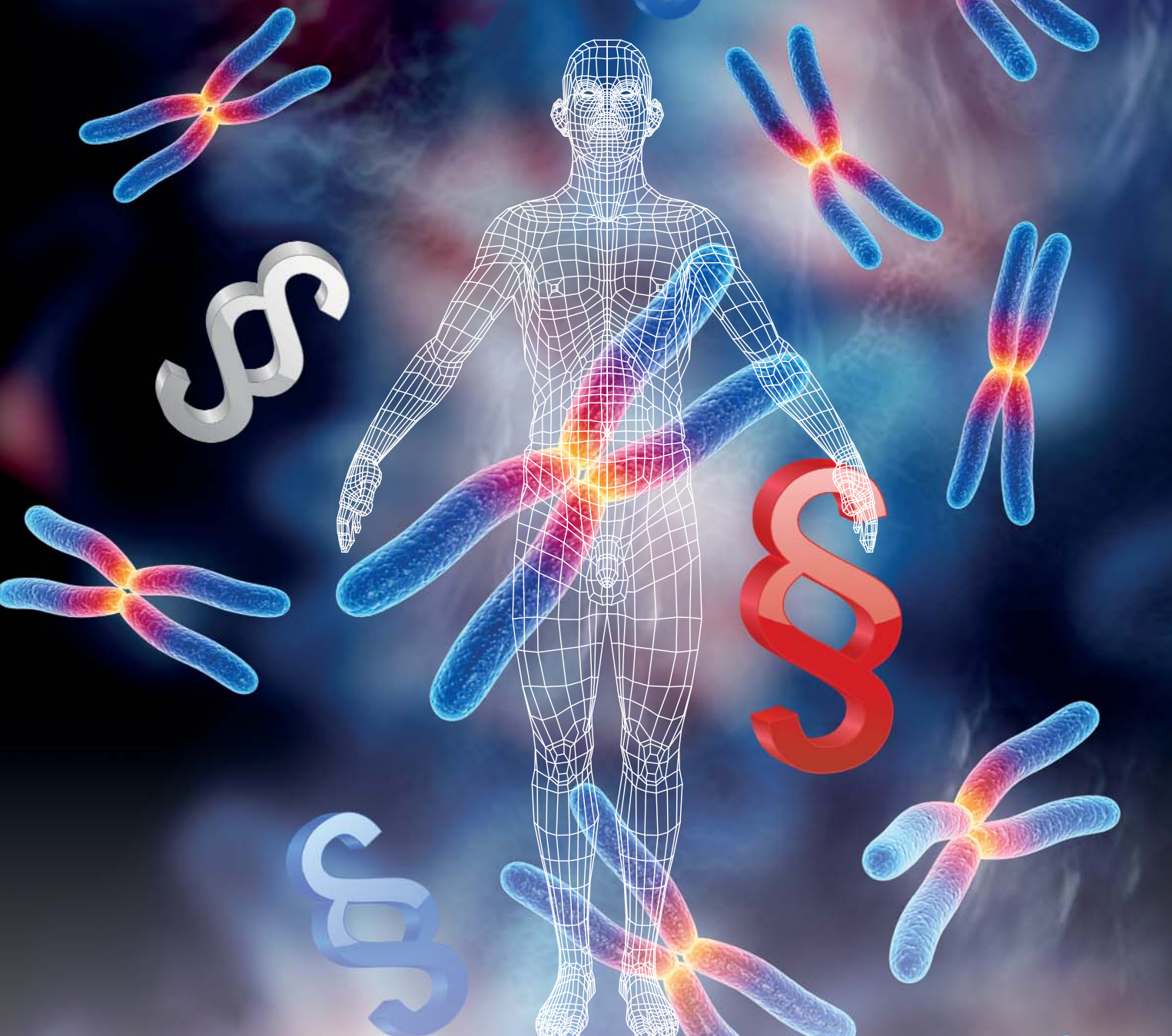


pharmazeutische medizin § 3



RECHT

Gendiagnostik in der Arzneimitteltherapie: Juristische Anforderungen

ZUR SACHE

Qualitätsregister tragen zur Produktsicherheit, Innovationsentwicklung und Standortsicherung in Europa bei



DGPharMed

Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e. V.

Der Anreiz zur Orphan Drug Entwicklung ist eine Subvention, für die man sich qualifizieren muss

Orphan Drugs in der EU – Von der Designation zur Zulassung

Patienten, die an selten vorkommenden Erkrankungen leiden, sind gegenüber anderen Patienten, die an „normalen“ Krankheiten leiden, hinsichtlich ihrer medizinischen Versorgung benachteiligt. Deshalb hat die Staatengemeinschaft Anreize für die Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung von Patienten mit seltenen Erkrankungen geschaffen. Sie sind eine Form der Subvention, für die sich interessierte Firmen nach definierten Verfahren qualifizieren müssen, die nachfolgend beschrieben sind.

| Professor Dr. Rembert Elbers, ehemals Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn, und Dr. Matthias Dormeyer, MDC RegAffairs GmbH, Köln

Einleitung

Die Versorgung von Patienten mit Erkrankungen, die nur selten vorkommen, stellt eine Herausforderung für die betroffenen Patienten, die sie betreuenden Ärzte und für die Gesellschaft dar. Schwierigkeiten und Herausforderungen ergeben sich bereits daraus, dass bei solchen Erkrankung naturgemäß weniger Erfahrung hinsichtlich deren Diagnose und Therapie existiert als bei häufiger auftretenden Krankheiten. Zudem ist es für pharmazeutische Unternehmen wirtschaftlich zu meist nicht interessant, in eine aufwendige und teure Arzneimittelentwicklung zu investieren, wenn der Markt sehr klein ist. Aus diesen Punkten kann eine Unterversorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen resultieren.

Auf dieser Problematik fußt der englische Name ‚Orphan Diseases‘ und der zugehörigen Arzneimittel ‚Orphan Drugs‘. ‚Orphan‘ steht dabei für Waise – die betroffenen Patienten sind gewissermaßen Waisenkinder der Medizin. Eine deutsche Übersetzung hat sich nie einbürgern können. Entweder wird der englische Begriff Orphan Drugs benutzt oder man spricht von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen. Das ist allerdings nach geltendem Recht in der

Europäischen Union (EU) formal nicht akkurat, denn – wie weiter unten beschrieben wird – ist die Seltenheit einer Erkrankung ein notwendiges, aber kein hinreichendes Kriterium für die Einstufung des zur Diagnose, Verhütung oder Therapie eingesetzten Arzneimittels als Orphan Drug.

In den Erwägungsgründen der EU-Gesetzgebung wird noch einmal ganz deutlich festgestellt, dass Patienten, die an einer seltenen Erkrankung leiden, selbstverständlich den gleichen moralischen und ethischen Anspruch auf Linderung oder Heilung durch wirksame und sichere Arzneimittel haben wie Patienten, deren Krankheit häufiger auftritt.

Um dem grundsätzlichen Mangel an geeigneten Medikamenten zu begegnen, wurden 1983 in den USA mit dem ‚Orphan Drug Act‘, später in anderen Ländern und im Jahr 2000 in der Europäischen Union mit der ‚Orphan Regulation‘ [1] Gesetze verabschiedet, welche die Entwicklung sogenannter Orphan Drugs fördern sollen. Dabei werden für die pharmazeutischen Unternehmen Anreize geschaffen, in die Entwicklung solcher Produkte zu investieren.

Ein Anreiz ist zum Beispiel die zehnjährige Marktexklusivität für die Anwendung eines Orphan Drugs in der

zugelassenen Indikation. Insofern stellt dieses System den Versuch dar, die wirtschaftlichen Nachteile, die aus der geringen Patientenzahl und damit beschränkten Größe des Marktes resultieren, durch geldwerte Anreize zumindest teilweise zu kompensieren. Eine Übersicht über Anreize und Unterstützung für die Entwicklung von Orphan Drugs bietet die Box 1 auf Seite 178.

Es handelt sich bei den Anreizen um eine Form der Subvention mit dem Ziel, die Entwicklung neuer Arzneimittel zur Diagnostik, Vorbeugung oder Therapie seltener Erkrankungen – Orphan Drugs – zu unterstützen und zu fördern. Da diese Subvention nicht nach dem Gießkannenprinzip verteilt werden soll, müssen sich interessierte Firmen für diese Art der Förderung qualifizieren. In der EU geschieht dies im Rahmen der ‚Orphan Designation‘, also der Ausweisung als Arzneimittel für seltene Erkrankungen.

Was genau sind Orphan Drugs?

Generell bezieht sich die Orphan Regulation der EU [1] auf Arzneimittel,

BOX 1

Anreize und Unterstützung für die Entwicklung von Orphan Drugs

Marktexklusivität für 10 Jahre für den Einsatz des Produkts in der zugelassenen Orphan Indikation. Diese Exklusivität gilt für den Wirkstoff; auch ähnliche Verbindungen sind vom Marktzutritt ausgeschlossen, es sei denn, für sie wird eine deutliche therapeutische Überlegenheit nachgewiesen.

Eine Ausweitung der Marktexklusivität auf 12 Jahre ist möglich, sofern das Produkt gemäß dem formal genehmigten pädiatrischen Prüfkonzept auch für Kinder entwickelt und zugelassen wird.

Die Entwicklung eines Orphan Drug wird durch eine Verminderung der Gebühren* unterstützt. Dies bezieht sich derzeit auf die Wissenschaftliche Beratung („Protocol Assistance“) durch die „Scientific Advice Working Party“ (SAWP), auf die Gebühren für das Zulassungsverfahren sowie auf die Gebühren für Inspektionen im Rahmen des Zulassungsverfahrens und (eingeschränkt) auf verschiedene Gebühren, die nach erfolgreicher Zulassung anfallen.

Besondere Nachlässe sind für kleine und mittelständische Unternehmen (Small and Medium Enterprises – SME) vorgesehen. Zudem sind auf EU-Ebene spezifische Forschungsförderungsprogramme verfügbar.

Schließlich kann es auf nationaler Ebene Maßnahmen geben wie z.B. steuerliche Vergünstigungen oder Gebührenreduktion für wissenschaftliche Beratung durch nationale Arzneimittelbehörden.

* Die Gebühren werden zum Beginn jeden Jahres von der EMA neu festgelegt.

die zur Diagnostik, Vorbeugung oder Therapie seltener Erkrankungen angewendet werden sollen. Die Gesetzgebung bezieht sich also immer auf die Kombination (a) der Anwendung eines Arzneimittels (b) bei einer Orphan Disease, und nicht allein auf seltene Erkrankungen, wie manchmal fälschlicherweise angenommen.

Demnach können Orphan Drugs in der EU – im Unterschied zu den USA – immer nur Arzneimittel sein, während Medizinprodukte, Nahrungsergänzungsmittel etc. ausgeschlossen sind. Weiterhin geht es um Humanarzneimittel, während Veterinärprodukte ebenfalls nicht berücksichtigt sind.

Die Seltenheit der Erkrankung ist definiert als eine Prävalenz von nicht mehr als 5 unter 10.000 Personen in der allgemeinen Population*. Dies ist ein weiterer klarer – und ebenfalls nicht selten falsch verstandener – Unterschied zu den USA: Während die epidemiologische Grenze für seltene Erkrankungen in den USA über die absolute Patientenzahl von 200.000 definiert ist, findet in der EU eine Rate Anwendung. Dies ist ein wichtiger Aspekt, hält man sich die stetige Vergrößerung der EU vor Augen. Seit die Orphan Regulation [1] im Jahr 2000 verabschiedet wurde, ist die EU-Bevölkerung von

knapp 400 auf etwa 500 Millionen gewachsen. Die Definition einer absoluten Patientenzahl hätte zur Folge gehabt, dass Orphan Diseases relativ zur Population immer seltener als solche anerkannt würden.

Neben diesen Kriterien muss ein Orphan Drug in der EU weitere Anforderungen erfüllen: Die Krankheit muss lebensbedrohend sein oder eine chronische Invalidität nach sich ziehen. Weiterhin darf es keine zufriedenstellende Methode zur Behandlung (bzw. Diagnose oder Prävention) geben oder – für den Fall, dass es eine solche Methode gibt – muss das Orphan Drug für die Behandlung des Patienten einen erheblichen Nutzen versprechen, der größer ist als der bis dahin durch Anwendung eines anderen Verfahrens erreichbare Nutzen. Insbesondere dieser letztgenannte Punkt ist häufig Anlass für Diskussionen im Rahmen der Verfahren zur Erteilung einer Orphan Designation oder zur Anerkennung als Orphan Drug und kann sogar die Grundlage einer Versagung sein.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass die Erkrankung, um die es geht, medizinisch eigenständig und anerkannt ist und nicht nur die Variante einer weniger seltenen Krankheit darstellt und die Betroffenen nur eine Subgruppe von

Patienten innerhalb einer Erkrankung bilden. Dieser Aspekt wird unten weiter erläutert.

Generelles Vorgehen – Designation, Entwicklung, Zulassung

Der erste regulatorische Schritt für die Entwicklung eines Orphan Drugs ist, dass der pharmazeutische Unternehmer oder sonst eine natürliche oder juristische Person in der EU eine Orphan Designation erteilt bekommt. Dabei handelt es sich um die wissenschaftliche Bewertung durch das „Committee for Orphan Medicinal Products“ (COMP)** bei der „European Medicines Agency“ (EMA), dass das jeweilige Produkt möglicherweise ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung werden könnte. Dazu muss der Antragssteller sein Konzept und die dahinterstehenden Hypothesen anhand von Daten plausibel machen. Die Ausweisung als mögliches Arzneimittel für seltene Erkrankungen erfolgt im Rahmen eines genau definierten Prozesses (siehe Abbildung in Box 2).

Die Orphan Designation erlaubt es dem Antragssteller, die für die Entwicklung von Orphan Drugs vorgesehenen Vergünstigungen zu nutzen. Damit ist allerdings keinerlei Schutz für den Antragssteller verbunden: Ein Wettbewerber, der an demselben Produkt in derselben Anwendung arbeitet, kann parallel dazu eine weitere Orphan Designation erhalten. Ein Beispiel ist Thalidomid zur Therapie des Multiplen Myeloms – zwischenzeitlich hatten drei unterschiedliche Sponsoren hierfür Orphan Designation bekommen.

Die Orphan Designation ist also eine Art Kennzeichnung des Produkts, dass es ein Orphan Drug werden könnte. Zum Zeitpunkt des Antrags müssen

* Es ist wichtig, Prävalenz und Inzidenz zu unterscheiden: Die Prävalenz ist die Anzahl der Erkrankungen; hier als Häufigkeit (Rate) in einer bestimmten Population (hier: Bürger der EU). Die Inzidenz ist die Anzahl der Neuerkrankungen pro Zeiteinheit.

** Details über die Zusammensetzung des COMP und die aktuellen Mitglieder sind im Internet unter www.ema.europa.eu im Menü „About us > Committees > COMP“ verfügbar.

noch keine Beweise für die Wirksamkeit und den Nutzen vorgelegt werden, sondern lediglich wissenschaftlich plausible Hypothesen, die allerdings durch experimentelle Daten belegt sein sollten. Für den Nachweis der Plausibilität der Wirksamkeit reicht in der Regel ein pharmakologisches Tiermodell.

Nach erfolgreicher Ausweisung erfolgt die Entwicklung des Produkts auf mehr oder weniger klassischem Weg. Dabei können Anreize genutzt werden, die für Orphan Drugs vorgesehen sind und zu denen die Orphan Designation den Zugang ermöglicht. Hierzu gehören beispielsweise die Reduzierung von Gebühren für die wissenschaftliche Beratung durch die EMA („Protocol Assistance“) oder die Unterstützung durch bestimmte Förderprojekte.

Die Orphan Designation kann zu jedem Zeitpunkt der Entwicklung beantragt werden, sobald ausreichend unterstützende wissenschaftliche Daten vorliegen und sofern der Antrag auf Zulassung noch nicht gestellt ist.

Ein solcher Antrag auf Zulassung kann – wie bei klassischen Arzneimitteln – gestellt werden, sobald das Datenpaket zum Beleg von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit vollständig ist. Hier findet verpflichtend das zentrale Verfahren Anwendung, das im Erfolgsfall zu einer Zulassung in allen EU-Mitgliedsstaaten führt. Dahinter steht der Gedanke, dass ein Arzneimittel, das unter EU-Förderung für nur wenige Patienten entwickelt wird, dann auch nach Möglichkeit für alle betroffenen Patienten verfügbar sein sollte.

Zu diesem Zeitpunkt muss der Antragssteller auch einen Bericht einreichen, in dem er beschreibt, dass die Kriterien für Orphan Drugs nach wie vor gelten (beispielsweise, dass nicht inzwischen eine befriedigende Therapie auf den Markt gekommen ist). Auch muss er im Bericht erklären, dass die Hypothesen, die im Antrag auf Designation präsentiert wurden, tatsächlich klinisch bestätigt werden konnten (beispielsweise, dass das Produkt einen erheblichen Nutzen für Patienten verspricht). Eine Gegenüberstellung der Anforderungen

für die Orphan Designation und die Zulassung als Orphan Drug bietet die Tabelle in Box 3. Auf weitere Details der Zulassung von Orphan Drugs wird später eingegangen.

Orphan Designation – Go's und No-Go's

Ein entscheidender Punkt für eine erfolgreiche Orphan Designation ist die Definition der Erkrankung als Orphan Disease. Diese Erkrankung sollte medizinisch anerkannt und beschrieben sein. Ihre Definition beruht ausschließlich auf den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft und ist unabhängig von der geplanten Entwicklung des Antragstellers.

Als Faustregel gilt, dass es eine notwendige Voraussetzung ist, dass die Erkrankung in medizinischen Lehrbüchern mit eigenem Namen beschrieben ist. Weiterhin zeigt die Erfahrung, dass Krankheiten, die durch einen ICD-Code (ICD – International Classification of Diseases) beschrieben werden, in der Regel weniger Probleme in der Anerkennung durch das COMP machen als solche, für die es kein ICD-Code gibt.

Generell problematisch sind Untergruppen („Subsets“) von Erkrankungen. Als ein solches Subset wird hier verstanden, dass nicht alle Patienten mit der Zielerkrankung berücksichtigt werden, sondern nur ein Teil mit spezifischen Charakteristika. Beispiele sind das metastasierende Melanom anstatt das Melanom im Allgemeinen oder HIV-assoziierte Neuropathien anstatt Neuropathien im Allgemeinen.

Der Versuch, eine Orphan Designation für ein solches Subset zu bekommen, führt in der Regel zu Diskussionen und häufig zu Versagen. Das COMP möchte in jedem Fall vermeiden, dass eine Orphan Designation für ein Arzneimittel zur Behandlung einer Untergruppe erzielt wird, obwohl das Produkt selbst breiter eingesetzt werden könnte. Im oben genannten Beispiel wäre das ein Produkt, das als Orphan Drug zur Therapie HIV-assoziiierter Neuropathien zugelassen würde, obwohl



AtoZ-CRO GmbH
Clinical Research
Overath / Germany

- **Institut für Klinische Forschung seit 1984**
- **Klinische Studien Phase I-IV, Planung, Durchführung, Auswertung, Bericht, FDA-Standard**
- **Große Patientenzahlen 200 bis 2000 in kurzer Zeit**
- **Kürzeste Rekrutierungszeiten**
- **Lokale Monitore in Deutschland, Großbritannien, Bulgarien, Estland, Lettland, Litauen, Polen, Rumänien, Serbien, Slowakei, Slowenien, Ungarn, Tschechien, Ukraine, USA und Indien**
- **Zentrales Projekt-Management sowie Koordination in Deutschland**

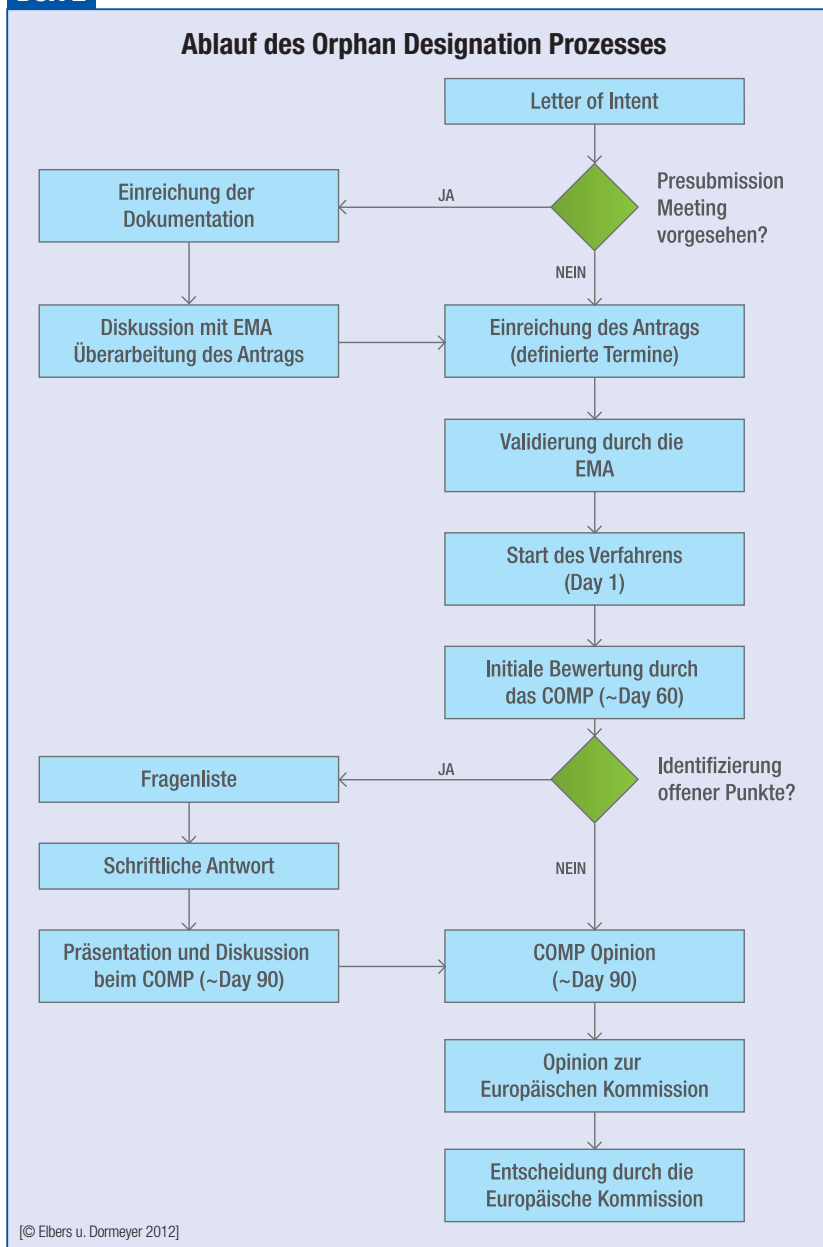
Kurzfristig Monitoring-Kapazitäten frei

AtoZ-CRO GmbH - Dr. med. K.- P. Klein
Leyenhaus 29, 51491 Overath (nahe Köln)
Tel. 02206-95990, Fax: 02206-82063
E-Mail: info@atoz-cro.de



www.atoz-cro.de

BOX 2



es viel breiter, nämlich ganz generell bei Neuropathien angewendet werden könnte.

In Einzelfällen kann das COMP eine Subpopulation für die Orphan Designation akzeptieren, z.B. wenn ein Charakteristikum dieser Untergruppe essenziell für die Wirkung des Produkts ist und die Abwesenheit dieses Charakteristikums zum Verlust der Wirksamkeit führt. Ein Beispiel ist die Ausbildung eines spezifischen Epitops als Basis für die Antikörpertherapie in der Onkologie. Dennoch sollte ein Antragsteller auch in solchen Fällen auf kritische Diskussionen vorbereitet sein.

Subsets, die generell nicht für eine Orphan Destination akzeptiert werden, sind unterschiedliche Schweregrade oder Stadien einer Erkrankung (beispielsweise Stage IV oder metastasierendes Melanom). Auch nicht akzeptiert werden Untergruppen von Patienten, in denen ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis erwartet wird – wenn z.B. das Verhältnis von Nutzen zu Risiko eines spezifischen Arzneimittels in der spezifischen Indikation so schlecht ist, dass eine Anwendung aus ethischen Gründen nur als letzte Option infrage kommt.

Die Erkrankung muss also klar von der Indikation unterschieden werden, wobei die Indikation über das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis bestimmt bzw. definiert ist, das im Rahmen der klinischen Entwicklung in der betroffenen Population gezeigt wurde. Die Orphan Designation bezieht sich in der Regel auf die Erkrankung, die zumeist breiter als die spezielle Indikation ist. Dieser

BOX 3

| Orphan Designation und Zulassung eines Orphan Drug | | [© Elbers u. Dormeyer 2012] |
|---|--|--|
| | Designation | Zulassung |
| Ziel | Anreize für die Entwicklung eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen schaffen. Eine Nutzen-Risiko-Analyse wird nicht vorgenommen | Sicherstellen, dass nur wirksame und sichere Arzneimittel mit angemessener Qualität vermarktet werden. Basis ist die Nutzen-Risiko-Analyse |
| Antragsteller | Jede natürliche oder juristische Person in der EU | Pharmazeutische Unternehmen |
| Zeitpunkt der Einreichung | Jederzeit während der Entwicklung, sobald hinreichend Daten zum Beleg von Plausibilität und Nutzen vorliegen, aber vor der Einreichung des Zulassungsantrags | Nach Abschluss der (klinischen) Entwicklung |
| Datenlage | Plausible wissenschaftliche Annahmen | Experimentell (klinisch) belegte Daten |

BOX 4

**Erlangung einer Orphan Designation –
Beispiele wichtiger Kriterien für ein erfolgreiches Verfahren**

- Der Wirkstoff bzw. das Produkt muss bereits existieren und es müssen Daten mit diesem Produkt generiert worden sein. Dies mag auf den ersten Blick kurios wirken, aber es gab in der Tat Fälle, in denen eine Orphan Designation für ein Produkt beantragt wurde, das noch gar nicht existierte, sondern nur geplant war und für das Daten von einem verwandten Produkt extrapoliert wurden.
- Das Produkt ist für die Anwendung in der Zielerkrankung nicht in der EU oder einem Mitgliedstaat der EU zugelassen.
- Die pharmakologische Rationale und der Wirkmechanismus sollen plausibel sein. Das COMP erwartet, dass zumindest experimentelle Daten aus einem anerkannten pharmakologischen Tiermodell vorgelegt werden. Ein deutlich härterer Beleg sind klinische Daten aus der Anwendung an betroffenen Patienten. Dies bedeutet in der Regel jedoch nicht, dass das COMP klinische Belege fordert. Ausnahmen hiervon sind beispielsweise Therapeutika gegen Erkrankungen, für die es bisher keine Tiermodelle gibt (wie manche Immuntherapeutika). In solchen Fällen wird ein klinischer Beleg benötigt.
- Der Antragsteller muss ausschließen, dass die Prävalenz der Orphan Disease oberhalb von 5 pro 10.000 liegt. Dies wird umso schwieriger, je näher die errechnete Prävalenz an den gesetzlich definierten Grenzwert reicht. Die Erfahrung zeigt, dass das COMP bereits bei einer Prävalenz von mehr 4 pro 10.000 zurückhaltend wirkt und zu Versagungen neigt, da von einer gewissen Unsicherheit der Prävalenzabschätzung ausgegangen werden muss.

Aspekt wird weiter unten noch detaillierter geschildert.

Ein weiterer Aspekt, der häufig zu Diskussionen mit dem COMP führt oder Versagungen begründet, ist die Forderung, dass ein Orphan Drug einen erheblichen Nutzen ("Significant Benefit" [1]) verglichen mit bestehenden Therapien bieten muss. Ein solcher Zusatznutzen ist ein klinisch relevanter Vorteil entweder in dem Sinne, dass das Produkt verbesserte Wirksamkeit oder Sicherheit zeigt oder einen bedeutenden Beitrag zur Behandlung betroffener Patienten leistet. Ein solcher 'Significant Benefit' muss zur Erlangung einer Orphan Designation dargelegt werden, wenn es für dieselbe Erkrankung bereits zugelassene Produkte gibt. Das bedeutet aber nicht, dass man diesen Punkt bereits durch klinische Daten belegen muss.

Ein hinreichender wissenschaftlicher Beleg für die medizinische Plausibilität des Antrags und eine solide Argumentation, die den potenziellen 'Significant Benefit' unterstützt, sind essenzielle Voraussetzungen für ein erfolgreiches Verfahren. Zu den weiteren Kriterien dafür zählen Sachverhalte, wie sie in Box 4 dargelegt sind. Andererseits gibt

es Umstände, die in der Regel zu einer Versagung der Orphan Designation führen (siehe Box 5). Es handelt sich in Box 5 um Beispiele; sie mögen teilweise skurril wirken, beruhen aber alle auf Anträgen, die tatsächlich einmal gestellt worden waren.

Beispiele von Orphan Diseases

Der Grenzwert für eine Orphan Disease von 5 pro 10.000 entspricht 500 Patienten in einer Millionenstadt wie Köln. Diese Zahl wird häufig mit Überraschung aufgenommen, da dies in der Regel gar nicht als „selten“ empfunden wird. Tatsächlich sind zahlreiche onkologische Erkrankungen anerkannte Orphan Diseases – beispielsweise de facto alle Formen der Leukämie, Gliom, Pankreaskarzinom und viele mehr.

Es werden als Orphan Disease eher Erkrankungen erwartet, die allenfalls in Einzelfällen vorkommen. Ein Beispiel dafür ist die Progerie (im engeren Sinne Hutchinson-Gilford Syndrom), eine Erbkrankheit, die mit überschnellem Altern einhergeht. Die Prävalenz dieser Erkrankung ist mit geschätzt

einem Fall pro etwa 8 Millionen Lebendgeburten sehr niedrig. Progerie ist eine anerkannte Orphan Disease, für die es nach wie vor kein Arzneimittel gibt.

Aus diesen Beispielen wird deutlich, dass Orphan Diseases eine heterogene Gruppe von Krankheiten darstellen. Entsprechend findet man nicht selten Zulassungen für Orphan Drugs, die sich auf zwei pivotale Studien mit jeweils einigen Hundert oder Tausend Patienten stützen, wie dies bei häufiger vorkommenden Erkrankungen üblich ist.

Es gibt aber auch Orphan Drugs, für die im jeweiligen Zulassungsantrag lediglich eine Serie an Fallstudien vorgelegt wurde. Die Herausforderung für den Antragssteller besteht dann allerdings darin, die Behörde zu überzeugen, dass mit einer solch knappen Datenbasis ein vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Verhältnis angemessen belegt werden kann und dass die Erhebung eines größeren Datenpaketes nicht möglich, angemessen und/oder notwendig ist.

Die Europäische Kommission führt ein 'Register of designated Orphan Medicinal Products' [2], in der alle Produkte aufgeführt sind, die jemals eine Orphan Designation erhalten haben (derzeit mehr als 1.000 Produkte). Parallel dazu bietet die EMA eine Datenbank [3], in der Details zu allen Orphan Drugs präsentiert werden.

Das Phänomen, dass Arzneimitteln eher für häufiger vorkommende Erkrankungen entwickelt werden, findet sich vergleichbar auch bei der Entwicklung von Orphan Drugs wieder. So zeigen die Erfahrungen aus den ersten zehn Jahren mit der 'Orphan Regulation' [1], dass etwa jedes zweite Orphan Drug eine Orphan Disease adressiert, die eine Prävalenz von mindestens 1 pro 10.000 hat, entsprechend mindestens 100 Patienten in einer Millionenstadt wie Köln. Die sehr seltenen Erkrankungen sind in der Liste der zugelassenen Orphan Drugs unterrepräsentiert: Nur 12 der 63 bis 2010 zugelassenen Orphan Drugs (19 Prozent) sind für Erkrankungen gedacht, die eine Prävalenz von nicht mehr 0,1 pro 10.000 aufweisen (entsprechend 10 Patienten in Köln).

Erkrankung versus Indikation

Wie bereits erwähnt, muss die Orphan Designation die Erkrankung an sich abdecken und soll sich nicht auf eine Indikation oder Subindikation beziehen. Das bedeutet allerdings nicht, dass die Entwicklung entsprechend breit aufgesetzt sein muss. Die Designation ist als eine Art Schirm zu verstehen, unter der sich die klinische Entwicklung abspielen muss. Man kann seine Zielindikation beliebig schmal wählen, darf aber nicht breiter sein als die Orphan Erkrankung, wenn man diesen Status aufrechterhalten möchte.

Während die Erkrankung Basis für die Designation ist und auf Basis der medizinischen Standards definiert wird, erfolgt die Festlegung der Indikation auf der Basis der geplanten Studien und deren Ein- und Ausschlusskriterien und den resultierenden Populationen, in denen ein vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Verhältnis gezeigt wurde.

Beispiele, die zur Versagung einer Orphan Designation führen können

- Anträge, die auf einer Argumentation beruhen, die den gängigen naturwissenschaftlichen Paradigmen widerspricht.
- Die im Fokus stehende Erkrankung ist bisher in der medizinischen Literatur nicht beschrieben.
- Es gibt keinen oder nur einen schwachen wissenschaftlichen Zusammenhang zwischen der Wirkung des Produkts und der Besserung der Erkrankung. Die Plausibilität der Wirksamkeit beruht also nicht auf Daten, sondern nur auf Hypothesen.
- Der Nutzen, den das neue Produkt bieten soll, realisiert sich nicht im klinischen Bereich, sondern liegt auf wirtschaftlichem Gebiet.
- Die eingereichten Daten beziehen sich nicht auf das Produkt, sondern auf eine strukturell ähnliche Verbindung.

Beispielsweise bezog sich die Orphan Designation für den Wirkstoff Trabectedin auf die Behandlung des Weichteilsarkoms; zugelassen wurde der Wirkstoff am Ende unter dem Namen Yondelis® für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Weichteilsarkom nach Versagen von Anthrazyklinen und Ifosfamid bzw. von

Patienten, bei denen sich die Anwendung dieser Mittel nicht eignet.

Es gibt auch einige Orphan Drugs, in denen die zugelassene Indikation gleich der Orphan Erkrankung ist: Ein Beispiel ist Dexrazoxan (Savene®), das als Orphan Drug zur Behandlung der Anthrazyklin-Extravasation in Erwachsenen zugelassen ist. Die Erkrankung, für die

ANZEIGE

www.proDERM.de

proDERM 
WHERE EXPERTS ARE COMMITTED.

*Looking for
professional solutions in
dermatological trials?*

INDEPENDENT CONTRACT RESEARCH

DERMATOLOGY | OPHTHALMOLOGY | ALLERGOLOGY | ORAL CARE

APPROACH

CUSTOMIZED SOLUTIONS

STUDY TYPES

TOLERANCE, BIOEQUIVALENCE,
PROOF OF CONCEPT

EQUIPMENT

INNOVATIVE & VALIDATED

RECRUITING

EXTENSIVE PATIENT DATABASE

CLINICAL IMAGING

CORE LAB, DEDICATED SYSTEMS,
AUTOMATED ANALYSIS

SITE MANAGEMENT

MULTICENTER TRIALS

für den Wirkstoff Dexrazoxan eine Orphan Designation erteilt worden war, ist – bis auf die Alterseinschränkung – gleichlautend.

Anforderungen an die Entwicklung von Orphan Drugs

Die Entwicklung von Orphan Drugs entspricht weitestgehend der Entwicklung klassischer Arzneimittel für häufige Erkrankungen. Gleiches gilt für die Zulassung – es gibt keinerlei formale Regularien, die besondere Anforderungen für ein Orphan Produkt definieren.

Dies gilt insbesondere für die chemisch-pharmazeutische Entwicklung und für die nicht-klinischen Untersuchungen. Ethisch oder wissenschaftlich ließe sich auch nicht rechtfertigen, warum man bei Produkten zur Anwendung bei Patienten mit einer seltenen Erkrankung bei der Qualität oder der Sicherheit, die durch tierexperimentelle Studien abgeschätzt werden kann, Abstriche machen wollte.

Auch formal unterscheiden sich die Anforderungen an die klinische Entwicklung von Produkten zur Anwendung bei Patienten mit einer Orphan Disease nicht von denen von Produkten zur Anwendung bei Patienten mit nicht-seltener Erkrankung. Allerdings gibt es de facto einige wichtige Unterschiede. Der wichtigste Unterschied ist eben gerade die Seltenheit der Erkrankung, die häufig den Grund für geringe Rekrutierungsraten darstellt.

Um bei diesem fundamentalen Problem Hilfestellung zu leisten, wurde die ‚Guideline on Clinical Trials in Small Populations‘ [4] verabschiedet. In dieser Guideline wird allerdings klar festgestellt, dass es keine spezifischen Methoden gibt, um Studien in kleinen Populationen zu planen, durchzuführen und auszuwerten. Es gibt allerdings Methoden, um die Aussagekraft zu maximieren. Hierzu gehört, dass nach Möglichkeit „harte“ Endpunkte, mit hoher klinischer Relevanz evaluiert werden sollten. Dabei sind kontrollierte Studien mit geringer statistischer Power unkontrollierten Studien vorzuziehen. Es werden auch weitere mögliche Studiendesigns (wie „n-of-1 designs“ und „response adaptive methods“) diskutiert, die Anwendung finden könnten.

| EU Designation | Product | Designated Orphan indication | Sponsor | Designation date | Trademark: EU designated or implemented by |
|----------------|--|---|-------------------------------------|------------------|--|
| EU/2/00/001 | Somatropin | AIDS wasting | Merck Serono Europe Limited | 08/08/2000 | |
| EU/2/00/002 | Corticosteroid Dexamethasone | Treatment of acute myeloid leukaemia | Wyeth Europe Ltd. | 18/10/2000 | |
| EU/2/00/003 | 1,1-(Bis(2-ethylhexyl)-1,1-dicyclohexyl-2-ethyl)ethane | Treatment of Gaucher disease | Orphan Europe S.p.A. | 16/10/2000 | Zovancha EU/2/00/003/01/1/2/000 |
| EU/2/00/007 | N-carbamoyl-L-glutamic acid | Treatment of leucophaegines syndrome (MAGS) deficiency | Orphan Europe S.p.A. | 18/10/2000 | Orphanol EU/2/00/007/01/1/2/000 |
| EU/2/00/010 | Ameglicin hydrochloride | Treatment of essential thrombocythemia | Stem Pharmaceutical Development Ltd | 20/12/2000 | Stem EU/2/00/010/01/1/2/000 |
| EU/2/00/014 | Busulfan (continuous use) | Busulfan followed by cyclophosphamide (BuCy2) is indicated as conditioning treatment prior to transplantation, haematopoietic progenitor cell transplantation, autologous stem cell transplantation, allogeneic transplantation, cord or placental stem cell transplantation, and transplantation of hematopoietic stem cells (HSCs) in patients with aplastic anemia | Pfizer Europe Medicines | 24/11/2000 | Busulfan EU/2/00/014/01/1/2/000 |
| EU/2/00/017 | glatiramer (continuous use) | | Merck Serono Europe Limited | 01/01/2001 | EU/2/00/017/01/1/2/000 |

„Register of designated Orphan Medicinal Products“ im Internet unter <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/orphreg.htm>

Für weitere Details sei auf die Guideline verwiesen.

Hier tut sich ein mögliches Spannungsfeld auf, dass nämlich einerseits die ‚Small Population Guideline‘ [4] den Einsatz harter Endpunkte nahelegt, dass aber andererseits die Verwendung von Surrogat-Endpunkten häufig kleinere Fallzahlen und kürzere Behandlungszeiten erlauben. Entsprechend sollten nur solche Surrogat-Endpunkte Anwendung finden, deren Prädiktivität hinreichend gezeigt worden ist und die für die vorliegende Erkrankung validiert wurden. Zu bedenken ist dabei, dass im Rahmen der Zulassung die Frage aufgeworfen wird, was der Patientennutzen ist beziehungsweise welche klinische Relevanz die Ergebnisse haben. Diese Punkte werden durch einen Surrogat-Endpunkt in der Regel nicht angemessen erfasst.

Die Definition der Kontrollgruppe ist selten trivial. Da Orphan Diseases nach der amtlichen Definition schwerwiegende Krankheiten sind, ist häufig eine Placebo-Gruppe ethisch nur schwer zu rechtfertigen. In manchen Fällen ist ein Add-on-Ansatz möglich; da es für viele seltene Erkrankungen aber keine geeignete Therapie gibt, ist ein solches Vorgehen nicht immer möglich. Unter Umständen kann dann dafür Sorge getragen werden, dass alle Patienten, die an der Studie teilnehmen, den gängigen Behandlungsstandard, die Verum-Gruppe zusätzlich das Ad-on und die Kon-

troll-Gruppe ein Placebo erhalten. Ein solcher Ansatz findet recht häufig bei Enzym-Ersatz-Therapien Anwendung.

Wegen des Mangels an geeigneten Therapien zur Behandlung einer seltenen Erkrankung kann häufig auch keine angemessene aktive Kontrolle definiert werden. Eine Alternative könnte dann eine unkontrollierte Studie sein, in der gegebenenfalls mit Baseline oder mit einer historischen Kontrolle verglichen wird. Obwohl diese Vorgehensweisen nicht geschätzt sind, wurden die pivotalen Studien von etwa einem Drittel der zugelassenen Orphan Produkte mit solchen Kontrollgruppen durchgeführt.

Da häufig also ungewöhnliche Ansätze für die klinische Entwicklung von Orphan Drugs gewählt werden müssen, ist es dringend geraten, die geplante Strategie im Rahmen eines wissenschaftlichen Beratungsgesprächs mit Zulassungsbehörden abzuklären. Dies ist auch vom Gesetzgeber gewollt und unterstützt: Die Gebühren für eine wissenschaftliche Beratung bei der SAWP (Scientific Advice Working Party, deren Beratung final durch das CHMP bestätigt wird) sind für Orphan Produkte reduziert. Eine solche Beratung wird als ‚Protocol Assistance‘ bezeichnet, was mitunter zu Verwirrung und Verwechslung mit dem US-amerikanischen ‚Special Protocol Assessment‘ führt. Trotz des irreführenden Namens können bei dieser Beratung klinische, nicht-klinische und chemisch-

pharmazeutische Fragen diskutiert werden; das Verfahren ist nicht – wie man aus dem Namen schließen könnte – auf das Protokoll der klinischen Prüfung beschränkt.

In der Tat deuten Analysen an, dass Zulassungsanträge, die auf Studien basieren, für die ‚Protocol Assistance‘ eingeholt wurde, in der Regel häufiger erfolgreich abgeschlossen werden und die folgenden Zulassungsverfahren glatter ablaufen.

Die Zulassung von Orphan Drugs

Es ist ein weitverbreitetes Gerücht, dass die Zulassung von Orphan Drugs einfacher und schneller geht als von klassischen Arzneimitteln. In Wahrheit ist das aber nicht zutreffend. Wie bereits erwähnt, gibt es keine Regularien, die besondere Verfahren für die Zulassung von Orphan Drugs vorsehen, mit einer einzigen Ausnahme: Orphan Drugs müssen über das zentrale Verfahren zugelassen werden.

In der Tat scheitern Orphan Produkte im Zulassungsverfahren häufiger als Nicht-Orphan Produkte und das Zulassungsverfahren selbst dauert in der Regel länger für Orphan Produkte. Hierzu ist jedoch anzumerken, dass Orphan Drugs häufig von kleinen Firmen mit eng begrenzten Ressourcen entwickelt werden, was eine umfassende Entwicklung in schwer zugänglichen Therapiegebieten zu einer besonderen Herausforderung macht.

Ein wichtiger Punkt im Verfahren ist, dass die Zulassung von Orphan Drugs nicht durch das COMP erteilt wird, sondern durch das CHMP (Committee for Human Medicinal Products). Das COMP ist jedoch insoweit in den Prozess involviert, als dass es im Rahmen des Zulassungsverfahrens erneut prüft, ob die Orphan Kriterien nach wie vor erfüllt sind.

Sollte das COMP im Rahmen dieser Prüfung feststellen, dass die Voraussetzungen nicht mehr erfüllt sind, beeinträchtigt dies nicht den Zulassungsprozess an sich, lediglich der Weg der Zulassung als Orphan Drug wird damit für den Antragsteller verschlossen.

Wegen der Seltenheit der Erkrankung werden Orphan Produkte häufig mit

nur einer pivotalen Studie zugelassen – dies gilt tatsächlich für etwa jedes zweite Produkt. Im Rahmen der Bewertung durch das CHMP wird dazu häufig ein ‚Points to Consider‘ Dokument [5] herangezogen, das unter anderem auf Zulassungsanträge eingeht, die mit nur einer pivotalen Studie eingereicht werden. In diesem Dokument werden Aspekte gelistet, die in solchen Fällen von Relevanz sind wie z.B. die interne und externe Validität der Daten, das Vorliegen von außergewöhnlich überzeugenden Daten, starke statistische Evidenz. Die Erfahrung mit solchen Fällen zeigt, dass das CHMP besonderes Augenmerk auf den Patientennutzen richtet. Dieser ist, wie ausgeführt, durch Studien mit einem klinisch relevanten harten Endpunkt leichter zu belegen als durch Studien mit einem Surrogatendpunkt.

In der europäischen Gesetzgebung sind zwei Besonderheiten in der pharmazeutischen Gesetzgebung vorgesehen, die es erlauben, mit unvollständigen klinischen Daten Zulassung zu erreichen: Das sind ‚Exceptional Circumstances‘ (Ausnahmefälle) und ‚Conditional Approval‘ (Genehmigung vorbehaltlich besonderer Bedingungen). Der entscheidende Unterschied zwischen diesen beiden Sonderformen der Zulassung ist, dass sich der Antragsteller bei einem ‚Conditional Approval‘ verpflichtet, die fehlenden klinischen Daten nachzureichen, während bei einer Zulassung unter ‚Exceptional Circumstances‘ von der Behörde anerkannt wird,

das es nicht möglich ist, umfassende Daten vorzulegen. Die Gründe hierfür sind formal festgelegt und eine mögliche Rechtfertigung ist die Seltenheit der angestrebten Indikation. Orphan Drugs sind allerdings nicht automatisch für dieses Verfahren qualifiziert, sondern müssen dies spezifisch beantragen und die Eignung rechtfertigen. Trotzdem sind etwa ein Drittel aller Orphan Drugs über diese Verfahren zugelassen.

Fazit und Ausblick

Seit die Orphan Gesetzgebung vor zwölf Jahren in der EU etabliert wurde, haben mehr als 1.000 Produkte eine Orphan Designation bekommen und es wurden mehr als 70 Orphan Drugs zugelassen. Dies entspricht etwa einem Viertel aller neuen Produkte, die in dieser Zeit unter dem zentralen Verfahren von der EMA für die EU zugelassen wurden.

Dieser zweifellos positiven Entwicklung steht eine geschätzte Gesamtzahl von 3.000 bis 8.000 Orphan Diseases gegenüber. Entsprechend kann und muss erwartet werden, dass Orphan Drugs auch weiterhin eine wichtige Rolle in der Arzneimittelentwicklung spielen werden. |

Die Literaturliste und Hinweise auf weitere Dokumente zur Sache können in der Redaktion angefordert werden unter: boebue@boebue.de

AUTOREN



Prof. Dr. Rembert Elbers leitete bis 2013 beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die Stabsstelle „Orphan Drugs“ und war seit 2001 der deutsche Vertreter im COMP der EMA.

Kontakt
rembertelbers@googlemail.com



Dr. Matthias Dormeyer ist Geschäftsführer der MDC RegAffairs GmbH in Köln und hat sich in seiner Tätigkeit als regulatorischer Berater und Dienstleister unter anderem auf Orphan Drugs spezialisiert.

Kontakt
dormeyer@mdc-regaffairs.com