

# Stand und Perspektiven der Arzneimittelzulassung zur Behandlung „Seltener Erkrankungen“

---

## Struktur:

- Definition und Verfahren
- Ergebnisse
- Schwerpunkt: Evidenz bei kleiner Zahl
- Probleme
- Herausforderungen

# Orphan medicinal product

## „Arzneimittel für seltene Leiden“

---

□ VERORDNUNG  
(EG) Nr. 141/2000  
DES  
EUROPÄISCHEN  
PARLAMENTS UND  
DES RATES vom  
16. Dezember 1999  
über Arzneimittel für  
seltene Leiden

ein nach den  
Bestimmungen  
dieser Verordnung  
ausgewiesenes  
Arzneimittel

---

# Kriterien: Leiden, Zahl oder Erlös. Nachweisen, dass

---

- das Arzneimittel für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines Leidens bestimmt ist, das lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität nach sich zieht
  - Und von dem zum Zeitpunkt der Antragstellung *in der Gemeinschaft nicht mehr als fünf von zehntausend* Personen betroffen sind.
  - Oder wenn zu *schwerer Invalidität führend oder bei vorliegendem schweren und chronischen Leiden*
  - ohne Anreize durch zu erwartende Einnahmen Entwicklungskosten nicht gedeckt würden, und keine ausreichende Maßnahme existiert;
  - Oder wenn zufriedenstellende Methoden nicht zugelassen sind oder signifikanter Vorteil (*Benefit*) einer vorhandenen zu erwarten ist
-

**application is in accordance with the following paragraphs in article 3, regulation (EC) 141/2000**

---

- ❑ Paragraph 1 - prevalence of a condition in the community
  - ❑ Paragraph 2 - potential for return on investment
  - ❑ No other methods exist in the Community
  - ❑ Other methods exist but are not considered satisfactory
  - ❑ Other satisfactory methods exist but this medicinal product will be of significant benefit to those affected by the condition
-

# Anreize (*Incentives*)

---

- ❑ Marktexklusivitätsrecht ( Art.8)
  - ❑ Vereinfachte Zulassung im zentralen Zulassungssystem (Art.7)
  - ❑ Partielle oder vollständige Kostenübernahme (Art.7.2)
  - ❑ Unterstützung durch die Agentur bei der Planung (Art.4).
-

# Market Exclusivity

---

- **Period:** ten years exclusivity  
from the date of  
marketing authorization
  - **Conditions:**  
orphan designation +  
marketing authorization throughout  
EU
  - **Scope of exclusivity:**  
no market authorization for  
similar medicinal products  
in the same indications
-

# The Procedure

---

**A sponsor submits the application to the EMEA \***

**the EMEA validates the application (day 1)**

**the COMP / EMEA prepares a summary report**

**the COMP adopts an Opinion (max. by day 90)**

**the EU Commission adopts a Decision (30 days)**

\* Pre-submission meetings with EMEA highly encouraged

---

---

# Ergebnisse

---

# Zuerkennungen (Ausweisungen; designation) und Zulassungen

---

	Zuerkennung <i>Orphan Status</i>	Zulassung <i>Marktzugang</i>
USA (1983-2007)	1715	315
EU (2000-2007)	530	35

# INDIKATIONSBEREICHE EU (%)

---

- ❑ Krebsmedikamente 50
  - ❑ immunologische Präparate 14
  - ❑ Muskel-/Skelett- und Nervensystem-Erkrankungen 12
  - ❑ Stoffwechselstörungen 11
  - ❑ Herz-Kreislauf- und Atemwegserkrankungen 11
-

# PRÄVALENZBEREICHE oder wer hat was davon ?

---

8 % im oberen Prävalenzbereich  
(3-5 von 10.000),

31 % im mittleren  
(1-3 von 10.000)

**61 % im unteren Bereich  
(kleiner 1 von 10.000).**

# Biological injectabil drugs

<b>Disease (U.S.)</b>	<b>Prevalence</b>
Psoriasis	1: 50
Hepatitis C infections	1: 100
Rheumatoid arthritis	1: 200
Severe allergic asthma	1: 800
Crohn's disease	1: 1 000
Multiple sclerosis	1: 1 000
Alpha-1 antitrypsin deficiency	1: 4 000
Sickle cell anemia	1: 4 500
Multiple myeloma	1: 6 500
Cystic fibrosis	1: 13 000
Gastrointestinal stromal tumor	1: 27 000
Fabry's disease	1: 80 000*
Gaucher's disease	1: 160 000
Tyrosinemia type 1	1: 160 000
Mucopolysaccharidosis (MPS 1)	1: 2 000 000

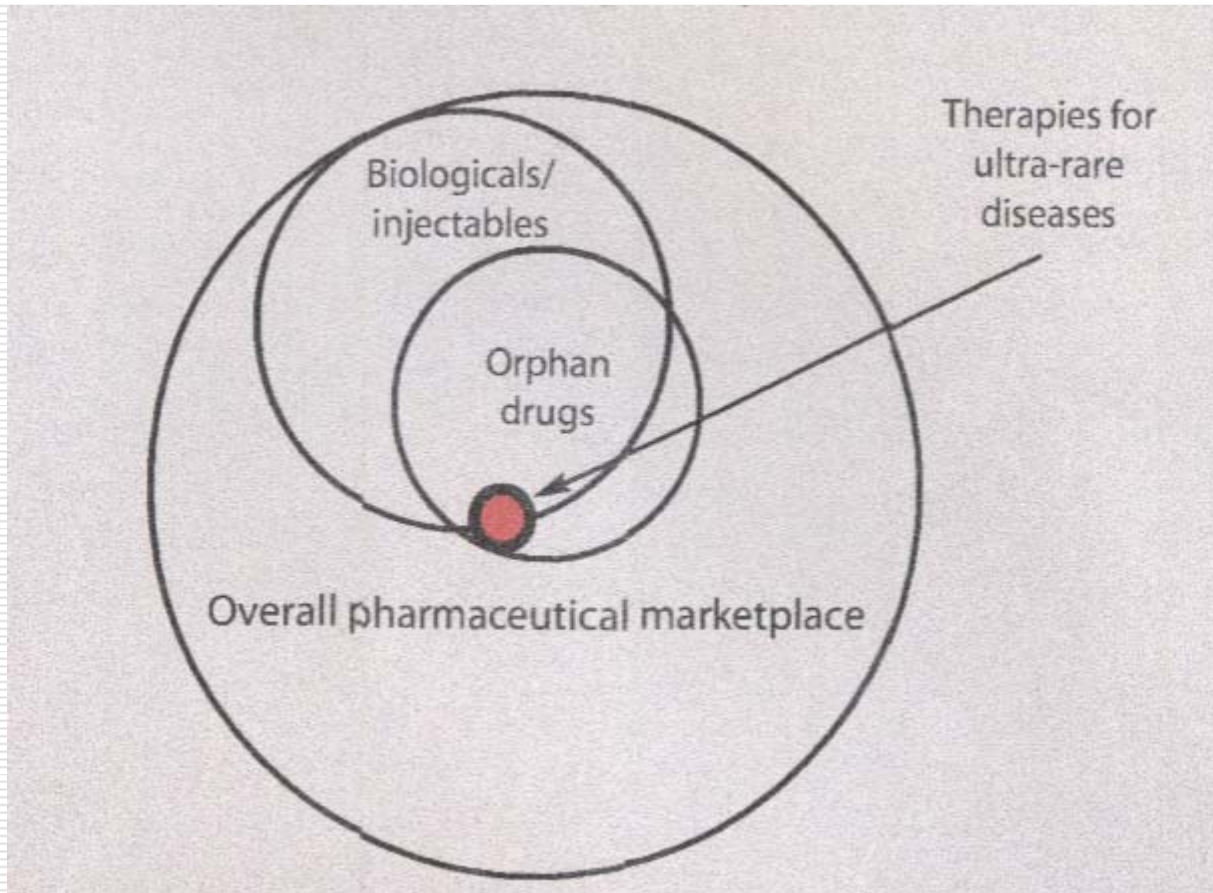
SOURCES: National Gaucher Foundation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Calkins 1986; National Multiple Sclerosis Society; National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases; CDC 1998; Alpha One Foundation; Genzyme Corp.; and Rados 2003. Following Zitter, FEBRUARY 2005  
/ MANAGED CARE

# Orphan Drugs (Beispiele)

Gruppen	Produkte	Erkrankungen
Einfache Salze	Arsen(3)oxid (Trisenox®) Zinkazetat ( <b>Galzin</b> )	APL M. Wilson
Zyklische Produkte:	<input type="checkbox"/> Imatinib ( <b>Glivec</b> ) <input type="checkbox"/> Ifosfamid ( <b>Holoxan</b> ) <input type="checkbox"/> Sildenafil (Viagra) ( <b>Revatio</b> ) <input type="checkbox"/> AZT Zidovudine ( <b>Retrovir</b> )	CML (Weichteil) Sarkome PAH  HIV
Biopharmazeut. Enzyme.	Alglucosidase Alfa ( <b>Myozyme</b> )	M. Pompe

# Anteile von Orphan Drugs am pharmazeutischen Markt

---



# Probleme mit der klinischen Forschung SE

---

- Die kritische Masse

# Subkritische Fallzahlen und angemessene Methodik

---

<b>Orphan Disease</b>	<b>Orphan Drug</b>	<b>Methode</b>	<b>n</b>
Morbus Pompe	$\alpha$ -glucosidase Myozyme	open-label h.c.	39
SCID-x1	Bovine Adagemase (Adagen®)	Fallberichte	8 von 14 Betroffenen in USA

---

# Nutzen „baut auf der Wirksamkeit auf

---

und ergänzt diese unter Einschluss medizinisch-ethischer Fragen und solchen der gesellschaftlichen Akzeptanz um weitere Dimensionen

Kommentar zum SGB V (Noftz et al.), Rz. 58

Der erhebliche Nutzen wird in der Verordnung (EG) 847/2000 der Kommission wie folgt definiert: „ *...ist ein klinisch relevanter Vorteil oder ein bedeutender Beitrag zur Behandlung von Patienten.*“

# Erheblicher Nutzen (Beispiele)

---

- Patienten, die auf die bestehenden Methoden nicht ansprechen
- klinisch relevante Sicherheitseigenschaften
- Pharmakokinetische Eigenschaften
- Vereinfachung von Formulierung oder Verabreichungsweg
- Extrem begrenzte Verfügbarkeit und Lagerungsbedingungen
- länger andauernder Unterbrechung der Versorgung mit dem genehmigten Produkt

1 ++	<b>Meta-Analyse, systematische Übersichtsarbeit von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) oder randomisierte kontrollierte Studie (RCT)</b>
2 ++	<b>Systematische Übersichtsarbeit von Beobachtungsstudien</b>
3	<b>Nicht analytische Studien, z.B. Fallberichte oder Fallserien</b>
4	<b>Expertenmeinung</b>

# Das Vorliegen einer seltenen Erkrankung

- begründet nicht automatisch die Verwendung von Evidenz unterhalb der Hierarchiestufe 1

- stellt für die zusammenfassende Beurteilung von Erkenntnissen aus Studien unterschiedlicher Evidenzhierarchie ein methodisches Problem dar.

- Die Relevanz der Endpunkte ist dabei entscheidend:  
( Wann nicht ?)

Die Evidenzklasse der zu verwendenden Studien kann und sollte vor Beginn einer Nutzenbewertung festgelegt werden; Grundlage dieser Entscheidung sind vor allem wertende Aspekte (Wann nicht?)

# M. Pompe Evidence Review:

---

- Are The results replicable
- Answer to key questions of the disease
- Look at data of all types
- Standard assessment instruments do not translate well into smaller studies

# Das ursprüngliche Prinzip

---

**Integration der  
besten verfügbaren externen Evidenz  
mit der  
persönlichen klinischen Erfahrung  
und den  
Patientenwünschen  
bei Entscheidungen über die medizinische  
Versorgung einzelner Patienten.**

# Hierarchy of Evidence

---

- Controlled observational studies
  - Randomized controlled trials
  - Uncontrolled clinical studies
  - Expert opinions
  
  - It is unfortunate that scientists and clinicians dealing with the very rare diseases often seem to be locked into the bottom of this hierarchy
  - B. Wilcken J. inherit. Metab. Dis. 24,292 (2001)
-

# Zusammenfassung

---

Das System funktioniert.

Aber:

Probleme und Herausforderungen

# Herausforderung und Probleme (1)

## Patientenselbsthilfe und Versorgungsqualität

---

- Mit OD Off label use unterbinden
  - Anreize zur Verbesserung des Umgangs mit kleinen Fallzahlen
  - Expertise fördern
  - Referenzzentren einrichten
  - Patientenregister
  - Selbsthilfegruppen
-

# Die Herausforderung:

## Patientenbeteiligung

Das Beispiel SND (Seltene Netzhautdegenerationen)

---

- ❑ **Bewusstmachen der eigenen Ressourcen** (u. a. Erfahrungsaustausch unter Gleichbetroffenen, Selbstbefragungen, Erkrankungsverläufe)
- ❑ **Formulierung von Zielen****Kompetenzerwerb** (u. a. Lernpatenschaften)
- ❑ **Instrumente** (u.a. Befundordner, Glossarportal, Themenspeicher)
- ❑ **Nutzung der eigenen Ressourcen** (in: u. a. Forschungsförderung, G-BA-Patientenbeteiligung)

# Weitere Herausforderungen und Probleme

---

- Krebsmedikamente und Seltene Erkrankungen
  - Screening und neue Prävalenzen (M. Fabry)
  - Individualisierte Medizin
  - Krankheiten Splitting
  - Konsanguinität
  - Kosten
  - Off label use
-

# Herausforderung und Probleme (2)

“We are in an exciting phase of cancer research”

---

- “With advanced diagnostic technologies and new drugs and therapies we are saving more lives, extending the lives of cancer patients, and improving their quality of life.”
- How personalized medicine is changing the cancer treatment landscape
  - New cancer drugs – from early safety and efficacy studies to late-breaking phase III clinical trials”

Eileen P. White, Ph.D., chairperson of the  
2008 Program Committee American  
Association for Cancer Research  
(AACR) April 14-16, 2008

---

# Herausforderung und Probleme(3)

## High Incidence of Later-Onset Fabry Disease Revealed by Newborn Screening

M. Spadaa et al. American Journal Human Genetics 79,31-40, 2006

---

□ Die Häufigkeit der Erkrankung wird auch in der aktuellen Literatur sehr unterschiedlich angegeben und schwankt zwischen 1:40 000 und 1:117 000.

□ Im Gegensatz dazu legt diese Studie wesentlich höhere Inzidenz nahe.

□ Demnach wären in der Bundesrepublik mindestens etwa 50.000 Patienten betroffen;

□ es ist auf jeden Fall von einer hohen Dunkelziffer auszugehen, die zwischen 50% und 99,5% liegt (arndt.rolfs@med.uni-rostock. 2008)

# Herausforderung und Probleme (4) Krankheiten „Splitting“

---

Stellungnahme des Vorsitzenden  
des Beirates zum Gesundheitsfond  
„ ... aus 80 Krankheiten 4000 Diagnosen  
machen“

Generalanzeiger 18. 4.2008

---

# Herausforderung und Probleme (5)

## Kosanguinität als Risikofaktor

vom Dahl et al., genetisch bedingte Stoffwechselerkrankungen , DÄV,2006

Krankheitsgruppe	Konsanguinitätsrate
<i>Organoazidurien (allgemein)</i>	70
<i>Harnstoffzyklusströrungen</i>	53
<i>Sonstige Stoffwechselerkrankungen</i>	ca. 60
<i>Andere Autosomal rezessive Erkrankungen</i>	Friedrichreich-Ataxie 96 Thalassämie 65
<i>Erkrankungen mit hoher Carrierfrequenz</i>	Fam. Mittelmeerfieber 29 Zystische Fibrose 44