



Rahmenbedingungen und Herausforderungen bei der Entwicklung von Orphan Drugs

Dr. Siegfried Throm, Geschäftsführer Forschung/Entwicklung/Innovation

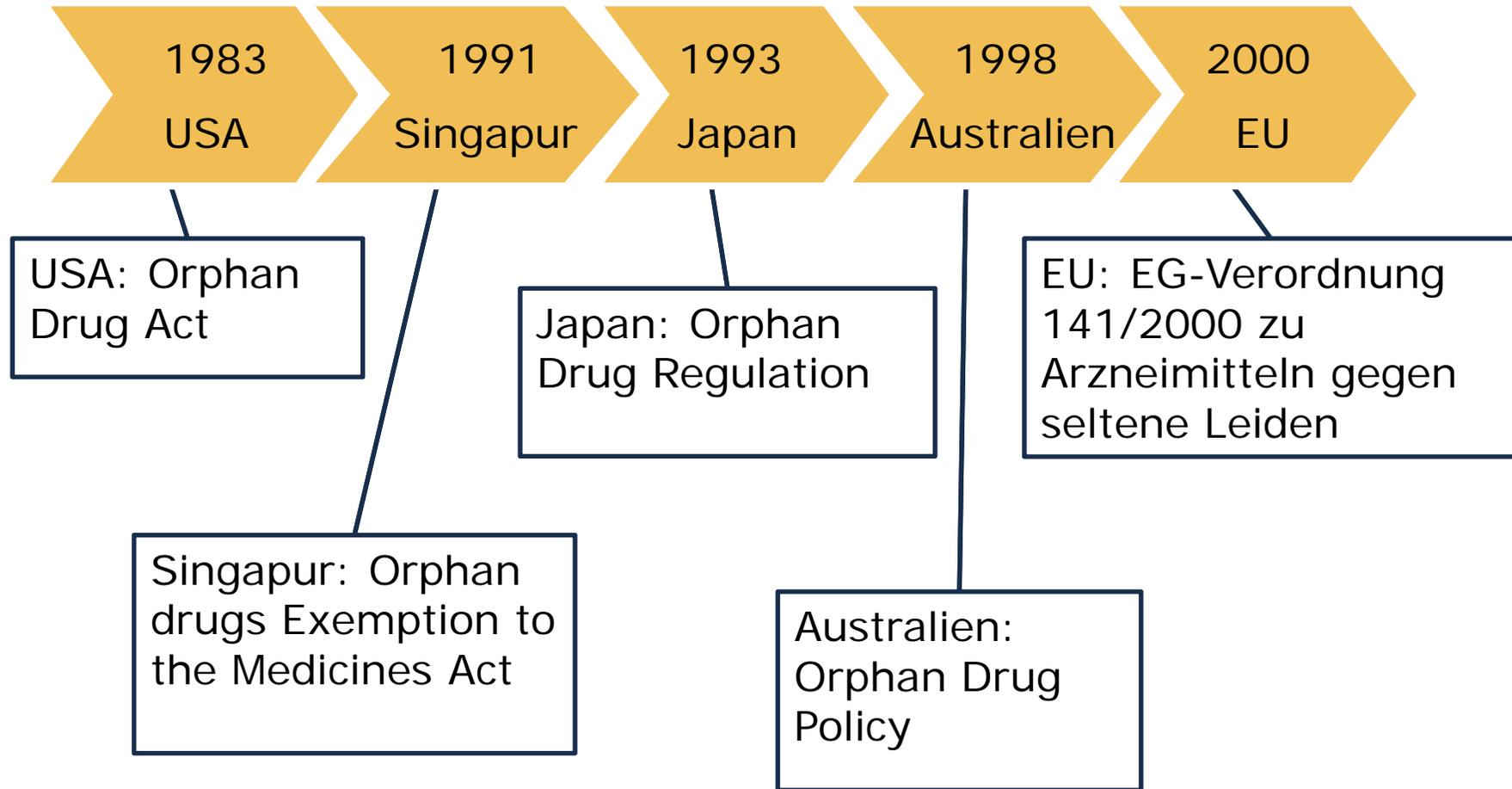
Rahmenbedingungen/Herausforderungen bei der Entwicklung von Orphan Drugs



Rahmenbedingungen/Herausforderungen bei der Entwicklung von Orphan Drugs

- Patienten mit seltenen Krankheiten haben den gleichen Anspruch auf Linderung und Heilung durch wirksame und unbedenkliche Medikamente wie solche mit häufigen Krankheiten.
- Bei der Entwicklung von Medikamenten gegen seltene Krankheiten (Orphan drugs) ist aber meist die Refinanzierung der Entwicklungskosten unter den üblichen Marktbedingungen nicht möglich.
- Daher haben viele Länder spezielle Gesetzgebungen eingeführt, mit denen die Entwicklung von Arzneimitteln zur Diagnose, Vorbeugung oder Therapie seltener Krankheiten gefördert wird.

Spezielle Orphan-Gesetzgebungen



Kernpunkte Orphan-Gesetzgebung



Patienten	ca. 30 Mio.	ca. 25 Mio.	Keine Daten
Kriterien	1 von 2.000	200.000 Patienten (ca. 1 von 1.500)	50.000 Patienten (ca. 1 von 2.500)
Gebührenerlass/ -ermäßigung	Ja	Ja	Ja
Marktexklusivität	10 Jahre	7 Jahre	10 Jahre
Steuergutschriften	Nationale Zuständigkeit	Ja (50 % für klinische Studien)	Ja (6 % für alle Studien + ggf. 50% Zuschuss auf Antrag)
Beratung (protocol assistance)	Ja	Ja	Ja

Zuerkennungen und Zulassungen



Zuerkennungen	Rund 700	Rund 2.130	ca. 180
Zulassungen	Rund 60	Rund 350	ca. 120

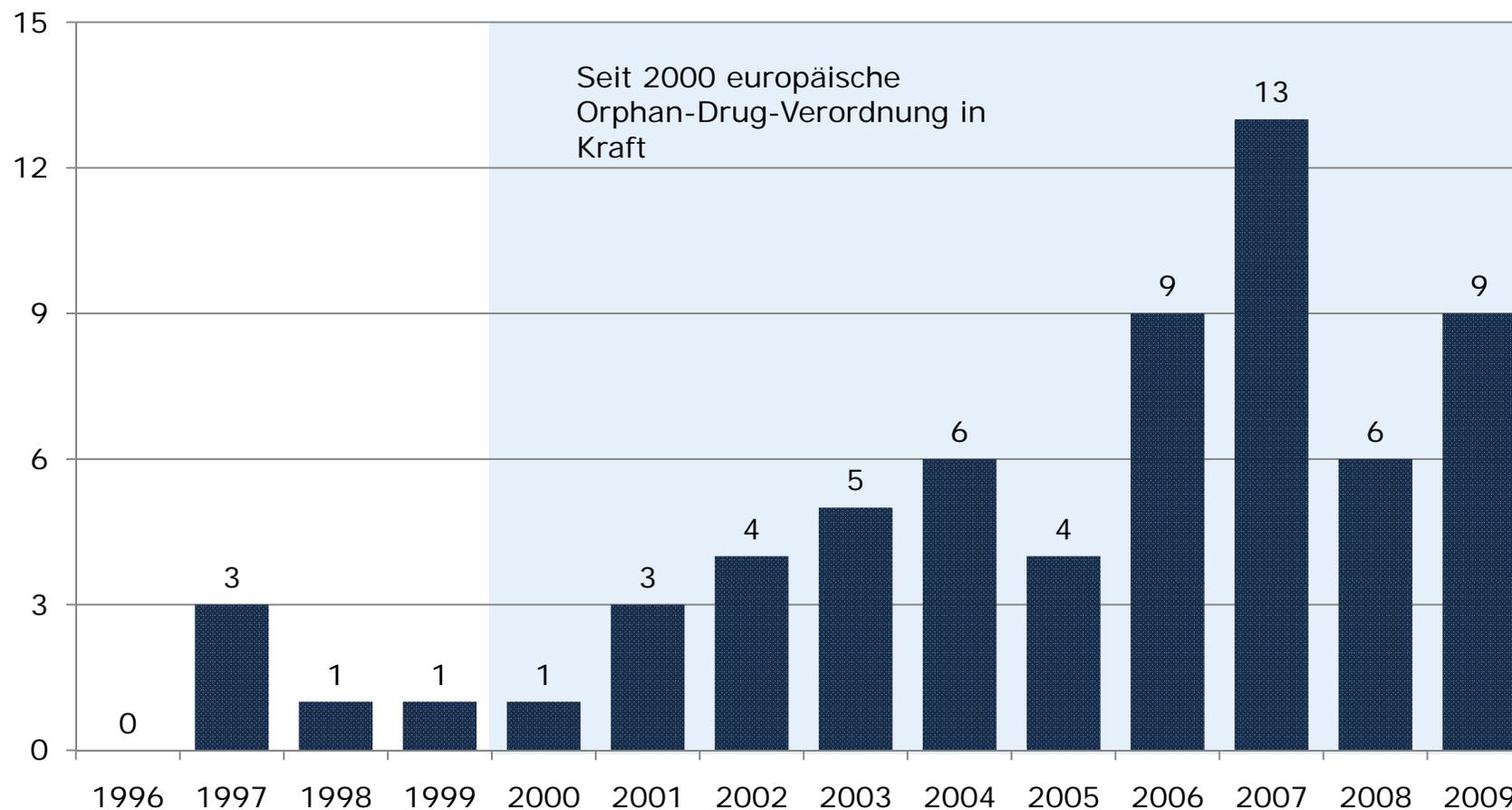
Stand EU und USA: Jan 2010
Japan: 2006

Zuerkennung des Status: Orphan Drug

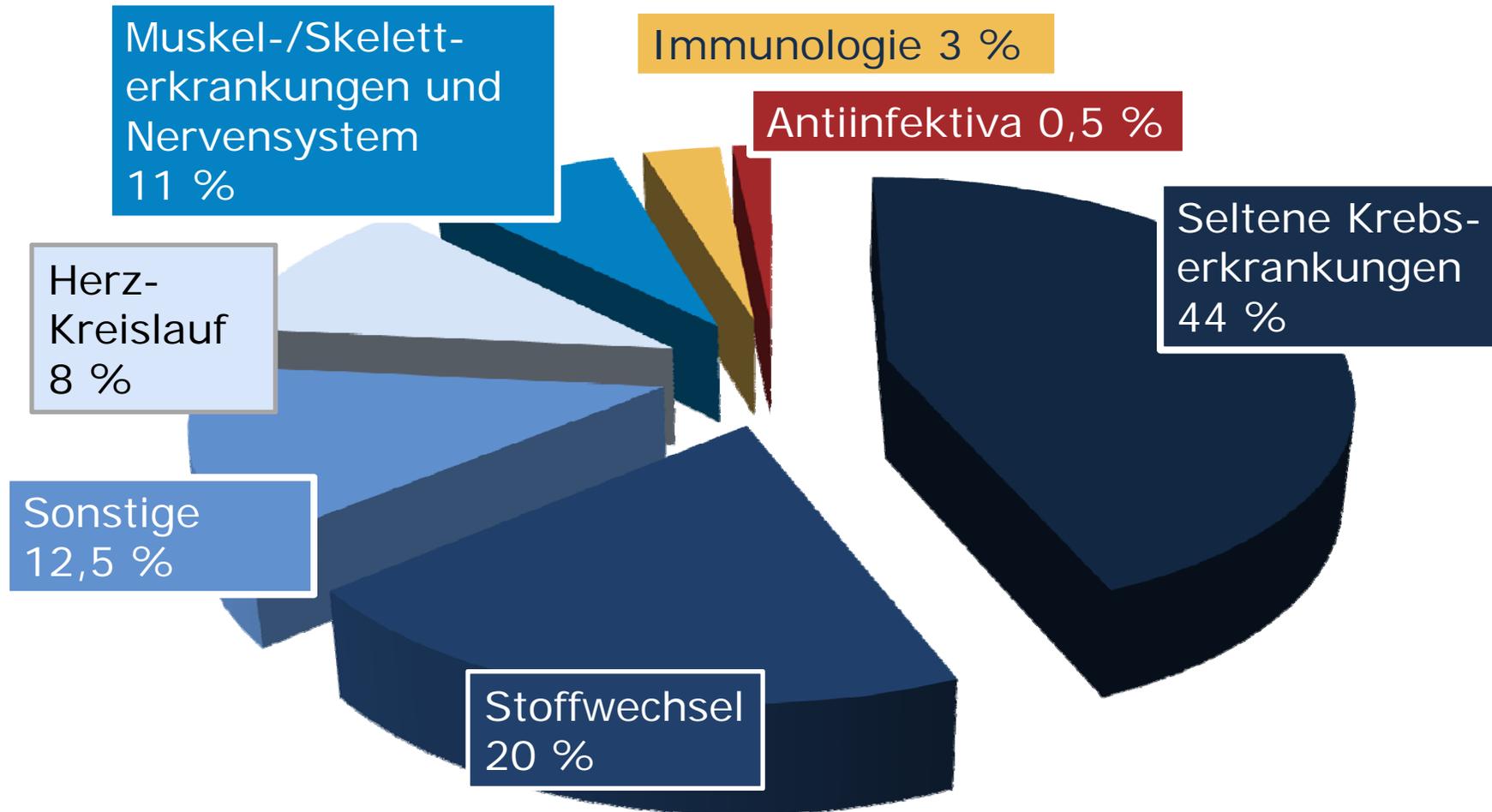


Zuerkennung des Orphan-Drug-Status
typischerweise in diesem Intervall der
Arzneimittelentwicklung

Zulassungen für Medikamente gegen seltene Krankheiten in der EU



Orphan Zulassungen in der EU: 57 Wirkstoffe gegen 64 Erkrankungen



Quelle: vfa, Stand Februar 2010

Orphan-Anreize in der EU



Kriterien für die Zuerkennung des Orphan-Status in der EU

- Medikament gegen eine lebensbedrohliche oder zur Behinderung führende Krankheit (oder „condition“); keine leichten Beschwerden
- Von dieser dürfen nicht mehr als 1 von 2.000 EU-Bürgern betroffen sein (oder Nachweis, dass Entwicklungskosten wahrscheinlich nicht wieder hereinkommen)
- Bisher ist keine zufrieden stellende Behandlung verfügbar oder das neue Medikament muss signifikanten Nutzen bringen

Zweistufiges Verfahren bei der EMA

1. Zuerkennung des Orphan-Status durch COMP
(kann in jedem Stadium der Entwicklung beantragt werden,
aber vor Zulassungsantrag)

COMP: Ausschuss für Arzneimittel gegen seltene Krankheiten
33 stimmberechtigte Mitglieder, davon 27 aus EU-Mitglied-
staaten und 3 von Patientenorganisationen (2 von Eurordis, 1
von der Krebsgesellschaft NL)

2. Zulassung durch CHMP

CHMP: Ausschuss für Humanarzneimittel
entweder „normale“ Zulassung oder „bedingte“ Zulassung
mit Nachlieferung von Daten

Besondere Herausforderungen bei der Erforschung seltener Krankheiten

- (Sehr) kleine Patientenzahlen, auch wegen schwieriger Diagnose
- Die wenigen Patienten sind geographisch weit verteilt
- Expertenwissen ist geographisch weit verteilt – wenige Wissenschaftler arbeiten an einer spezifischen seltenen Erkrankung
 - ➔ Rekrutierung für klinische Studien schwierig/langwierig
 - ➔ Sehr heterogene Patienten
 - ➔ Ethische Bedenken hinsichtlich der Placebokontrolle
 - ➔ Häufig noch keine gesicherten Indikatoren, dass eine Behandlung die Erkrankung bessert
 - ➔ Datenbanken und Materialbanken sind oft klein, lokal und nicht allgemein zugänglich oder standardisiert
 - ➔ Kaum Gemeinsamkeiten zwischen den verschiedenen seltenen Erkrankungen

Antworten auf diese Herausforderungen (I)

- **Datenbank Orphanet** (www.orpha.net) – europäisches Informationssystem für seltene Erkrankungen
- Erkenntnisse aus der **Genomforschung**, da ca. 80 % der seltenen Krankheiten genetisch bedingt sind.
- Besonders hohe Bedeutung der **Translation** von Grundlagenforschung zu neuen therapeutischen Ansätzen
- Essentiell: **Interdisziplinarität** und **Netzwerke** zur möglichst effizienten Nutzung der limitierten Ressourcen
- **Spezielle Förderung von nationalen und internationalen Netzwerken** (z. B. Nationale Netzwerke für seltene Erkrankungen in einzelnen Ländern inkl. D; ERA*-Net für seltene Erkrankungen – Frankreich, Belgien, D, Israel, Spanien, Niederlande, Türkei)

* ERA = European Research Area

Antworten auf diese Herausforderungen (II)

- **Harmonisierung der Zuerkennung des Orphan-Status:** seit November 2007 einheitliches Antragsformular von EMA und FDA
- **Harmonisierung der Verpflichtungen nach Zuerkennung:** seit März 2010 einheitlicher jährlicher Fortschrittsbericht bei EMA und FDA möglich
- **EMA-Leitlinie** für Studien mit kleinen Patientenpopulationen (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/8356105en.pdf>), z.B. spezieller Studienaufbau, der mit besonders wenigen Patienten auskommt
- **Beschleunigtes Zulassungsverfahren**, z. B. bedingte Zulassung bereits auf Basis von Phase II-Studie mit Nachlieferung von noch fehlenden Daten
- **Weltweite Patientenregister** z.B. für behandelte Patienten mit Morbus Fabry, Morbus Pompe, Mukopolysaccharidose

Beispiele für Entwicklungsstrategien (I)

Ein Wirkstoff - viele Orphan-Indikationen

- Imatinib:
bisher 7 Orphan-Zuerkennungen; 6 Zulassungen
insgesamt 225.000 Patienten (EU) behandelbar

Indikation	CML	GIST	DFSP	ALL	CEL/HES	MDS/MDP	Mastozytose
Zulassung	11/2001	05/2002	09/2006	09/2006	11/2006	11/2006	Antrag zurückgezogen
Patienten (EU)	41.000	2.250	46.000	23.000	46.000	74.000	46.000

CML chronisch myeloische Leukämie
 GIST gastrointestinaler Stromatumoren
 DFSP Dermatofibrosarcoma protuberans
 ALL akute lymphatische Leukämie

CEL/HES chronische eosinophile Leukämie/
 hypereosinophiles Syndrom
 MDS/MDP myelodysplastische/myeloproliferative
 Erkrankungen

Beispiele für Entwicklungsstrategien (II)

Bekannter Wirkstoff - neue Orphan-Indikation

- Sildenafil: Potenzmittel; Mittel gegen Lungenhochdruck
- Ibuprofen: Schmerzmittel; Behandlung eines angeborenen Herzfehlers

Orphan-Indikation als Einstieg

- Kinasehemmer (z.B. Dasatinib, Sorafenib, Sunitinib) gegen seltene, später gegen verbreitete Krebsarten
- Canakinumab gegen CAPS, später ggfs. gegen Rheuma

Orphan-Indikation als Zugpferd für neuartige Therapien

- Gentherapie (z. B. gegen Gliome, SCID)
- Nanotechnologie (z. B. Leberzellkarzinom)
- Zelltherapie (z. B. gegen seltene Lebererkrankungen)

Fazit

- Die Entwicklung von Arzneimitteln gegen eine seltene Krankheit stellt alle Beteiligten vor große Herausforderungen
- Inzwischen gibt es eine Reihe von Maßnahmen, insbesondere die Orphan Drug-Verordnung, die dazu beitragen, diese Herausforderungen zu meistern
- Aber auch neue wissenschaftliche Erkenntnisse, z.B. aus der Genomforschung, helfen hier weiter
- Dies führt dazu, dass sich immer mehr Firmen mit der Erforschung und Entwicklung von Orphan-Medikamenten befassen
- Dadurch ist der Anteil der Orphan-Medikamente bei den EU-Zulassungen in den letzten Jahren auf 20 bis 30 Prozent gestiegen
- Der geplante nationale Aktionsplan für seltene Krankheiten könnte den Trend zur Entwicklung von Orphan-Medikamenten noch verstärken

Eckpunkte für einen deutschen nationalen Aktionsplan für seltene Krankheiten

Vorschläge von vfa bio:

- 1 Etablierung eines deutschen Expertenkomitees für seltene Krankheiten
- 2 Deutsche Exzellenzzentren für seltene Krankheiten als Bestandteil europäischer Netzwerke
- 3 Verbesserung von Diagnose-Programmen und Erhöhung des Bewusstseins für seltene Krankheiten
- 4 Adäquate Codierung seltener Krankheiten
- 5 Schneller und unbürokratischer Zugang zu Orphan Drugs