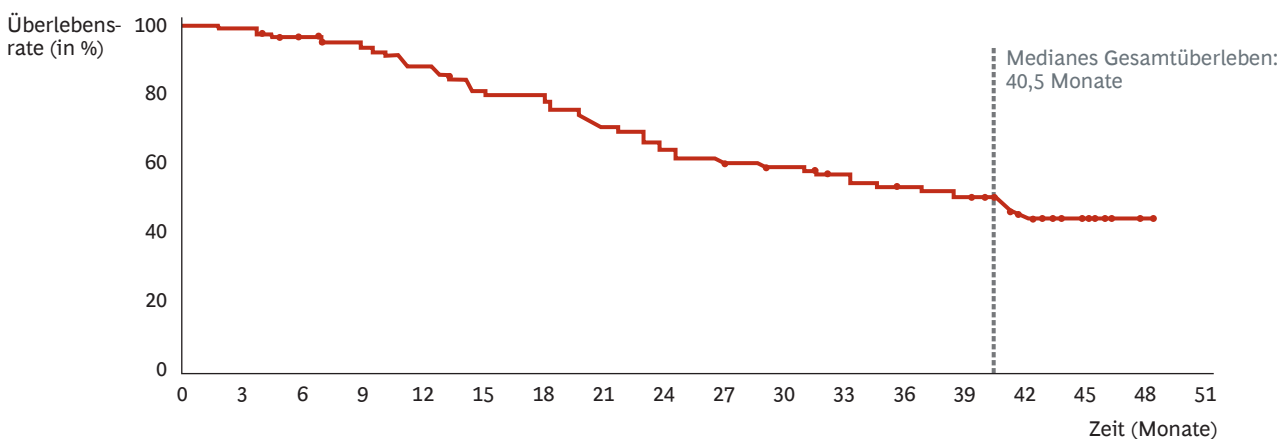
Brentuximab Vedotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das aus einem monoklonalen Antikörper gegen das Zelloberflächenprotein CD30 besteht, an den als zelltoxischer Wirkstoff ein Monomethyl-Auristatin E gekoppelt ist.

CD30 befindet sich typischerweise auf Hodgkin-Lymphom-Zellen. Nach der Bindung an dieses Protein wird das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat in die Tumorzelle aufgenommen. Anschließend wird das Toxin durch enzymatische Spaltung vom Antikörper entkoppelt und bewirkt das Absterben der Tumorzelle.

Innovativer Charakter und medizinischer Nutzen für den Patienten

Seit 2012 steht mit Brentuximab Vedotin eine neue Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit Hodgkin-Lymphom zur Verfügung. Der Antikörper bewies in den Zulassungsstudien eine sehr hohe Gesamtansprechrate von 96 %, wobei bei 33 % der Patienten eine vollständige Remission eintrat. Gemäß jüngsten Studiendaten betrug das mediane Gesamtüberleben bei mit Brentuximab Vedotin behandelten Hodgkin-Lymphom-Patienten mit Rezidiv bzw. refraktärer Erkrankung nach ASCT 40,5 Monate. Im Mittel haben diese Patienten damit einen Überlebensvorteil von mehr als zwei Jahren (s. Abbildung).⁵

40,5 Monate medianes Gesamtüberleben bei Behandlung mit Brentuximab Vedotin



Anmerkung: 3-Jahres-Daten der Phase-II-Zulassungsstudien von Brentuximab Vedotin bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Hodgkin-Lymphom nach ASCT
Quelle: Gopal AK et al. Abstract. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting 2013

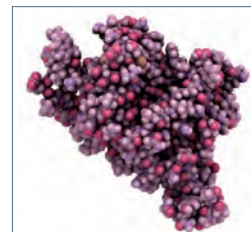
Quellenangaben

1. EMA Orphan-Designation EU/3/08/596
2. Die blauen Ratgeber. Hodgkin Lymphom. Deutsche Krebshilfe e. V.
3. Kuruvilla J. Standard therapy of advanced Hodgkin lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009:497–506
4. Byrne BJ et al. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. Oncologist. 2007 Feb;12(2):156–67
5. Gopal AK et al. Abstract. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting 2013

Siltuximab – gegen multizentrische Castleman-Krankheit (im Zulassungsverfahren)

Anwendungsgebiet

Die Castleman-Krankheit ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die üblicherweise im fünften oder sechsten Lebensjahrzert auftritt. Sie betrifft weniger als 50.000 Patienten in der EU (1 : 10.000).¹ Die Erkrankung kann in einer lokalisierten Form (unizentrisch, UCD), bei der nur ein Lymphknoten betroffen ist, oder multizentrisch (MCD) – mit Befall mehrerer Lymphknoten – auftreten. Im Vergleich zur benignen lokalen Erkrankung, die durch Entfernung des betroffenen Lymphknotens geheilt werden kann, ist die multizentrische Form durch einen aggressiven Verlauf gekennzeichnet. Charakteristisch für die Castleman-Krankheit ist in beiden Fällen eine starke Vermehrung von Zellen im Lymphgewebe. Zwar ähnelt die Castleman-Krankheit somit einem Lymphom, sie wird jedoch nicht als Krebs, sondern als gutartiger Tumor klassifiziert. Patienten, insbesondere solche, bei denen mehr als ein Lymphknoten betroffen ist, weisen ein erhöhtes Risiko für Infektionen, Nierenversagen und bestimmte Krebsarten auf. Häufige Symptome sind Fieber, Nachtschweiß, Fatigue (Erschöpfung) und Gewichtsverlust. In schweren Fällen kann es zu multiplem Organversagen oder einem malignen Lymphom kommen.^{2,3}



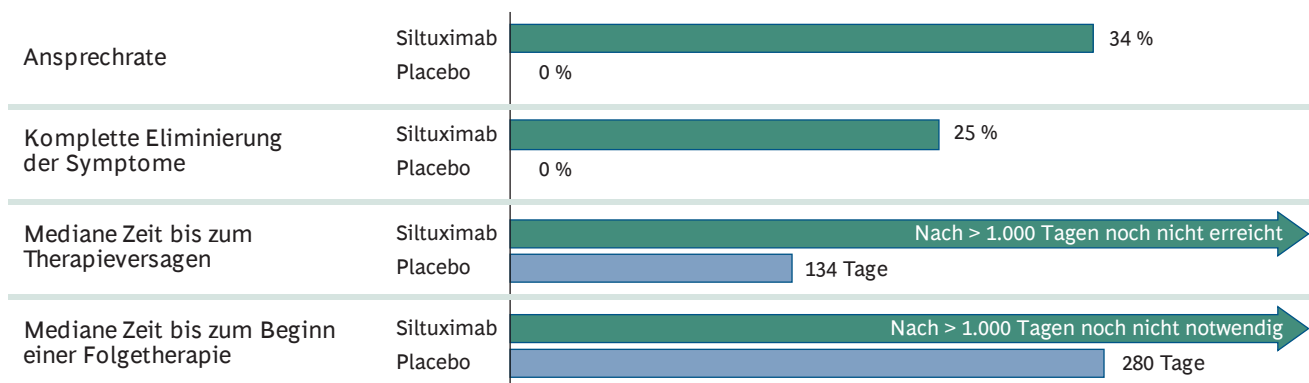
Wirkmechanismus

Auch wenn die Ursache für die multizentrische Castleman-Krankheit nicht vollständig erforscht ist, wird vermutet, dass die Erkrankung durch eine Deregulation entzündlicher Marker, insbesondere des Interleukin-6 (IL-6), hervorgerufen wird. Patienten mit MCD weisen eine erhöhte Konzentration dieses Immun-Botenstoffs im Blut auf, welcher in den vergrößerten Lymphknoten der MCD-Patienten gebildet wird. IL-6 vermittelt unterschiedliche biologische Aktivitäten, die am Krankheitsbild von Castleman ursächlich beteiligt sind. Hier bietet Siltuximab, ein chimärer monoklonaler Antikörper gegen IL-6, eine mögliche Behandlung. Er bindet bzw. neutralisiert IL-6, was zu einer Hemmung der übermäßigen Vermehrung von Lymphozyten und damit zu einer Verbesserung des Krankheitsverlaufs führt.

Innovativer Charakter und medizinischer Nutzen für den Patienten

Zur Behandlung der Castleman-Krankheit ist in der EU noch kein Medikament zugelassen. Derzeit werden primär die Symptome behandelt. Die Zulassung von Siltuximab zur Behandlung von Patienten mit multizentrischer Castleman-Krankheit, die keine HIV- und HHV8- (Humanes Herpesvirus 8-)Infektion aufweisen, wurde im März 2014 von der EMA empfohlen. Der eingereichte Zulassungsantrag beruht auf einer Phase-II-Studie, in der insgesamt 79 Patienten im Verhältnis 2 : 1 auf eine Behandlung mit Siltuximab bzw. Placebo randomisiert wurden. Der primäre Endpunkt der Studie war das anhaltende Tumor- und Symptomsprechen nach mehr als 18 Wochen. Infolge der Anti-IL-6-Behandlung mit Siltuximab wurde eine signifikant höhere dauerhafte Tumor- und Symptomsprechrate (34 % vs. 0 %) gegenüber Placebo erzielt. Sowohl die mediane Zeit bis zum Therapieversagen (nicht erreicht in der Siltuximab-Gruppe vs. 134 Tage bei der Placebogruppe) als auch bis zum Beginn einer Folgetherapie (nicht erreicht in der Siltuximab-Gruppe vs. 280 Tage in der Placebogruppe) war bei der Patientengruppe, die mit Siltuximab behandelt wurde, signifikant verlängert (s. Abbildung).⁴

25 % der Patienten mit Castleman-Krankheit durch Siltuximab ohne Symptome



Anmerkung: Ergebnisse einer Phase-II-Studie mit 79 Patienten. Innerhalb des Beobachtungszeitraums von mehr als 1.000 Tagen konnte bei den mit Siltuximab behandelten Patienten kein medianer Zeitpunkt bis zum Therapieversagen und keine mediane Zeit bis zum Beginn einer Folgetherapie bestimmt werden. Die Patienten der Placebo-Gruppe zeigten dagegen in diesem Zeitraum bereits ein Therapieversagen (nach 134 Tagen) und mussten sich einer Folgetherapie unterziehen (nach 280 Tagen)

Quelle: Wong RS. American Society of Hematology (ASH) 55th Annual Meeting: Abstract 505, 2013

Quellenangaben

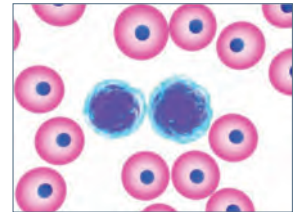
1. EMA Orphan-Designation EU/3/07/508
2. Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. Br J Haematol. 2005 Apr;129(1):3-17
3. Waterston A et al. Fifty years of multicentric Castleman's disease. Acta Oncol. 2004;43(8):698-704
4. Wong RS. American Society of Hematology (ASH) 55th Annual Meeting: Abstract 505, 2013

Elotuzumab – gegen Multiples Myelom (Phase III)

Anwendungsgebiet

Das Multiple Myelom (MM) gehört zur Gruppe der malignen B-Zell-Lymphome, d. h. Krebs von Zellen des lymphatischen Systems. In der EU sind etwa 81.000 Menschen (1,6 von 10.000) davon betroffen.¹ Jährlich erkranken in Deutschland ca. 3.000 Männer und 2.700 Frauen neu an einem Multiplen Myelom, wobei die Erkrankungshäufigkeit ab dem 50. Lebensjahr signifikant ansteigt. Die durchschnittliche Überlebensrate liegt bei ungefähr zwei bis fünf Jahren.²

Die Krankheit ist durch eine unkontrollierte Vermehrung von Plasmazellen, den sogenannten Myelomzellen, im Knochenmark gekennzeichnet, welche die Produktion anderer Blutzellen im Knochenmark (Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten) stören und zu Komplikationen wie Anämien und Infektneigung führen. So entstehen beispielsweise Knochenbrüche und Knochenschmerzen sowie ein erhöhter Kalziumblutspiegel durch Zerstörung der Knochensubstanz und Nierenversagen durch vermehrte Ablagerung von Proteinen in der Niere.³



Wirkmechanismus

Elotuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der spezifisch an SLAM-F7 (Signaling Lymphocytic Activation Molecule-F7, bisher auch bekannt als Glykoprotein CS1) bindet und Killerzellen des körpereigenen Immunsystems veranlasst, weitgehend spezifisch die bösartigen Plasmazellen zu zerstören. CS1 kommt vermehrt auf der Oberfläche dieser bösartigen Plasmazellen vor, auf normalen Gewebezellen hingegen nur minimal bis gar nicht.

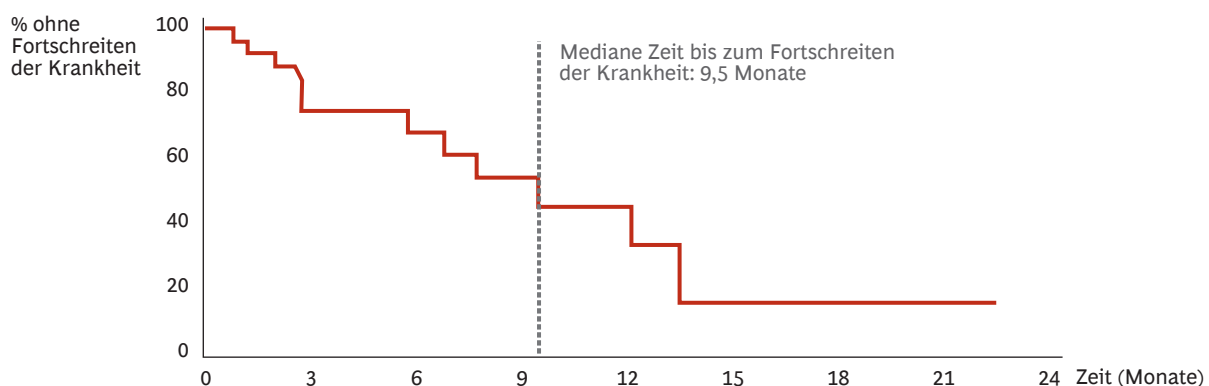
Innovativer Charakter und medizinischer Nutzen für den Patienten

In den letzten Jahren haben sich die Behandlungsoptionen bei MM durch Einführung neuer Wirkstoffe deutlich verbessert. So gibt es neben der autologen Stammzelltransplantation mehrere gegen MM zugelassene Medikamente. Dennoch liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten in Deutschland derzeit nur bei ungefähr 45 %, so dass der Bedarf für verbesserte Therapien nach wie vor hoch ist.⁴

In einer Phase-I-Studie konnte Elotuzumab in Kombination mit Bortezomib bei 48 % der 27 Patienten, bei denen ein bis drei Vortherapien nicht wirkten oder bei denen das MM erneut aufgetreten war, die Krebs Symptome beseitigen. Die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit betrug 9,5 Monate (Abbildung).⁵ Die Kombination von Elotuzumab und Lenalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason führte in einer Phase-I/II-Studie zu einer Gesamtansprechrate von 82 % bei Patienten, die auf eine bis drei Vortherapien nicht ansprachen oder bei denen das MM erneut aufgetreten war.⁶

Mit Ergebnissen der inzwischen in der Nachbeobachtungsphase befindlichen Phase-III-Studie in der Kombination von Elotuzumab und Lenalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason ist in den nächsten Jahren zu rechnen.

Die Kombinationstherapie von Elotuzumab mit Bortezomib verzögert das Fortschreiten des Multiplen Myeloms um median 9,5 Monate



Anmerkung: Ergebnisse (Kaplan-Meier-Analyse) einer Phase-I-Studie von Elotuzumab in Kombination mit Bortezomib. 15 von 27 Patienten der Studie konnten zur Analyse herangezogen werden

Quelle: Jakubowiak AJ et al. Phase I trial of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab in combination with bortezomib in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. J Clin Oncol. 2012 Jun 1;30(16):1960-5

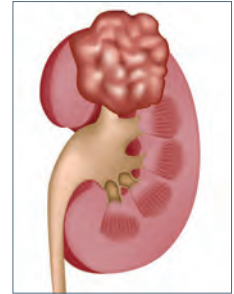
Quellenangaben

1. EMA Orphan-Designation EU/3/12/1037
2. DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)
3. San Miguel JF et al. Treatment of multiple myeloma. Haematologica. 1999 Jan;84(1):36-58
4. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland. 2013
5. Jakubowiak AJ et al. Phase I trial of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab in combination with bortezomib in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. J Clin Oncol. 2012 Jun 1;30(16):1960-5
6. Lonial S et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. J Clin Oncol. 2012 Jun 1;30(16):1953-9

MGN1601 – gegen Nierenkrebs (in Phase II)

Anwendungsgebiet

Die Prävalenz von Nierenkrebs beträgt 3,5 : 10.000 in Europa, so dass insgesamt ca. 175.000 Menschen von dieser Erkrankung betroffen sind.¹ In Deutschland erkranken jedes Jahr mehr als 15.000 Menschen an Nierenkrebs. Frauen sind hiervon häufiger betroffen als Männer. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren. 30 % aller Patienten haben bei der Erstdiagnose bereits Metastasen in anderen Geweben, was den Erfolg einer Therapie erheblich reduziert.² Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt etwas mehr als 70 %.³



Wirkmechanismus

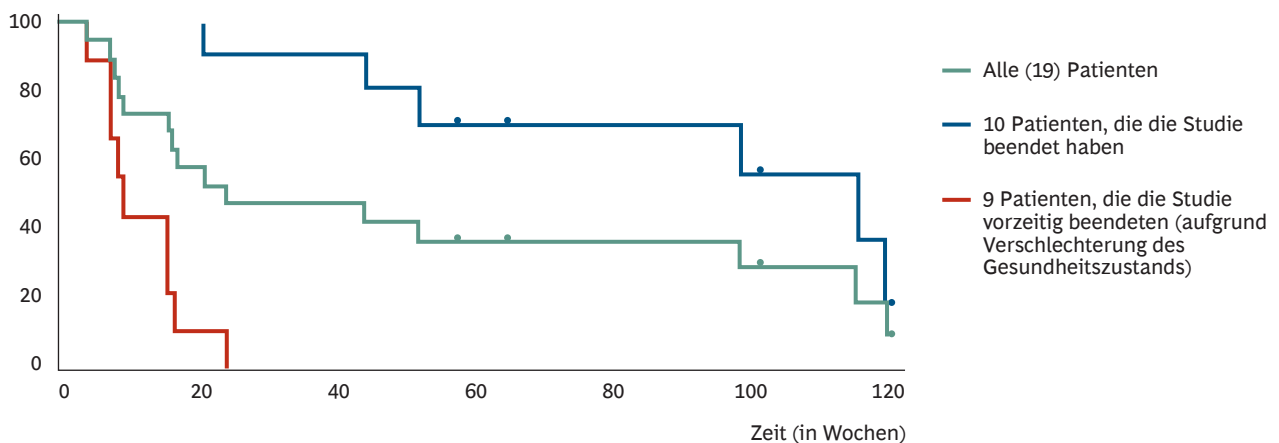
MGN1601 ist ein therapeutischer Impfstoff zur Bekämpfung fortgeschrittener Tumoren der Niere. Hierbei werden dem Patienten körperfremde Nierenkrebszellen verabreicht, die zuvor gentechnisch so verändert und mit einem DNA-Immunmodulator als Wirkverstärker kombiniert wurden, dass sie im Körper des Patienten eine starke Immunreaktion gegen die Fremdzellen auslösen. Hierdurch soll das Immunsystem lernen, auch die eigenen Nierenkrebszellen zu erkennen und zu zerstören, da diese den fremden Krebszellen ähnlich sind.

Innovativer Charakter und medizinischer Nutzen für den Patienten

Obwohl bereits einige Therapien verfügbar sind, besteht weiterhin ein großer medizinischer Bedarf an neuen Medikamenten zur Behandlung von fortgeschrittenem Nierenkrebs. Bei einer Phase-I/II-Studie mit Patienten, die an fortgeschrittenem Nierenkrebs erkrankt waren, konnte die Sicherheit und Verträglichkeit von MGN1601 nachgewiesen werden. Eine Untergruppe von Patienten zeigte einen vielversprechenden Effekt (Abbildung). So erreichte ein Patient ein lang anhaltendes teilweises Verschwinden der Krebs Symptome, und bei einem weiteren Patienten konnte über einen Zeitraum von 60 Wochen seine Krebserkrankung unter Kontrolle gehalten werden. Darüber hinaus erzielte die Behandlung mit MGN1601 in einer Subgruppe von Patienten vielversprechende Daten zum medianen Gesamtüberleben. Zudem wurden potenzielle prädiktive Biomarker identifiziert, die eine genauere Auswahl von Patienten ermöglichen könnten, welche mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von MGN1601 profitieren.

Durch MGN1601 lernt das Immunsystem, Nierenkrebszellen zu erkennen und zu zerstören

Überlebensrate (in %)



Anmerkung: Ergebnisse einer Phase-I/II-Studie mit 19 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs, bei denen zuvor mehrere Therapien versagt hatten
Quelle: Grünwald V et al. ASET Study: Long-term follow-up data of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with MGN1601. Poster Genitourinary Cancers Symposium. 2014

Quellenangaben

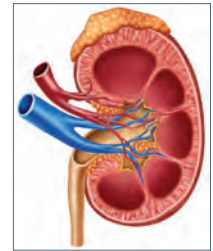
1. EMA Orphan-Designation EU/3/06/405
2. Die blauen Ratgeber. Nierenkrebs. Deutsche Krebshilfe e. V. 2012
3. Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten

Fresolimumab – gegen die Nierenerkrankung fokal segmentale Glomerulosklerose (in Phase II)

Anwendungsgebiet

Bei der fokal segmentalen Glomerulosklerose (FSGS) werden Teile der Nierenkörperchen (Glomeruli) geschädigt und vernarben; die Niere büßt dadurch ihre Funktionstüchtigkeit ein. Symptome der Erkrankung sind Ödeme, schaumiger Urin durch Proteine im Harn, niedrige Spiegel von Blutproteinen und Bluthochdruck. Die Inzidenz liegt bei 1,5 bis 21 Fällen pro Million und Jahr, die Prävalenz EU-weit bei nicht mehr als 228.000 Fällen (4,5 von 10.000).

Die Prognose der Erkrankung hängt vom Ausmaß der Proteinausscheidung ab: Bei einem Eiweißverlust von 3,5 – 10 g/Tag sind ca. 50 % der Betroffenen innerhalb von sechs bis acht Jahren dialysepflichtig. Selbst nach einer Nierentransplantation kommt es bei ca. 30 % der Patienten zu einem Rückfall.



Wirkmechanismus

Podozyten (Zellen der Nierenkörperchen) bilden die für Proteine undurchlässigen Filter der Glomeruli. Der Transforming Growth Factor-beta (TGF-beta) ist an ihrem Absterben beteiligt, was zur Proteinausscheidung mit dem Urin (Proteinurie) führt. Der humane monoklonale Antikörper Fresolimumab bindet und inaktiviert TGF-beta, was das Absterben der Podozyten reduzieren soll.

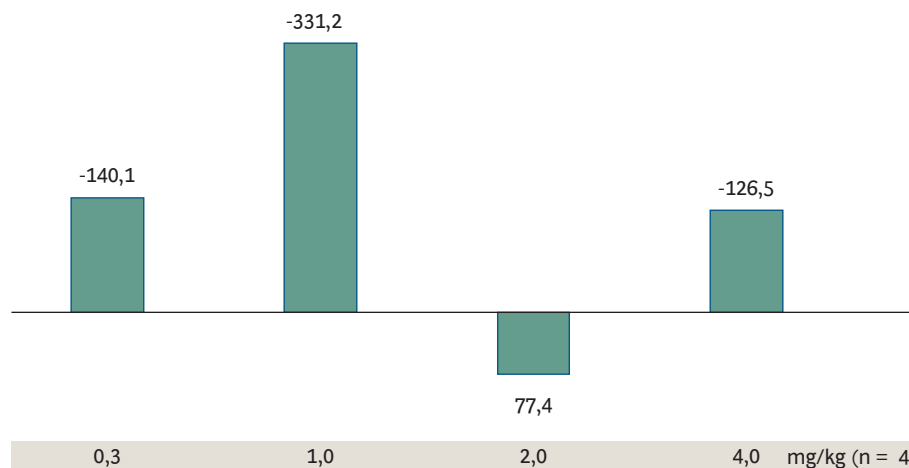
Innovativer Charakter und medizinischer Nutzen für den Patienten

Derzeitige Therapien, die an den Symptomen ansetzen, führen lediglich zu einer Verlangsamung des Fortschreitens der Krankheit, nicht jedoch zu einer Funktionserhaltung oder Heilung. Daher sind neue Behandlungsansätze notwendig.

Fresolimumab wurde in einer Phase-I-Studie mit 16 Patienten mit FSGS untersucht, die auf eine Behandlung mit Steroiden nicht mehr ansprachen. Dabei kam es in drei von vier Dosierungsgruppen zu einer deutlichen Abnahme der Proteinurie (Abbildung). Aktuell wird eine Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie mit rund 90 Patienten durchgeführt, bei der auf Basis der Phase-I-Studie die Dosierungen von 1 und 4 mg/kg Körpergewicht geprüft werden.

Fresolimumab reduziert die Proteinurie: Ergebnisse einer Phase-I-Studie

Mediane Veränderung des Verhältnisses der im Urin ausgeschiedenen Protein- vs. Kreatininmenge (mg/mmol) vom Studienbeginn zum Studienende



Anmerkung: Der Erfolg der Behandlung wurde gemessen anhand der ausgeschiedenen Proteinmenge im Urin im Verhältnis zur ausgeschiedenen Menge an Kreatinin. Letztere ist vom Krankheitsbild deutlich weniger stark abhängig und kann somit als interne Referenz dienen. Ein negativer Quotient bedeutet eine relative Verringerung der Proteinausscheidung (Behandlungsziel). Je höher der Absolutwert des negativen Quotienten, desto größer ist der klinische Effekt von Fresolimumab

Quelle: Trachtman H et al. A phase 1, single-dose study of fresolimumab, an anti-TGF- β antibody, in treatment-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2011 Jun;79(11):1236-43

Quellenangaben

1. Hogg R et al. Focal segmental glomerulosclerosis – epidemiology aspects in children and adults. *Pediatr Nephrol.* 2007 February; 22(2): 183–186
2. EMA Orphan-Designation EU/3/11/882
3. D'Agati VD et al. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med.* 2011 Dec 22;365(25):2398-411
4. Schiffer M et al. Apoptosis in podocytes induced by TGF-beta and Smad7. *J Clin Invest.* 2001 Sep;108(6):807-16
5. Trachtman H et al. A phase 1, single-dose study of fresolimumab, an anti-TGF- β antibody, in treatment-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2011 Jun;79(11):1236-43

Große und kleine Pharma- und Biotech-Unternehmen stellen sich den besonderen Herausforderungen bei der Entwicklung von Orphan Drugs



Dr. Frank Mathias
Vorstandsvorsitzender
Medigene AG und
Vorstandsvorsitzender
von vfa bio



Dr. Hagen Pfundner
Vorstand Roche Pharma AG
und Vorstandsvorsitzender
des vfa

Orphan Drug-Projekte unterscheiden sich von anderen Medikamentenprojekten

Kleine wie große Firmen müssen stets medizinisch und unternehmerisch an neue Projekte herangehen, ob bei Medikamenten gegen weit verbreitete oder solchen gegen seltene Erkrankungen, den Orphan Drugs.

Dabei stellen wir uns zwei zentrale Fragen: Wie groß ist der medizinische Bedarf? Und lassen sich die erforderlichen Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten finanzieren? Von seltenen Erkrankungen wie Lungenhochdruck oder Mukoviszidose sind nur wenige Menschen betroffen. Der medizinische Bedarf ist immer sehr groß – das unternehmerische Risiko allerdings auch.

Hinzu kommt: Wenn ein Wettbewerber für ein ähnliches Orphan Drug für die gleiche Erkrankung schneller die Zulassung bekommt, ist in der EU das eigene Medikament für die nächsten zehn Jahre gesperrt – so die Gesetzeslage!

Daher muss man das Anwendungsgebiet umsichtig aussuchen und ständig die Wettbewerbslage überprüfen. Hat man die Zulassung aber einmal geschafft, hilft die mit dem Orphan-Status verbundene Marktexklusivität natürlich, da man den kleinen Markt nicht noch mit einem Wettbewerber teilen muss – es sei denn, dessen Medikament ist besser.

Es gibt besondere Herausforderungen bei der Entwicklung von Orphan Drugs

Orphan Drugs müssen bei der Zulassung zusätzlich ihren Zusatznutzen gegenüber verfügbaren Vergleichstherapien zeigen. Auch ist die Rekrutierung von Teilnehmern für klinische Studien häufig schwierig und langwierig, da es nur wenige, verstreut lebende Patienten gibt, die mit überproportional hohem Aufwand zu wenigen weltweiten Studien-

kliniken vermittelt werden müssen. Die Zahl der Studienteilnehmer ist zwar klein; gerade deshalb sind die Herausforderungen bei der klinischen Entwicklung jedoch besonders groß.

Kleine und große Firmen müssen sich besonderen Herausforderungen stellen

Am Anfang jeder Neuentwicklung von Orphan Drugs steht die Wissenschaft; das gilt für kleine und große Firmen. Bei der klinischen Entwicklung, Zulassung und Vermarktung brauchen viele kleine Firmen große Firmen als Partner. Umgekehrt benötigen die großen Firmen – insbesondere dann, wenn das Indikationsgebiet für sie neu ist – die Expertise kleiner Firmen. Während Orphan Drugs bei vielen Firmen nur einige unter vielen Entwicklungsprojekten darstellen, haben sich einige wenige Firmen ganz auf seltene Erkrankungen spezialisiert und gehen hier ihren eigenen Weg.

Es gibt Unterstützung bei der Entwicklung von Orphan Drugs

Hier ist zuallererst die kostenfreie Beratung der Firmen durch die sehr erfahrene europäische Zulassungsbehörde EMA bei der Erstellung der bei seltenen Krankheiten ungewöhnlichen Studienpläne zu nennen. Das verbessert wesentlich die Erfolgchance für die spätere Zulassung, wie Auswertungen der EMA gezeigt haben. Und dann sorgt die zehnjährige Marktexklusivität sinnvollerweise dafür, dass die ohnehin schon geringen Absatzmöglichkeiten für ein Unternehmen nicht noch durch ähnliche Medikamente von Wettbewerbern geschmälert werden.

Gerade auch für kleine Unternehmen sind schnelle und möglichst unbürokratische Verfahren bei der Entwicklung, Zulassung und Erstattung wichtig. Hier könnte sicher noch mehr getan werden, damit sich die Firmen auch für Fortschritt und Innovation bei seltenen Erkrankungen und damit weniger lukrativen, aber für die wenigen betroffenen Patienten so wichtigen Medikamenten einsetzen.

Sind wir mit dem bisher Erreichten zufrieden?

Die Branche hat gezeigt, dass sie auch Patienten jenseits der Volkskrankheiten helfen will: In den letzten Jahren waren im Durchschnitt ein Fünftel der jährlich neu zugelassenen Medikamente Orphan Drugs. Trotzdem kann das angesichts von 6.000 bis 8.000 seltenen Erkrankungen nur ein Anfang sein!

Es bleibt also noch sehr viel zu tun, um Menschen mit seltenen Erkrankungen eine Behandlung mit wirksamen und sicheren Medikamenten zu ermöglichen. Hieran arbeiten wir!

5 Ausblick

Menschen, die an seltenen Erkrankungen leiden, sollten – wie Patienten mit häufigen Krankheiten – eine Chance auf eine Behandlung mit wirksamen und sicheren Medikamenten haben. Hier ist die Politik gefordert, die erfreulicherweise bereits positive Maßnahmen ergriffen hat, um Herstellern auch in diesen kleinen Märkten die Möglichkeit zu geben, die Kosten für Forschung und Entwicklung, Produktion und Vermarktung zu decken und einen – den wirtschaftlichen Risiken angemessenen – Gewinn erwirtschaften zu können. Hier ist insbesondere die europäische Orphan Drug-Verordnung zu nennen, die eine zehnjährige Marktexklusivität ab der Zulassung eines Orphan-Medikaments vorsieht. In dieser Zeit darf kein anderes Arzneimittel, das dem Orphan-Medikament ähnlich ist, in diesem Anwendungsgebiet zugelassen werden, es sei denn, dass es einen erheblichen Zusatznutzen bietet oder einen Versorgungsengpass überwinden hilft. Letztere Regelung kam bisher allerdings nur in einem einzigen Fall zur Anwendung. Mit dieser Marktexklusivität soll verhindert werden, dass die ohnehin schon geringen Absatzmöglichkeiten für ein Unternehmen durch Wettbewerber mit ähnlichen Medikamenten noch kleiner werden.

Trotz dieser regulatorischen Rahmenbedingungen gibt es im Hinblick auf die Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen nach wie vor großen Handlungsbedarf. Mit der Gründung des NAMSE im Jahr 2010 hat die Bundesregierung ein richtiges und wichtiges Zeichen gesetzt. Jetzt kommt es darauf an, die Maßnahmen des im August 2013 veröffentlichten Nationalen Aktionsplans für Menschen mit Seltene Erkrankungen zeitnah umzusetzen.

Ein nächster entscheidender Schritt ist nun – basierend auf dem Nationalen Aktionsplan –, national anerkannte medizinische Fachzentren zu bilden, so dass Patienten schneller und zielgerichteter die medizinischen Leistungen erhalten, die für ihr spezifisches Krankheitsbild die bestmögliche Versorgung gewährleistet. Die weitere Behandlung soll dann in die wohnortnahe allgemein- und fach-

ärztliche qualitätsgesicherte Versorgung eingebettet werden.

Zudem gibt es noch Verbesserungsbedarf bei der Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA: So macht der G-BA im frühen Nutzenbewertungsverfahren in seinem ersten Bewertungsentwurf zunächst keine Angaben zu seiner Einschätzung für das Ausmaß des Zusatznutzens, was die Stellungnahmen der ärztlichen Fachgesellschaften, Hersteller und Patientenorganisationen zur G-BA-Bewertung deutlich erschwert. Der G-BA sollte stattdessen durch vorläufige Meinungsäußerung den stellungnehmenden Parteien eine bessere Grundlage für eine zielgerichtete Stellungnahme geben. Wie bereits mehrfach erwähnt, wird der Zusatznutzen von Orphan Drugs von der EMA sowie der Europäischen Kommission bei der Zulassung überprüft. Nur solche Medikamente, die einen signifikanten Zusatznutzen gegenüber den bisherigen Therapiemöglichkeiten aufweisen, dürfen überhaupt den Orphan-Status behalten. Auch angesichts der Tatsache, dass Orphan Drugs mit aktivem Orphan-Status im Jahr 2013 weniger als 3 % der GKV-Medikamentenausgaben für die ambulante Versorgung ausmachten, setzt es ein falsches Zeichen, wenn auf nationaler Ebene versucht wird, den auf europäischer Ebene anerkannten Zusatznutzen nachträglich "kleinzurechnen". Gerade bei Menschen, die an seltenen Erkrankungen leiden, ist der Bedarf an neuen Behandlungsoptionen groß, und es müssen deutliche Anreize gesetzt bzw. erhalten werden, damit sich Hersteller dieser vernachlässigten "Waisen" annehmen.

Für die weitere Entwicklung von Orphan Drugs und für den Erhalt sowie Ausbau der Innovationskraft der medizinischen Biotechnologie in Deutschland sind wettbewerbsfähige Rahmenbedingungen dringend erforderlich. Hier besteht dreifacher Handlungsbedarf:

1. Einführung einer steuerlichen Forschungsförderung
2. Verbesserung der steuerlichen Rahmenbedingungen für KMU und Wagniskapitalfirmen

3. Mehr Planungssicherheit für die Pharma- und Biotech-Firmen in Deutschland

5.1 Einführung einer steuerlichen Forschungsförderung

Während die steuerliche Forschungsförderung als Ergänzung zur projektbezogenen Förderung in allen größeren und den meisten kleineren OECD-Ländern bereits vor langem eingeführt wurde und sich bewährt hat, verfügt Deutschland bisher noch immer nicht über dieses sinnvolle Instrument. Erst vor kurzem wurde in Großbritannien die Steuergutschrift für Forschung und Entwicklung für solche KMU, die noch nicht profitabel arbeiten, von 11 % auf 14,5 % heraufgesetzt; in Österreich wurde diese Gutschrift bereits Anfang 2011 von 8 % auf 10 % erhöht. Um eine steuerliche Förderung auch in Deutschland in die Tat umzusetzen, wäre die Einführung einer Steuergutschrift in Höhe von 10 % aller eigenfinanzierten F&E-Aufwendungen unabhängig von der Betriebsgröße sinnvoll. Sollte das Unternehmen Verluste machen, könnte die Steuergutschrift direkt ausgezahlt werden, was insbesondere Start-ups zugute käme,

deren Liquidität und Investitionsfähigkeit dadurch gestärkt würde.

Dabei sollte die steuerliche Forschungsförderung nicht zulasten der Projektförderung gehen, denn diese hilft, innovationsstrategisch gezielt entscheidende Engpässe zu überwinden, oder besonders risikoreiche Wachstumsfelder zu erschließen. Vielmehr könnte die steuerliche Forschungsförderung als einfaches, unbürokratisches Verfahren mit Rechtsanspruch und einheitlichen Fördersätzen die Projektförderung mit zeitaufwendigem Antragsverfahren, Ablehnungsrisiko und höheren Fördersätzen sinnvoll ergänzen.

5.2 Verbesserung der steuerlichen Rahmenbedingungen für KMU und Wagniskapitalfirmen

Investitionen in Biotechnologie-Unternehmen sind generell langfristiger Natur und risikoreich. Hinzu kommen oft hohe Verlustvorträge in den Bilanzen sowie häufige Wechsel der Anteilseigner von Start-ups als Teil der Finanzierungsstra-

Großer Handlungsbedarf: Noch immer warten viele Patienten mit seltenen Erkrankungen auf eine Therapie



Konsequente Förderung der Entwicklung neuer Therapien gegen seltene Erkrankungen entlang der gesamten Wertschöpfungskette

- 4 Millionen Patienten mit seltenen Erkrankungen in Deutschland
- 6.000 – 8.000 seltene Erkrankungen, aber bisher nur rund 100 Orphan Drug-Zulassungen



Umsetzung der Maßnahmen des im August 2013 veröffentlichten Nationalen Aktionsplans für Menschen mit Seltene Erkrankungen

- Bildung national anerkannter Fachzentren
- Einbettung der weiteren Behandlung in die wohnortnahe qualitätsgesicherte Versorgung
- Prüfung einer flächendeckenden Anerkennung von Orphan Drugs als Praxisbesonderheit



Anpassung von AMNOG und früher Nutzenbewertung an Besonderheiten der Orphan Drugs

- Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA in erster Bewertung für das Stellungsverfahren erforderlich
- Berücksichtigung der Seltenheit bei den Patientenzahlen und bei der Festlegung von Endpunkten

ategie ("Exit"), wobei der Anlagehorizont von Wagniskapitalfonds wesentlich kürzer ist als die Produktzyklen in der biopharmazeutischen Industrie.

Um eine Investition in KMU, die in der Regel besonders forschungsintensiv sind, am Standort Deutschland attraktiver zu machen, sollten die steuerlichen Rahmenbedingungen verbessert werden. Hier bietet sich die Gewährung steuerlicher Anreize an, z. B. ein Verlustvortrag über mehrere Jahre mit der Möglichkeit der Verrechnung mit späteren Gewinnen, so wie es in den USA, Großbritannien oder Frankreich der Fall ist. Zudem sollte man den Wegfall der Verlustvorträge beim Wechsel der Anteilseigner rückgängig machen. Hier gab es zwar bereits eine leichte Verbesserung durch das Wachstumsbeschleunigungsgesetz vom Dezember 2009, die aber bei weitem nicht ausreicht. Des Weiteren könnten Veräußerungserlöse steuerfrei bleiben, wenn sie in andere Biotech-Unternehmen investiert werden.

Gerade in Deutschland ist Wagniskapital extrem knapp. Das von der Bundesregierung formulierte Ziel, Deutschland als Investitionsstandort für Wagniskapital international attraktiv zu machen, ist daher nachdrücklich zu begrüßen. Dies

soll laut Koalitionsvertrag durch ein Venture-Capital-Gesetz erreicht werden, das unter anderem die Rahmenbedingungen für Wagniskapitalgeber verbessern soll.

5.3 Mehr Planungssicherheit für die Pharma- und Biotech-Firmen in Deutschland

Deutschland braucht eine aufeinander abgestimmte Gesundheits-, Forschungs- und Wirtschaftspolitik. Die Erforschung, Entwicklung und Produktion gerade auch von Biopharmazeutika hat für den Wirtschaftsstandort Deutschland ganz erhebliche Bedeutung. Sehr viele öffentlich finanzierte Forschungsprogramme benötigen eine Beteiligung der Pharma- und Biotech-Firmen, damit die neuen Erkenntnisse auch in neue Therapien für die Patienten umgesetzt werden können. Bei der anschließenden Bewertung dieser Therapien dürfen nicht allein die Arzneimittelkosten im Fokus stehen, sondern es gilt eine gesamtgesellschaftliche Perspektive einzunehmen, bei der Einsparungen in anderen Bereichen wie Pflege oder Arbeitsunfähigkeit mit berücksichtigt werden. Dement-

Innovationsfreundlicheres Umfeld in Deutschland erforderlich



Einführung einer steuerlichen Forschungsförderung

- In den meisten OECD-Ländern etabliertes und bewährtes Förderinstrument
- Steuergutschrift in Höhe von 10 % der F&E-Aufwendungen



Verbesserung der steuerlichen Rahmenbedingungen für KMU und Wagniskapitalfirmen

- Verlustvortrag wieder über mehrere Jahre ermöglichen (einschließlich Verrechnung mit späteren Gewinnen)
- Steuerfreiheit von Veräußerungserlösen, wenn sie in andere Unternehmen investiert werden



Mehr Planungssicherheit für die Pharma- und Biotech-Firmen in Deutschland

- Aufeinander abgestimmte Gesundheits-, Forschungs- und Wirtschaftspolitik
- Nutzenbewertung: Medizinischer Nutzen statt Kosten im Vordergrund

Quellen: Gutachten der Expertenkommission Forschung und Innovation (EFI)

sprechend muss auch bei der frühen Nutzenbewertung anstatt der Kosten der medizinische Nutzen im Vordergrund stehen.

Der im Koalitionsvertrag beschriebene ressortübergreifende Dialog der involvierten Ministerien unter Beteiligung von Wissenschaft und Arzneimittelherstellern zur Stärkung des Standorts Deutschland für Forschung und Produktion wird deshalb ausdrücklich begrüßt.

Die Berücksichtigung all dieser Aspekte wäre förderlich für den Erhalt sowie Ausbau der Innovationskraft der medizinischen Biotechnologie in Deutschland und würde gleichermaßen die weitere Entwicklung von Orphan Drugs unterstützen. Angesichts von schätzungsweise 6.000 bis 8.000 seltenen Erkrankungen und bisher nur rund 100 Zulassun-

gen für Orphan Drugs bleibt noch sehr viel zu tun. Im Bereich der Orphan Drugs sind stabile und innovationsfördernde Rahmenbedingungen erforderlich, um den medizinischen Fortschritt für Menschen mit seltenen Erkrankungen sicherzustellen. Nur wenn alle Akteure an einem Strang ziehen und die Rahmenbedingungen stimmen, kann Menschen mit seltenen Erkrankungen nachhaltig geholfen werden. Dazu braucht es eine konsequente Förderung der Entwicklung neuer Therapien gegen seltene Erkrankungen entlang der gesamten Wertschöpfungskette. Dafür ist eine Politik aus einem Guss erforderlich, die Forschungs-, Gesundheits- und Wirtschaftspolitik integriert. Damit könnten politische Maßnahmen zur Förderung von Orphan Drugs kontinuierlich gestärkt werden. Profitieren würden davon vor allem die vielen Patienten mit seltenen Erkrankungen, denen zurzeit nur unzureichend geholfen werden kann.

Quellen

Verwendete Bilder

Für die Erlaubnis zum Abdruck der in der Studie und auf der Titelseite verwendeten Bilder bedanken sich die Verfasser der Studie bei den Rechteinhabern:

molekuul.be (shutterstock): Titelbild; Seite 39; Seite 47

stihii (shutterstock): Titelbild; Seite 40

Sebastian Kaulitzki (shutterstock): Titelbild; Seite 41

somersault1824 (shutterstock): Titelbild; Seite 42; Seite 43

Juan Gaertner (shutterstock): Titelbild; Seite 45

Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG: Titelbild; Seite 46

vimeo.com: Brentuximab Vedotin: Titelbild; Seite 46

fatihhoca (iStockphoto): Titelbild; Seite 48

Alila Medical Media (shutterstock): Titelbild; Seite 49

Lightspring (shutterstock): Titelbild; Seite 50

Merck KGaA: Seite 53 oben

NAMSE: Seite 53 Mitte

BrAt82 (shutterstock): Seite 53 unten

vfa/Martin Joppen: Seite 54 oben

BMF: Seite 54 Mitte

Branislav (iStockphoto): Seite 54 unten

Verwendete Datenbanken

Analysen und Statistiken des vfa

Bureau van Dijk

EMA (European Medicines Agency)

Evaluate Ltd, EvaluatePharma

IMS Health GmbH & Co. OHG

Pharmaprojects – Pharmaceutical Research & Development Pipeline Intelligence [Internet]. London (England): Informa UK Ltd; www.citeline.com

U.S. National Library of Medicine, Publikationsdatenbank MEDLINE

vfa bio gehören derzeit 32 Unternehmen an:

AbbVie, Actelion, AMGEN, Apceth, AstraZeneca, Baxter, Bayer, Biogen Idec, Biopharm, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cytolon, Cytonet, Genzyme (ein Mitglied der Sanofi-Gruppe), GlaxoSmithKline, InterMune, Isarna Therapeutics, Janssen, Lilly, Medigene, Merck Serono, Merz, MOLOGEN, MSD SHARP & DOHME, Novartis, NOXXON Pharma, PAION, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda, UCB

Unser besonderer Dank gilt:

Den Vertretern von vfa bio Frau Dr. Sabine Sydow und Herrn Dr. Siegfried Throm sowie Herrn Dr. Rolf Hömke für die konstruktive Zusammenarbeit

Den Mitgliedsfirmen von vfa bio für die Bereitschaft zur intensiven Kooperation

Dem Projektteam Herrn Gerd Meyer und Frau Ellen Treml für die redaktionelle und grafische Aufbereitung des Manuskripts

Autoren



Dr. Jürgen Lücke

*Senior Partner and Managing Director
der Boston Consulting Group
Leiter der Praxisgruppe Healthcare
in Deutschland, Österreich & Schweiz*



Dr. Mathias Bädeker

*Knowledge Expert Healthcare
Boston Consulting Group*



Dr. Markus Hildinger

Knowledge Expert Healthcare

Für weitere Informationen zu dieser Studie kontaktieren Sie bitte:

luecke.juergen@bcg.com

baedeker.mathias@bcg.com

Eine vollständige Liste von BCG-Publikationen und Hinweise zur Anforderung von Broschüren finden Sie auf unseren Internetseiten www.bcg.com/publications und www.bcg.de.



BCG

THE BOSTON CONSULTING GROUP

Abu Dhabi
Amsterdam
Athens
Atlanta
Auckland
Bangkok
Barcelona
Beijing
Berlin
Bogotá
Boston
Brussels
Budapest
Buenos Aires
Calgary
Canberra
Casablanca

Chennai
Chicago
Cologne
Copenhagen
Dallas
Detroit
Dubai
Düsseldorf
Frankfurt
Geneva
Hamburg
Helsinki
Ho Chi Minh City
Hong Kong
Houston
Istanbul
Jakarta

Johannesburg
Kiev
Kuala Lumpur
Lisbon
London
Los Angeles
Luanda
Madrid
Melbourne
Mexico City
Miami
Milan
Minneapolis
Monterrey
Montréal
Moscow
Mumbai

Munich
Nagoya
New Delhi
New Jersey
New York
Oslo
Paris
Perth
Philadelphia
Prague
Rio de Janeiro
Rome
San Francisco
Santiago
São Paulo
Seattle
Seoul

Shanghai
Singapore
Stockholm
Stuttgart
Sydney
Taipei
Tel Aviv
Tokyo
Toronto
Vienna
Warsaw
Washington
Zurich

