

BPI-Positionspapier

Orphan Drugs

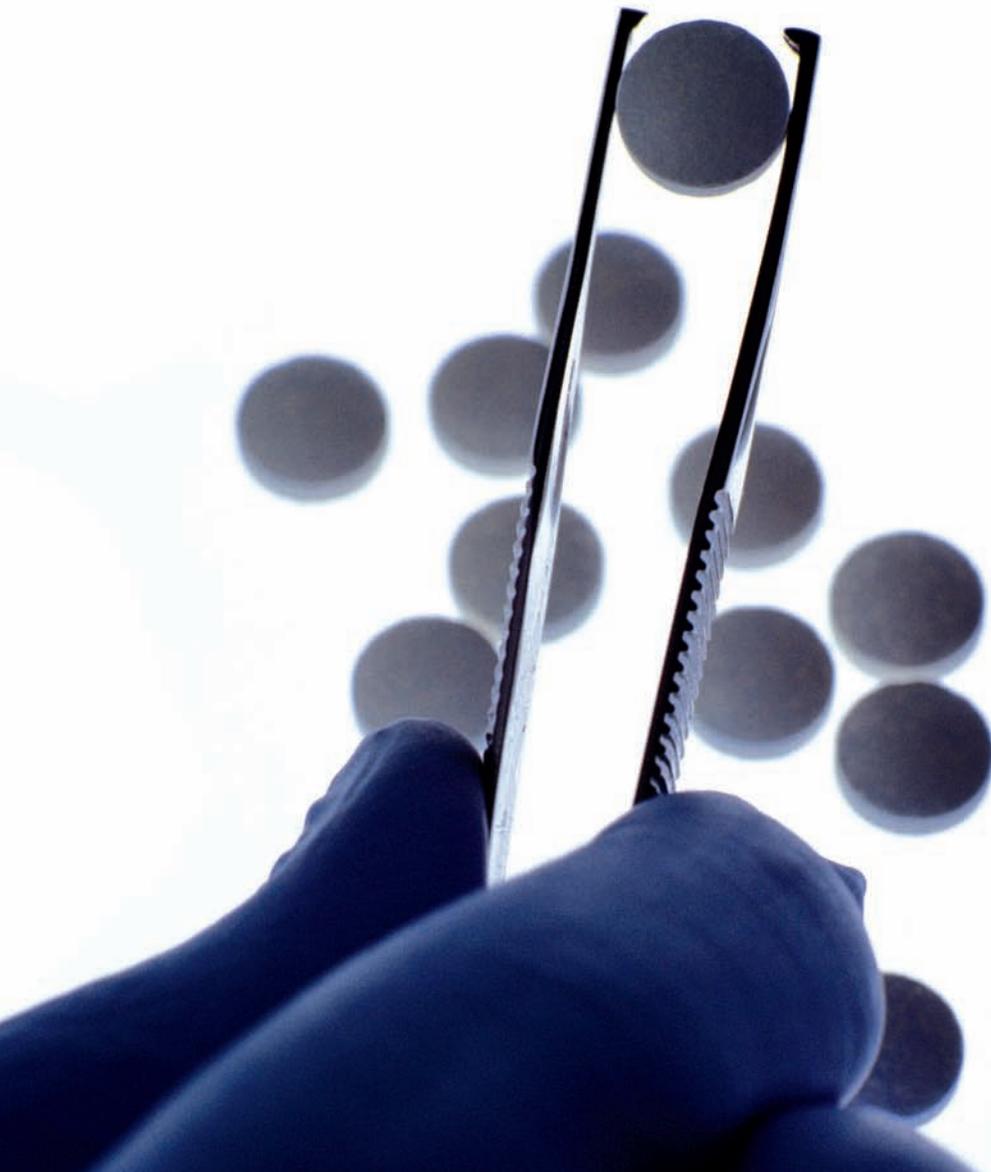
(Arzneimittel für seltene Leiden)

Compassionate Use

Wirtschaftliche Anreize

Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV

BPI



Inhalt

Zusammenfassung	_02
1. Einführung	_04
2. Wirtschaftlichkeit	_04
3. Zwangsabschlag und Festbetragsregelungen konträr zu wirtschaftlicher Privilegierung von Orphan Drugs	_05
4. Regeln für die Förderung der Entwicklung von Orphan Drugs	_06
5. Kriterien für Ausweisung als Orphan Drug: Verordnung (EG) 141/2000	_08
6. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)	_08
7. Anreize für die Entwicklung von Orphan Drugs	_09
8. Auswirkungen der EG-Kinderarzneimittelverordnung auf die Entwicklung von Orphan Drugs	_11
9. Compassionate Use und schnelle Verfügbarkeit von Orphan Drugs für Patienten	_11
10. Orphan Drugs erfüllen im Stadium der klinischen Prüfung per se die Bedingungen für Compassionate Use	_13
11. Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV: Sozialgesetzbuch V (SGB V)	_13
12. Auswirkungen auf die Sozialgesetzgebung (SGB V)	_14
Glossar	_16

Zusammenfassung

Orphan Drugs sind Arzneimittel für seltene Erkrankungen, die lebensbedrohlich oder schwerwiegend sind und für die bisher keine oder keine zufriedenstellenden Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Meist sind Gendefekte die Ursache solcher Erkrankungen, so dass überproportional häufig Kinder und Neugeborene betroffen sind.

Obwohl sich die technischen Möglichkeiten zur Erforschung von Medikamenten für derartige Erkrankungen gerade in den letzten Jahren enorm verbessert haben und deutlich mehr Forschungsaktivität in diesem wichtigen Bereich in Deutschland möglich wäre, rechnen sich diese Entwicklungen wegen der kleinen Marktvolumina unter regulären Marktbedingungen für Unternehmen ökonomisch nicht, eine Amortisierung der Ausgaben für Forschung und Entwicklung kann unter Marktbedingungen in der Regel nicht erreicht werden. Von daher bedarf es für die Entwicklung von Orphan Drugs besonderer Erleichterungen.

Im BPI haben sich interessierte Unternehmen zusammengeschlossen und Vorschläge erarbeitet, um die Situation für die Entwicklung dieser Arzneimittel weiter zu verbessern und die möglichst frühzeitige und hinreichende Verfügbarkeit dieser Therapien für Patienten in Deutschland zu erhalten und wo nötig auszubauen.

Folgende Themen sind dabei von besonderer Bedeutung:

1. Erhalt des bisherigen EU-Anreizsystems und Verbesserung des nationalen Anreizsystems in Deutschland

Das Anreizsystem, das auf europäischer Ebene für die Entwicklung von Orphan Drugs mit der Verordnung (EG) 141/2000 geschaffen worden ist, hat sich als sehr erfolgreich erwiesen und soll daher für die Zukunft in der bisherigen Form erhalten bleiben.

In Deutschland ist im Gegensatz zu anderen Mitgliedstaaten der EU trotz europäischer Vorgaben ein nationales Anreizsystem, das die Entwicklung und die klinische Prüfung im Bereich der Orphan Drugs fördert, nur in Ansätzen vorhanden. Es bedarf hier weiterer Aktivitäten, damit Patienten in Deutschland schnelleren Zugang zu diesen Arzneimitteln erhalten und deutsche Unternehmen im europäischen Wettbewerb gleichberechtigt sind. Das deutsche Anreizsystem sollte Steuererleichterungen für Unternehmen vorsehen, die an Orphan Drugs forschen. Außerdem dürfen Orphan Drugs weder unter die Festbetragsregelung fallen noch sollen sie der Zwangsabschlagregelung unterliegen. Die Schaffung von Anreizen zur Entwicklung von Orphan Drugs ist vor allem für kleine und mittlere Unternehmen von entscheidender Bedeutung. Deren Förderung sowie die Förderung der Forschung im Bereich seltener Leiden stehen nicht erst seit der so genannten Lissabon-Strategie im besonderen Fokus der EU und ihrer Institutionen.

2. Kein Zweitmeinungsverfahren für Orphan Drugs

Orphan Drugs sind von der Anwendung des Zweitmeinungsverfahrens generell auszunehmen.

Bei Orphan Drugs besteht in der Regel keine Behandlungsalternative, da das Fehlen einer zufriedenstellenden Behandlungsmöglichkeit eine Grundbedingung für die Ausweisung eines Arzneimittels als Orphan Drug ist. Damit entfällt ein wichtiger Grund für die Überprüfung einer Verordnung eines Orphan Drugs durch einen ärztlichen Zweitgutachter.

Es kommt hinzu, dass die Diagnose einer seltenen Erkrankung nahezu ausschließlich von spezialisierten Ärzten in besonderen Zentren häufig im Umfeld von Universitätskliniken gestellt wird, so dass bei seltenen Erkrankungen auch eine Überprüfung der Diagnose nicht erforderlich ist, da der „Arzt für besondere Arznei-

mittel“ - der mögliche Zweitgutachter - in der Regel in Bezug auf seltene Erkrankungen keine überlegene ärztliche Kompetenz aufweisen wird. Das Einholen einer Zweitmeinung bei Orphan Drugs verursacht einen zusätzlichen bürokratischen Aufwand, dessen Zweck fraglich ist und der in vielen Fällen zu einer verzögerten Versorgung für den betroffenen Patienten führt.

3. Schaffung von verbesserten Rahmenbedingungen für die Verordnungsfähigkeit von Orphan Drugs zu Lasten der GKV

Der „Compassionate Use“ - also die geduldete Anwendung eines Arzneimittels vor der Zulassung aus humanitären Erwägungen - ist seit dem Inkrafttreten der 14. AMG-Novelle auch in Deutschland möglich. Dies bedeutet, dass Orphan Drugs bedürftigen Patienten früher als bisher zur Verfügung gestellt werden können. Das deutsche Sozialrecht sieht zurzeit aber nur in Ausnahmefällen vor, dass Arzneimittel, die nicht zugelassen sind, zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden dürfen. Somit sind klare gesetzliche Rahmenbedingungen für den Bereich der Sozialversi-

cherung hinsichtlich der Verordnungsfähigkeit von Orphan Drugs im Rahmen des „Compassionate Use“ zu Lasten der GKV erforderlich, damit Arzneimittel bedürftigen Patienten möglichst frühzeitig und in ausreichendem Maß zur Verfügung gestellt werden können. Dies ist auch deshalb dringend erforderlich, damit die für die Therapie von Patienten im Rahmen des „Compassionate Use“ anfallenden Kosten nicht von den gesetzlich krankenversicherten Patienten selbst getragen werden müssen, weil entsprechende sozialrechtliche Regelungen fehlen.

Patienten, die an seltenen Erkrankungen leiden, benötigen rasche Hilfe, da für sie meist keine Therapiealternativen bestehen. Die Förderung der Forschung im Bereich Orphan Drugs ist daher von großem öffentlichen Interesse. Demzufolge ist es erforderlich, dass der Gesetzgeber für verlässliche politische Rahmenbedingungen im Hinblick auf die Planungssicherheit für pharmazeutische Unternehmen vor dem Hintergrund der langen Entwicklungszeit eines Arzneimittels sorgt. Nur durch nachhaltige Konzepte kann auch auf Dauer dafür gesorgt werden, dass die Beforschung von Arzneistoffen im Bereich der Orphan Drugs weiterhin attraktiv ist.

1. Einführung

Orphan Drugs (sog. Waisenkinder unter den Arzneimitteln) werden Präparate genannt, die der Behandlung seltener und sehr seltener Erkrankungen dienen, die lebensbedrohlich oder schwerwiegend sind und für die es bisher keine oder keine zufriedenstellenden Behandlungsmethoden gibt.

Dieses betrifft 5.000 bis 8.000 der rund 30.000 bis heute bekannten Erkrankungen, wobei das Spektrum Stoffwechselstörungen, bestimmte Krebsformen, Infektionskrankheiten und neurologische Erkrankungen umfasst. Für viele der Erkrankungen sind die Krankheitsursachen nicht geklärt, so dass weniger als 1.000 der bekannten seltenen Erkrankungen - häufig die mit höchster Prävalenz - von einem Minimum an Therapiemaßnahmen profitieren können. Bei etwa 80 % der Erkrankungen liegen Gendefekte zugrunde, so dass überproportional häufig Kinder und Neugeborene betroffen sind.

Es ist das Recht von Patienten mit seltenen Erkrankungen gleichermaßen mit wirksamen und sicheren Arzneimitteln versorgt zu werden, wie Patienten, die an einer weit verbreiteten Krankheit leiden. Für den einzelnen Patienten ist es nicht relevant, ob seine Erkrankung selten auftritt. Aus diesem Grund sind Politik, Krankenkassen und Pharmaindustrie gefordert, dafür Sorge zu tragen, dass auch diesen Patienten die notwendigen Therapien zur Verfügung stehen.

2. Wirtschaftlichkeit

Die Wirtschaftlichkeit einer Arzneimittelentwicklung steht in direktem Bezug zur Marktgröße. Die Investitionen, die für die Entwicklung eines Arzneimittels - welche sich über einen Zeitraum von bis zu 15 Jahren erstrecken kann - aufgebracht werden müssen, belaufen sich auf mehrere Hundert Millionen Euro. Diese Investitionen können normalerweise am Markt nur dann wieder erwirtschaftet werden, wenn die Arzneimittel für eine große Anzahl von Patienten bestimmt sind, wie dies z. B. bei sogenannten Volkskrankheiten der Fall ist.

Aufgrund der kleinen Märkte von Orphan Drugs ist es unter regulären Bedingungen für Unternehmen wenig attraktiv, Arzneimittel für seltene Erkrankungen zu entwickeln, da eine Amortisierung der Forschungs- und Entwicklungsausgaben (F&E-Ausgaben) kaum erreicht werden kann. Vor diesem Hintergrund bedarf es für die Entwicklung von Orphan Drugs besonderer Erleichterungen.

Solche Anreize müssen auch für kleine und mittlere Unternehmen (KMU), insbesondere aus der Biotechnologie, attraktiv sein. Diese arbeiten bevorzugt in dem genannten Bereich. Die Förderung von KMU steht nicht zuletzt seit der Lissabon-Strategie, die Europa bis 2010 zukunftsfähig machen soll, in der EU im besonderen Fokus.

Wegen der lang dauernden Entwicklungsprozesse ist es für pharmazeutische Unternehmen von größter Bedeutung, sich in einem klaren politischen Umfeld mit verlässlichen Rahmenbedingungen zu bewegen, da eine wirtschaftlich zuverlässige Planung sonst kaum möglich ist.

3. Zwangssabschlag und Festbetragsregelungen konträr zu wirtschaftlicher Privilegierung von Orphan Drugs

Die Erhebung eines Zwangssabschlages auf Orphan Drugs in Deutschland steht - unabhängig von dessen Höhe - in deutlichem Widerspruch zur Intention des europäischen Gesetzgebers, Anreize für die Entwicklung von Orphan Drugs zu schaffen. Mit einer solchen Regelung wird die wirtschaftliche Privilegierung dieser Arzneimittelgruppe durch das Europäische Gemeinschaftsrecht teilweise zunichte gemacht.

Ebenso sind Festbetragsregelungen bei Orphan Drugs verfehlt. Diese Art von Arzneimitteln kann per se nicht in den Anwendungsbereich der Festbetragsregelung fallen, da eine zehnjährige Marktexklusivität gewährleistet ist. Selbst nach Ablauf dieser Marktexklusivität werden sich zur Behandlung eines seltenen Leidens kaum mehrere Arzneimittel finden, die für die Behandlung derselben Krankheit zugelassen sind. Sollten mehrere Präparate vorhanden sein, so unterscheiden sich diese in der Regel durch unterschiedliche therapeutische Ansätze, sind daher nicht austauschbar und für die Bildung von Festbetragsgruppen nicht geeignet.

Die Einbeziehung von Orphan Drugs in das Verfahren zur Verordnung „besonderer Arzneimittel“ („Zweitmeinungsverfahren“) kann das gesetzgeberische Ziel, die Therapiequalität bei der Anwendung von Spezialpräparaten zu verbessern, prinzipiell nicht verwirklichen. Das so genannte Zweitmeinungsverfahren wird in § 73d SGB V geregelt. Es besagt, dass der behandelnde Arzt bei der Verordnung „besonderer Arzneimittel“ einen zweiten Arzt hinzuziehen muss. Der Gesetzgeber definiert „besondere Arzneimittel“ im Sinne des § 73d SGB V als „Spezialpräparate mit hohen Jahrestherapiekosten oder mit erheblichem Risikopotential“. Orphan Drugs könnten damit unter die Bestimmungen von § 73d SGB V fallen, da diese Arzneimittel infolge der nur geringen Patientenzahl meist hochpreisig sind.

Bei der ärztlichen Verordnung eines Orphan Drug ist jedoch das Einholen einer Zweitmeinung nicht sinnvoll und damit entbehrlich. Bei Orphan Drugs besteht in der Regel keine Behandlungsalternative, da - wie bereits dargestellt - das Fehlen einer zufriedenstellenden Behandlungsmöglichkeit eine Grundbedingung für die Ausweisung eines Arzneimittels als Orphan Drug ist. Damit entfällt ein wichtiger Grund für die Überprüfung einer Verordnung eines Orphan Drug durch einen ärztlichen Zweitgutachter.

Das Zweitmeinungsverfahren macht grundsätzlich nur dann Sinn, wenn gleichzeitig ein weiteres Arzneimittel mit geringeren Jahrestherapiekosten zur Verfügung steht, das für die Behandlung ebenfalls geeignet ist. Wenn aber keine geeignete Therapiealternative besteht, kann eine zugelassene Therapie dem Patienten nicht vorenthalten werden.

Weiteres Ziel des im SGB V verankerten Zweitmeinungsverfahrens ist die Sicherstellung eines indikationsgerechten Einsatzes hochpreisiger bzw. risikoreicher Arzneimittel. Dies wird bei Orphan Drugs bereits jedoch durch Zuerkennung des besonderen Status sichergestellt, da diese Arzneimittel speziell für die Behandlung einer bestimmten seltenen Erkrankung entwickelt werden.

Hinzu kommt, dass die Diagnose einer seltenen Erkrankung nahezu ausschließlich von spezialisierten Ärzten in besonderen Zentren häufig im Umfeld von Universitätskliniken gestellt wird, so dass bei seltenen Erkrankungen auch eine Überprüfung der Diagnose nicht erforderlich ist, da der „Arzt für besondere Arzneimittel“ - der potenzielle Zweitgutachter - in der Regel in Bezug auf seltene Erkrankungen keine überlegene ärztliche Kompetenz aufweisen wird.

Orphan Drugs sind aus den genannten Gründen von der Anwendung des Zweitmeinungsverfahrens generell auszunehmen.

4. Regeln für die Förderung der Entwicklung von Orphan Drugs

Zwangsabschläge, Diskussionen zu Festbeträgen und zur Anwendung des Zweitmeinungsverfahrens auf Orphan Drugs oder ähnliche Eingriffe in den Markt gefährden nicht nur die Versorgung der Patienten, sondern auch innovative Ansätze von Pharma- und Biotechunternehmen, die auf diesem Feld tätig sind. Solche nationalen Regelungen stellen die Versorgung der Patienten in Deutschland mit innovativen Orphan Drugs in Frage, nehmen den Pharma- und Biotechunternehmen in Deutschland die Möglichkeit, sich auch zukünftig auf diesem Gebiet zu engagieren und benachteiligen sie gegenüber Unternehmen in anderen EU-Mitgliedstaaten.

Um den wirtschaftlichen Nachteil der Orphan Drugs zu kompensieren, haben das Europäische Parlament und der Rat die Verordnung (EG) 141/2000 für Orphan Drugs erlassen. Diese verfolgt das Ziel, Anreize für die Erforschung, Entwicklung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln für seltene Leiden zu schaffen und ein Gemeinschaftsverfahren für die Ausweisung von Arzneimitteln als Orphan Drug festzulegen.

Seit Januar 2000 ist diese Verordnung direkt in allen Mitgliedstaaten rechtlich wirksam. Mit der Verordnung wurden in der EU für pharmazeutische Unternehmen in etwa vergleichbare Anreize geschaffen, wie sie sich im internationalen Umfeld schon lange bewährt hatten und dort auch Forschung & Entwicklung für Orphan Drugs vorangebracht haben:

Solche Regelungen konterkarieren zudem die Absichten der Lissabon-Strategie, die im März 2005 vom Europäischen Rat neu belebt worden ist und nun noch stärker als bisher auf die Bereiche Wachstum und Beschäftigung fokussiert.

- US: „Orphan Drug Act“ 1983
- Japan: „Orphan Drug Legislation“ 1993
- Singapur: „Orphan Legislation“ 1997
- Australien: „Orphan Legislation“ 1998

Status von Anträgen auf Ausweisung als Orphan Drug bei der EMEA - Stand: Juli 2008

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
Eingereichte Anträge	72	83	80	87	108	118	104	125	54	831
Positive COMP Stellungnahmen	26	64	43	54	75	88	81	97	45	573
Ausweisungen durch die EU-Kommission	14	64	49	55	72	88	80	98	32	552
Endgültige negative COMP Stellungnahmen	0	1	3	1	4	0	2	1	0	12
Zurückgezogene Anträge	6	27	30	41	22	30	20	19	20	215

Quelle: EMEA

Mit dieser europäischen Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden wurden die ersten wichtigen positiven Schritte getan, um den industriepolitischen Standortnachteil für die europäische pharmazeutische Industrie im Bereich der Beforschung seltener Erkrankungen zu reduzieren.

Dieses kommt den Patienten in den europäischen Mitgliedstaaten unmittelbar zugute, weil auf diesem Weg wirksame Arzneimittel gegen ihre Leiden von der Industrie gezielter entwickelt werden können.

Industrie und Universitäten haben diesen neuen Ansatz positiv aufgegriffen: Inzwischen liegen 552 Ausweisungen (Designations) und 46 Zulassungen für Orphan Drugs vor (Stand: Juli 2008). Die überwiegende Mehrheit der als Orphan Drug ausgewiesenen Arzneimittel betrifft die folgenden Therapiegebiete:

- Krebs (36 %)
 - Stoffwechselstörungen (21 %)
 - Immunsystemstörungen (11 %)
 - Herz-Kreislauf- und Atemwegserkrankungen (12 %)
- (Stand: April 2005)¹

Die einzelnen Mitgliedstaaten der EU sind darüber hinaus aufgefordert, spezifische nationale Anreize für die Entwicklung von Orphan Drugs zu schaffen. Der COMP hat dazu Ansätze vorgeschlagen wie:

- Gebührenverzicht,
- Forschungsförderung,
- Steuernachlässe,
- unterstützende Politik bei der Preisfindung und Kostenübernahme sowie
- Gründung eines nationalen Präsidiums für Orphan Drugs, um die zum Teil mangelhafte Vernetzung zwischen behandelnden Ärzten, Kliniken und Forschungseinrichtungen zu verbessern.

Da Steuernachlässe, wie sie z.B. in den USA gewährt werden, wegen der Zuständigkeit der einzelnen Mitgliedstaaten auf Ebene der EU nicht möglich sind, ist hier in Deutschland eher an steuerliche Anreize zu denken, aber auch an weitere Maßnahmen, wie beispielsweise eine Verbesserung bzw. Vereinfachung der Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenversicherung.

¹ Commission Staff Working Document on the experience acquired as a result of the application of Regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products and account of the public health benefits obtained Document on the basis of Article 10 of Regulation (EC) No 141/2000.

5. Kriterien für Ausweisung als Orphan Drug: Verordnung (EG) 141/2000

Um Missbrauch dieser Verordnung auszuschließen, wurden in Europa spezifische Kriterien für die Ausweisung eines Arzneimittels als Orphan Drug angelegt, die wissenschaftlich zu belegen sind.

So muss der Ansatz für eine Entwicklung medizinisch plausibel sein und es muss sich um eine lebensrettende oder eine dauerhafte Behinderung vermin- dernde Maßnahme handeln. Hinzu kommt, dass nicht eine bereits zufriedenstellende Therapie in der EU bestehen darf bzw. dass der Nachweis erbracht werden muss, dass das neue Arzneimittel den betroffenen Patienten einen erheblichen Nutzen (significant benefit) bringt. Dies ist eine Forderung, die es in den USA in dieser Form nicht gibt.

Als epidemiologisches Kriterium für die EU gilt, dass eine Prävalenz von höchstens fünf Patienten von 10.000 Personen gefordert wird, d. h. in der EU dürfen zur gleichen Zeit nicht mehr als fünf von 10.000 EU-Bürgern von der Krankheit betroffen sein.

Darüber hinaus können auch wirtschaftliche Kriterien, wie die fehlende Möglichkeit mit dem betreffenden Arzneimittel aufgrund zu geringer Patientenzahlen eine ausreichende Rendite (return on investment) zu erwirtschaften, bei der Entscheidung über den Orphan Drug-Status Berücksichtigung finden, wenn die Prävalenzzahlen überschritten sind.

Seit November 2007 können Antragsteller, die eine Ausweisung als Orphan Drug sowohl in Europa als auch in Amerika beabsichtigen, einen gemeinsamen Antrag bei EMEA und der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA stellen, der jedoch durch beide Einrichtungen unabhängig voneinander bewertet wird.

6. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)

Innerhalb der EMEA wurde ein Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) eingerichtet, der dafür verantwortlich ist, die Anträge für eine Ausweisung als Orphan Drug zu überprüfen und gemäß der Verordnung (EG) 141/2000 ein Gutachten zu erstellen, aufgrund dessen die EU-Kommission die Ausweisung als Orphan Drug erteilen kann.

Dieser Ausschuss umfasst pro Mitgliedstaat ein Mitglied, insgesamt derzeit 39 Mitglieder und einen Vorsitzenden sowie einen Stellvertreter. Darunter sind auch zwei Vertreter von Patientenorganisationen, die von der EU-Kommission benannt werden, ein Vertreter der Europäischen Kommission, zwei nicht abstimmungsberechtigte Mitglieder, die durch EWR-Mitgliedstaaten nominiert werden, drei von der EU-Kommission auf Empfehlung der EMEA benannte Mitglieder, sowie vier allgemeine Beobachter.

Über seine oben angegebene Aufgabe hinaus ist der COMP aber auch mit wissenschaftlichen und politischen Aufgaben betraut: So wirkt er beratend für die EU-Kommission, wie z. B. bei der Weiterentwicklung von detaillierten Leit- und Richtlinien oder bei Vereinbarungen mit Patienten- und anderen Gruppen, und baut internationale Kooperationen auf.

7. Anreize für die Entwicklung von Orphan Drugs

Angebote von Seiten der EU

Die Liste der Anreize umfasst unter anderem die folgenden Punkte (z. T. nicht spezifisch für Orphan Drugs):

- Seit November 2005 ist die zentrale Zulassung verbindlich für Orphan Drugs
- Zehn Jahre Marktexklusivität (12 Jahre bei Orphan Drugs, die auch Kinderarzneimittel sind)*
- Unterstützung bei der Erstellung des Prüfplans und des Zulassungsantrags, z. B. Scientific advice und Protokoll-Assistenz, ohne dass Gebühren erhoben werden
- Reduzierte Gebühren für Antragstellung sowie für Maßnahmen vor und nach der Zulassung z. B. Inspektionen und jährliche Gebühren (nur für kleine und mittlere Unternehmen möglich)
- Direkte Forschungsförderung aus dem 7. FRP (2007 - 2013)
- Beschleunigtes Beurteilungsverfahren (Fast Track Procedure), gemäß der Verordnung (EG) 726/2004, Art. 14 (9)²
- Genehmigung vorbehaltlich besonderer Bedingungen („conditional marketing authorisation“), gemäß Verordnung (EG) 726/2004, Art. 14 (7)³

* Artikel 8 (2) der Orphan Drugs-Verordnung ermöglicht es, Bedingungen festzulegen, unter denen die ursprünglich gewährte Marktexklusivität von zehn Jahren nach dem Ablauf des fünften Jahres auf sechs Jahre reduziert werden kann. Mit dem Entwurf einer Guideline zur Reduzierung der Marktexklusivität gemäß Artikel 8 der Orphan Drug-Verordnung hat die EU-Kommission diese Möglichkeit der Orphan Drug-Verordnung genutzt. Es wird festgelegt, dass, wenn das Kriterium für die Gewährung der Ausweisung als Orphan Drug die Prävalenz gewesen ist, auch nur eine Erhöhung der Prävalenz ein mögliches Kriterium sein kann, um die Marktexklusivität von zehn auf sechs Jahre zu reduzieren. Wirtschaftliche Aspekte dürfen in diesem Fall keine Rolle spielen.

- Genehmigung vorbehaltlich der Verpflichtung des Antragstellers zur Schaffung von Verfahren, die die Sicherheit des Arzneimittels, die Information der zuständigen Behörde über alle Zwischenfälle im Zusammenhang mit der Verwendung und die zu ergreifenden Maßnahmen betreffen („authorisation under exceptional circumstances“), gemäß der Verordnung (EG) 726/2004, Art. 14 (8)⁴

² Artikel 14 (9) der Verordnung (EG) 726/2004: Für Humanarzneimittel, die für die öffentliche Gesundheit und insbesondere unter dem Gesichtspunkt der therapeutischen Innovation von hohem Interesse sind, kann der Antragsteller bei Einreichen des Antrags auf Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein beschleunigtes Beurteilungsverfahren beantragen. Dieser Antrag ist gebührend zu begründen. Kommt der Ausschuss für Humanarzneimittel diesem Antrag nach, so verkürzt sich die in Artikel 6 (3) Unterabsatz 1 vorgesehene Frist auf 150 Tage.

³ Artikel 14 (7) der Verordnung (EG) 726/2004: Nach Konsultation des Antragstellers kann eine Genehmigung vorbehaltlich besonderer Bedingungen erteilt werden, die jährlich von der Agentur neu beurteilt werden. Die Liste dieser Bedingungen wird öffentlich zugänglich gemacht. Abweichend von Absatz 1 ist diese Genehmigung ein Jahr gültig und verlängerbar. Die Kommission erlässt die Durchführungsbestimmungen für die Erteilung dieser Genehmigung in einer Verordnung nach dem in Artikel 87 Absatz 2 genannten Verfahren.

⁴ Artikel 14 (8) der Verordnung (EG) 726/2004: In Ausnahmefällen und nach Konsultation des Antragstellers kann eine Genehmigung vorbehaltlich der Verpflichtung des Antragstellers erteilt werden, besondere Verfahren zu schaffen, die insbesondere die Sicherheit des Arzneimittels, die Information der zuständigen Behörden über alle Zwischenfälle im Zusammenhang mit seiner Verwendung und die zu ergreifenden Maßnahmen betreffen. Diese Genehmigung kann nur aus objektiven und nachprüfbaren Gründen erteilt werden und muss auf einem der in Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG genannten Motive beruhen. Die Aufrechterhaltung der Genehmigung ist von der jährlichen Neubeurteilung dieser Bedingungen abhängig.

Übersicht der Anreize in den EU-Mitgliedstaaten

Bisher haben die einzelnen Mitgliedstaaten in unterschiedlicher Form auf die in der Orphan Drug-Verordnung enthaltene Aufforderung reagiert, spezifische Anreize für die Forschung und Entwicklung von Orphan Drugs zu schaffen, so dass es inzwischen in den einzelnen Mitgliedstaaten der EU - trotz einheitlicher Verordnung - für Unternehmen, die Orphan Drugs entwickeln und vermarkten, spezifische Vor- und Nachteile gibt. Auch der Zugang von Patienten zur dringend notwendigen Therapien ist EU-weit uneinheitlich.

Einige Mitgliedstaaten gewähren steuerliche Vorteile für die Forschung und die Industrie, wie z. B. Frankreich und die Niederlande für Start-up-Unternehmen. Außerdem wurden auf nationaler Ebene in vielen EU-Mitgliedstaaten Förderprogramme für die Forschung an seltenen Erkrankungen eingerichtet sowie Netzwerke, die Expertenwissen und Ressourcen koordinieren z. B. E-RARE, an dem auch Deutschland beteiligt ist.

In vielen EU-Mitgliedstaaten wurden klinische Exzellenzzentren für seltene Erkrankungen geschaffen. In diesem Zusammenhang ist auch die europäische Online-Datenbank seltener Erkrankungen ORPHANET zu erwähnen. In einigen Mitgliedstaaten (z. B. Niederlande und UK) findet eine Förderung von Patientenorganisationen statt. Die Beantragung von klinischen Studien mit Orphan Drugs ist in Schweden für bestimmte Sponsoren von Gebühren ausgenommen.

Da in vielen Mitgliedstaaten der EU bereits nationale Anreizsysteme für die Entwicklung von Orphan Drugs gewährt werden, sollten auch in Deutschland solche Instrumente zur Verfügung stehen. Steuerliche Anreize für Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten einerseits sowie die Reduzierung der Gebühren für die Beantragung von klinischen Prüfungen für ein als Orphan Drug ausgewiesenes Arzneimittel bei den deutschen Bundesoberbehörden andererseits stellen beispielsweise geeignete Instrumente dafür dar.

8. Auswirkungen der EG-Kinderarzneimittelverordnung auf die Entwicklung von Orphan Drugs

Etwa 50 % der bekannten seltenen Erkrankungen treten bei Kindern auf⁵. Bei den Betroffenen handelt es sich vielfach um Kinder, die das Erwachsenenalter nicht erreichen. Daher besteht im Bereich der Orphan Drugs ein besonderer Bedarf für diese Patientengruppe.

Die Europäische Union ist dem besonderen Bedarf nach Arzneimitteln für Kinder mit der Verordnung (EG) 1901/2006, die am 26. Januar 2007 in Kraft getreten ist, begegnet. Diese Verordnung enthält in Artikel 37 einen zusätzlichen Anreiz für die Entwicklung von Orphan Drugs für Kinder in Form der Erweiterung der Marktexklusivität von zehn auf 12 Jahre bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Kindern in Übereinstimmung mit einem vorher festzulegenden pädiatrischen Prüfplan (PIP)⁶. Aus einem Bericht der Europäischen Kommission ist zu entnehmen, dass allein in den ersten fünf Jahren seit dem Inkrafttreten der Orphan Drugs-Verordnung 54 % der Orphan Drug-Ausweisungen potenzielle Arzneimittel für Kinder betrafen: davon waren 11 % ausschließlich für Kinder und 43 % für Erwachsene und Kinder (Stand: April 2005)⁷.

⁶ Artikel 37 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006: Wird ein Genehmigungsantrag für ein Arzneimittel gestellt, das nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen ist, und beinhaltet dieser Antrag die Ergebnisse aller Studien, die entsprechend einem gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept durchgeführt wurden, und wird die Erklärung nach Artikel 28 Absatz 3 anschließend in die gewährte Genehmigung aufgenommen, so wird die zehnjährige Frist nach Artikel 8 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 auf zwölf Jahre verlängert.

Absatz 1 gilt auch, wenn die Ausführung des gebilligten pädiatrischen Prüfkonzepts nicht zur Genehmigung einer pädiatrischen Indikation führt, die Studienergebnisse jedoch in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und gegebenenfalls in der Packungsbeilage des betreffenden Arzneimittels wiedergegeben werden.

9. Compassionate Use und schnelle Verfügbarkeit von Orphan Drugs für Patienten

Nach der Definition in Artikel 83 Absatz 2 der Verordnung (EG) 726/2004 bedeutet „Compassionate Use“, dass ein nicht zugelassenes Arzneimittel aus humanitären Erwägungen einer Gruppe von Patienten zur Verfügung gestellt wird, die an einer zur Invalidität führenden chronischen oder schweren Krankheit leiden, oder deren Krankheit als lebensbedrohend gilt. Weitere Voraussetzung ist, dass diese Patienten mit einem bereits genehmigten Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können. Für das betreffende Arzneimittel muss darüber hinaus entweder ein Zulassungsantrag vorliegen, oder es muss Gegenstand einer noch nicht abgeschlossenen klinischen Prüfung sein.

^{5,7} Commission Staff Working Document on the experience acquired as a result of the application of Regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products and account of the public health benefits obtained Document on the basis of Article 10 of Regulation (EC) No 141/2000.

⁸ § 21 Abs. 2 AMG: Einer Zulassung bedarf es nicht für Arzneimittel, die [...] 6. unter den in Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannten Voraussetzungen für eine Anwendung bei Patienten zur Verfügung gestellt werden, die an einer zu einer schweren Behinderung führenden Erkrankung leiden oder deren Krankheit lebensbedrohend ist, und die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können; Verfahrensregelungen werden in einer Rechtsverordnung nach § 80 bestimmt.

Auszug aus der Gesetzesbegründung zu § 21 Abs. 2: Bei Arzneimitteln zur Behandlung seltener Erkrankungen, die im Rahmen des entsprechenden Verfahrens der Europäischen Arzneimittel-Agentur den Status als „Orphan Drug“ erlangt haben, ist dies bei den Regelungen zum „Compassionate Use“ entsprechend zu berücksichtigen.

Der Leidensdruck von Patienten mit seltenen und schweren Erkrankungen - und bei Kindern und Neugeborenen auch von deren Eltern - ist sehr hoch, solange es noch keine zugelassenen Arzneimittel für die jeweiligen Erkrankungen gibt. Bei diesen Patienten besteht daher ein besonderes Interesse, dass sie schon vor der Zulassung und ggf. auch außerhalb laufender klinischer Prüfungen von Orphan Drugs mit diesen für sie wichtigen Präparaten versorgt werden.

Für diese Fälle haben bereits eine Reihe von Mitgliedstaaten spezifische nationale Programme aufgestellt, um Entwicklungsprodukte, die sich noch in der klinischen Erprobung befinden, unter bestimmten Voraussetzungen den bedürftigen Patienten vor der Zulassung zur Verfügung stellen zu können. Solche nationalen „Compassionate Use“-Programme stellen in den jeweiligen Staaten auf unterschiedlichen Wegen sicher, dass bestimmte Patienten, entweder auf „named patient“-Basis oder auf „cohort of patient“-Basis Zugang zu neuen, vielversprechenden Arzneimitteln vor der Zulassung haben, wie es in den USA bereits seit 1987 der Fall ist.

Der „Compassionate Use“ war in der Vergangenheit bis zur 14. AMG-Novelle im deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) nicht geregelt. Eine Anwendung nicht zugelassener Arzneimittel in Deutschland war nur im Rahmen einer klinischen Prüfung oder eines gesetzlichen Notstandes möglich. Mit der 14. Novelle zum Arzneimittelgesetz erfolgte die Einführung des „Compassionate Use“ in das deutsche Arzneimittelrecht. Unter Umsetzung der Bestimmungen des europäischen Rechts in Übereinstimmung mit der Verordnung (EG) 726/2004 wurden in § 21 Abs. 2 Ziffer 6 AMG die rechtlichen Voraussetzungen für Sonderregelungen zur vorzeitig geduldeten Anwendung eines noch nicht zugelassenen Arzneimittels aus humanitären Erwägungen („Compassionate Use“) geschaffen⁸ (siehe Seite 11).

Die Neuregelung gilt für die in der EG-Verordnung aufgeführten Kriterien. In einer Rechtsverordnung nach § 80 AMG sollen zur näheren Ausgestaltung Verfahrensregelungen festgelegt werden. Da bisher keine Rechtsverordnung nach § 80 AMG vorliegt, hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zurzeit keine Rechtsbefugnis über "Compassionate Use"-Programme zu entscheiden.

Folgende Kriterien sollten gemäß einer Veröffentlichung des BfArM auf der Website des Instituts vor der Durchführung eines „Compassionate Use“-Programms erfüllt sein:

- 1.** Vorliegen eines Nachweises, dass die Patienten an einer lebensbedrohenden oder zu einer schweren Behinderung führenden Krankheit leiden.
- 2.** Vorliegen eines Nachweises, dass es keine zufriedenstellende alternative Therapiemöglichkeit mit einem in der EU zugelassenen Arzneimittel gibt.
- 3.** Vorliegen eines Nachweises, dass das betreffende Arzneimittel entweder Gegenstand eines Zulassungsantrags oder Gegenstand einer noch nicht abgeschlossenen klinischen Prüfung ist.
- 4.** Berücksichtigung der "Guideline on Compassionate Use of Medicinal Products, Pursuant to Article 83 of Regulation (EC) No 726/2004".
- 5.** Zum Nachweis einer Wirksamkeit in der vorgesehenen Indikation und Sicherheit der Behandlung - Vorhandensein geeigneter Dokumente, z. B. aktuelle "Investigator's Brochure" (Prüferinformation) mit den für die Anwendung relevanten klinischen und nicht-klinischen Daten (Studiendaten).
- 6.** Definition von Ein- und Ausschlusskriterien sowie ggf. Abbruchkriterien für das "Compassionate Use"-Programm.
- 7.** Maßnahmen zur Pharmakovigilanz im "Compassionate Use"-Programm.

10. Orphan Drugs erfüllen im Stadium der klinischen Prüfung per se die Bedingungen für Compassionate Use

Die Definition der Bedingungen für den „Compassionate Use“ in der Verordnung (EG) 726/2004 und der Bedingungen zur Erlangung der Ausweisung als Orphan Drug gemäß der Verordnung (EG) 141/2000 sind - bis auf die Festlegung einer Höchstgrenze der von der Krankheit betroffenen Menschen auf weniger als fünf von 10.000 Bürgern der EU im Falle von Orphan Drugs - identisch.

Aus diesem Grund sollte in den Fällen, in denen der bei der Europäischen Arzneimittelagentur angesiedelte Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden Committee for Medicinal Products for Human Use (COMP) die Ausweisung als Orphan Drug erteilt hat, gleichzeitig ohne eine weitere Prüfung durch den CHMP oder durch eine nationale Behörde eines Mitgliedstaates, zumindest aber mittels eines deutlich vereinfachten Verfahrens, ein „Compassionate Use“ auf nationaler Ebene bewilligt werden.

Für die Erlangung einer Ausweisung als Orphan Drug sind bereits umfassende Unterlagen vorzulegen, dabei ist auch immer nachzuweisen, dass das Arzneimittel zur Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines Leidens bestimmt ist, das lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität nach sich zieht. Der Einsatz muss medizinisch plausibel und ein therapeutischer (Mehr-)Nutzen muss zu erwarten sein.

Somit sind alle Punkte, die zur Erlangung des „Compassionate Use“-Status zu erfüllen sind, im Rahmen des Verfahrens zur Erteilung der Ausweisung als Orphan Drug bereits vom COMP geprüft worden. Doppelprüfungen der Antragsgrundlagen sind überflüssig, da sie keine neuen Erkenntnisse bringen und den Zugang der betroffenen Patienten zu der dringend benötigten Therapie verzögern.

11. Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV: Sozialgesetzbuch V (SGB V)

Die Verordnungsfähigkeit von nicht zugelassenen oder in der jeweiligen Indikation nicht zugelassenen Arzneimitteln zu Lasten der GKV ist derzeit im SGB V nicht hinreichend geregelt. Als nicht zugelassen kommen Arzneimittel in Frage, die

- im Rahmen des „Compassionate Use“ eingesetzt werden (seit Verabschiedung der 14. AMG-Novelle gemäß § 21 Abs. 2 Ziff. 6); siehe auch Kapitel 9 und 10,
- als Einzelimporte gemäß § 73 Abs. 3 AMG eingeführt werden,
- im Off-Label-Use verwendet werden, d. h. außerhalb einer bereits zugelassenen Indikation eingesetzt werden.

Die Behandlung eines Patienten mit einem nicht zugelassenen Arzneimittel in klinischen Prüfungen dient vorwiegend der Forschung; dagegen dient die Anwendung eines Arzneimittels im Off-Label-Use und beim „Compassionate Use“ - aber auch bei Einzelimporten - der Therapie von Patienten.

Beim Einsatz eines Medikaments im Rahmen des „Compassionate Use“ handelt es sich um die Behandlung eines Patienten mit einem Arzneimittel, das entweder in der klinischen Prüfung angewendet wird oder für das bereits ein Zulassungsantrag gestellt wurde.

Bei der Behandlung von Patienten mit seltenen Leiden sind ein „Compassionate Use“, Einzelimporte und Off-Label-Use von besonderer Bedeutung, weil die Erkrankungen lebensbedrohlich oder schwerwiegend sind, und anderweitig nicht oder nicht zufriedenstellend behandelbar sind. Auch für diese bei ihr versicherten Patienten hat die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) die Aufgabe, die Gesundheit zu erhalten, wiederherzustellen oder ihren Gesundheitszustand zu verbessern (§ 1 SGB V). Dabei ist zwar einerseits das Wirtschaftlichkeitsgebot zu beachten,

12. Auswirkungen auf die Sozialgesetzgebung (SGB V)

d. h. die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein (§ 12 SGB V), andererseits ist aber auch das Humanitätsgebot des § 70 SGB V zu berücksichtigen. Das Bundesverfassungsgericht⁹ hat aus den Grundrechten hergeleitet, dass ein Patient nicht von einer bestimmten Behandlungsmethode durch die GKV ausgeschlossen werden darf,

- wenn er an einer lebensbedrohlichen oder sogar regelmäßig tödlichen Erkrankung leidet und
- keine schulmedizinische Behandlung vorliegt und
- die gewählte Behandlungsmethode eine auf Indizien gestützte und nicht ganz fernliegende Aussicht auf Heilung oder
- die gewählte Behandlungsmethode wenigstens eine spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf verspricht.

Diese Ansicht wird vom Bundessozialgericht (BSG) dahingehend modifiziert¹⁰, dass unter Berufung auf einen Einzelfall kein Recht begründet werden könne, welches der GKV durch „konsequente Ausnutzung der Leistungsberechtigten“ unverhältnismäßig hohe Kosten aufbürdet.

Für den Versicherten bedeutet dies, dass zwar im Einzelfall letztlich eine bestimmte Therapie zu Lasten der GKV beansprucht werden kann, jedoch muss er dies zumeist im Klageweg und vor dem Hintergrund uneinheitlicher Rechtsprechung erstreiten. Eine verlässliche rechtliche Situation ist für den Patienten vor diesem Hintergrund nicht gegeben.

Gerade für Orphan Drugs, die definitionsgemäß der Behandlung seltener und sehr seltener lebensbedrohlicher und anderer sehr schwerer Erkrankungen dienen, sind sowohl der Einsatz im Rahmen des „Compassionate Use“ als auch die Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV vor der Zulassung von großer Bedeutung. Wie bereits aufgeführt, erfüllen Orphan Drugs die Voraussetzung des „Compassionate Use“. Sie sollten den betroffenen Patienten frühestmöglich zur Verfügung gestellt werden, um einen möglichst raschen Therapiebeginn zu gewährleisten.

Seit dem Inkrafttreten der 14. AMG-Novelle können noch nicht zugelassene Arzneimittel im Rahmen des „Compassionate Use“ in der Therapie eingesetzt werden. Auf der Grundlage des Beschlusses des Bundesverfassungsgerichts und der Folgeentscheidungen des BSG müssen Patienten, die in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert sind, die Kosten für das Arzneimittel jedoch vielfach selbst tragen, soweit nicht im Einzelfall die besonderen Voraussetzungen im Sinne der derzeitigen höchstrichterlichen Rechtsprechung vorliegen.

Zukünftig ist es daher von Bedeutung, dass der Gesetzgeber im SGB V die gesetzliche Grundlage für eine generelle Verordnungsfähigkeit von Orphan Drugs im Rahmen des „Compassionate Use“ zu Lasten der GKV verankert.

Für die Patienten und Unternehmen ist es wichtig und erforderlich, die Möglichkeit der Refinanzierung der Entwicklungskosten sicher zu stellen, da nur dann weitere Forschungsvorhaben in diesem Bereich realisiert werden können. Eine Kostenerstattung auf gesetzlicher Grundlage ist aus den genannten Gründen eine wichtige Voraussetzung für den zukünftigen Einsatz von Orphan Drugs im Rahmen von „Compassionate Use“-Programmen in Deutschland.

⁹ Beschluss des Bundesverfassungsgerichts vom 06.12.2005, Az.: 1 BvR 347/98.

¹⁰ vgl. BSG, NSZ 2007, 144, 146.

Auch aus wirtschaftlichen Erwägungen ist eine möglichst frühzeitige Behandlung von Patienten mit seltenen Leiden im Rahmen des „Compassionate Use“ sinnvoll, da dadurch in der Regel Folgekosten reduziert werden können.

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) e. V. sieht unter Bezug auf die Bestimmungen des SGB V und die vorliegende Rechtsprechung die Kriterien für eine Erstattung von Orphan Drugs im Rahmen des „Compassionate Use“ als begründet an. Da der Compassionate Use mit der 14. AMG-Novelle im AMG

verankert wurde, muss nun gerade im Hinblick auf den Verfassungsrang des Anspruchs auf die medizinische Versorgung in besonderen Fällen zur Klarstellung eine Regelung im SGB V erfolgen, um den Weg für die Verordnungsfähigkeit von Orphan Drugs im Rahmen des „Compassionate Use“ zu Lasten der GKV für die Zukunft zu gewährleisten. Die betroffenen Patienten profitieren besonders von einem konfliktfreien frühzeitigen Beginn ihrer Behandlung. Ein positiver Nebeneffekt in Form der Reduzierung der Gesamtkosten für das gesamte Behandlungsregime kann dadurch ebenfalls erzielt werden.

Glossar

CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use: Dies ist der bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) in London eingerichtete Ausschuss für Humanarzneimittel. Aufgabe des Ausschusses ist die Bewertung der Zulassungsanträge für alle Humanarzneimittel, die über das zentrale Verfahren zugelassen werden. Außerdem wird der Ausschuss eingeschaltet, wenn sich die Mitgliedstaaten im Falle eines Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung sowie des dezentralen Verfahrens nicht auf eine gemeinsame Position einigen können. Auch die Verfassung von Gutachten zu wissenschaftlichen Fragen im Zusammenhang mit Humanarzneimitteln, z. B. bei Fragen der Pharmakovigilanz, fällt in den Aufgabenbereich des Ausschusses sowie die Erstellung von Leitlinien zu Themen von übergeordnetem Interesse.

cohort basis: Der Begriff beschreibt eine Patientenkohorte, die bereits vor der eigentlichen Zulassung des Arzneimittels mit einem neuen Arzneimittel behandelt werden darf.

COMP - Committee for Orphan Medicinal Products: Dies ist der bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) in London eingerichtete Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden. Aufgabe des Ausschusses ist es, die Anträge zur Gewährung einer Ausweisung eines Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Leiden zu bewerten und ein Gutachten zu erstellen, auf dessen Basis dann die Ausweisung als Orphan Drug (Designation) erteilt werden kann. Außerdem fällt die Aufgabe der Beratung der EU-Kommission in Fragen zu Orphan Drugs und die Erarbeitung von Guidelines (Leitlinien) zu diesem Themenkomplex in den Zuständigkeitsbereich dieses Ausschusses. Die Bewertung im Rahmen der Zulassung von Orphan Drugs fällt dagegen in den Aufgabenbereich des CHMP.

„Compassionate Use“: Der Begriff bezeichnet die Anwendung eines Arzneimittels bereits vor der Zulassung aus humanitären Erwägungen. Er ist beschränkt auf die Anwendung bei Patienten, die an einer zu einer schweren Behinderung führenden Erkrankung leiden oder deren Erkrankung lebensbedrohend ist, und die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können. Beispiele für den Einsatz eines Arzneimittels im Rahmen eines „Compassionate Use“ sind Anwendungen bei Patienten, die aufgrund ihrer individuellen Krankengeschichte nicht in klinische Studien eingeschlossen werden können, oder die Weiterbehandlung von Patienten aus klinischen Studien nach deren Beendigung bis zur Zulassung. Der „Compassionate Use“ ist mit der 14. AMG-Novelle im Arzneimittelgesetz verankert worden. Der Einsatz eines Arzneimittels im Rahmen des „Compassionate Use“ dient der Therapie eines Patienten. Eine Erstattung durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) ist daher begründet. Das AMG sieht in Übereinstimmung mit EU-Recht vor, dass die betreffenden Arzneimittel entweder Gegenstand eines Antrags auf Zulassung oder Gegenstand einer noch nicht abgeschlossenen klinischen Prüfung an Patienten sein müssen. Nach ihrer Zweckbestimmung ist die Regelung zum „Compassionate Use“ auf Arzneimittel beschränkt, für die die klinische Erprobung so weit fortgeschritten ist, dass seitens des Herstellers ausreichende Unterlagen zur Dokumentation von Wirksamkeit, Sicherheit und zur Qualität des Arzneimittels vorliegen.

Einzelimport: Der Begriff bezeichnet die in § 73 Absatz 3 des Arzneimittelgesetzes (AMG) vorgesehene Möglichkeit, ein Arzneimittel, das in Deutschland nicht zugelassen ist, auf Verordnung eines Arztes über eine Apotheke im Einzelfall und in geringer Menge nach Deutschland zu importieren. Der Einzelimport stellt insofern eine Ausnahme von der Verpflichtung des § 21 Absatz 1 AMG dar, nach der es für das In-Verkehrbringen eines Arzneimittels in Deutschland einer in Deutschland gültigen Zulassung bedarf. Einzelimportierte Arzneimittel sind nur in Ausnahmefällen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnungsfähig.

EWR: Europäischer Wirtschaftsraum

E-RARE: Netzwerk von neun Partnern - darunter öffentliche Einrichtungen, Ministerien und forschungs-koordinierende Stellen - aus acht Staaten, das für die Entwicklung und die Verwaltung von nationalen und regionalen Forschungsprogrammen über seltene Erkrankungen zuständig ist. E-RARE wird aus Mitteln des 6. Rahmenförderprogramms der EU-Kommission unterstützt. Die Aufgabe des Netzwerks ist es, die Forschung im Bereich seltener Erkrankungen in Europa zu stärken.

Festbetragsregelung: Festbeträge nach § 35 Sozialgesetzbuch V (SGB V) sind Erstattungshöchstbeträge für erstattungsfähige Arzneimittel in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Es gibt unterschiedliche Festbetragsgruppen. Das SGB V unterscheidet Festbetragsgruppen für Präparate

- mit den selben Wirkstoffen,
- mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen und
- mit therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen.

Die Festbetragsgruppen werden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nach Anhörung festgelegt. Die Festbetragshöhe wird seitens des GKV-Spitzenverbandes nach Anhörung festgelegt.

FRP: EU-Forschungsrahmenprogramm

Gesetzliche Krankenversicherung (GKV): Sie dient der finanziellen Absicherung des Versicherten im Krankheitsfall. Die GKV ist Bestandteil des deutschen Sozialversicherungssystems. Innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung gibt es eine Vielzahl von verschiedenen Krankenkassen, zu denen neben den Allgemeinen Ortskrankenkassen, den Ersatz- und Betriebskrankenkassen auch Innungskrankenkassen sowie weitere berufsbezogene Krankenkassen gehören. Etwa 90 % der deutschen Bevölkerung sind in Krankenkassen der GKV versichert. Neben dem System der gesetzlichen Krankenversicherung gibt es in Deutschland auch die private Krankenversicherung (PKV), die jedoch grundlegend anders organisiert ist.

Inzidenz: Anzahl der Neu-Erkrankungsfälle einer bestimmten Krankheit innerhalb eines bestimmten Zeitraums.

Marktexklusivität: Der Begriff bezeichnet die Schutzfrist, während der es Wettbewerbern verwehrt ist, ein Arzneimittel zu vermarkten, das mit dem durch die Marktexklusivität geschützten vergleichbar ist. Es gibt jedoch die Möglichkeit, im Falle von Studien, die die klinische Überlegenheit des Wettbewerbsarzneimittels zeigen, trotz bereits erteilter Marktexklusivität des Erstanbieters auch dieses Arzneimittel zuzulassen. Auch die Beforschung einer identischen Indikation, aber mit unterschiedlichem Target, wird nicht durch die Regelungen zur Marktexklusivität behindert. Insofern behindert die Marktexklusivität nicht die Weiterentwicklung und Forschung. Ziel der Marktexklusivität für Orphan Drugs ist es, dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zur Refinanzierung der Entwicklungskosten zu ermöglichen, die aufgrund der sehr kleinen Patientenzahlen anderweitig nicht möglich wäre.

named patient: In einigen EU-Mitgliedstaaten gebräuchlicher Terminus, um die Verordnung eines Arzneimittels auf Einzelverschreibungsbasis zu beschreiben. Hierbei kann es sich, je nach mitgliedstaatlicher Regelung, um einen Import oder auch um einen „Compassionate Use“ handeln.

Off-Label-Use: Der Begriff bezeichnet die Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb der zugelassenen Indikation(en). Der Einsatz eines Arzneimittels im Off-Label-Use wird durch die ärztliche Therapiefreiheit gedeckt. Vom Off-Label-Use zu unterscheiden ist der „Compassionate Use“. Wird ein Arz-

neimittel außerhalb der zugelassenen Indikationen eingesetzt, so kann es vom Arzt nur in Ausnahmefällen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden. Beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist eine Expertengruppe „Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereiches“ („Off-Label“) eingesetzt.

Orphan Drug: Mit dem Begriff Orphan Drug werden Arzneimittel für seltene Leiden bezeichnet. In der EU kann bei der Erfüllung bestimmter Voraussetzungen eine Ausweisung als Orphan Drug beim zuständigen Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) der Europäischen Arzneimittelagentur in London beantragt werden. Voraussetzungen für die Gewährung dieser Ausweisung sind eine sehr kleine mögliche Patientenzahl (weniger als fünf Betroffene pro 10.000 EU-Bürger), oder die fehlende Möglichkeit, das Arzneimittel unter Marktbedingungen wirtschaftlich vertreiben zu können. Nach einem erfolgreich abgeschlossenen Zulassungsverfahren wird bei vorher erteilter Ausweisung als Orphan Drug eine Marktexklusivität von zehn Jahren für das Arzneimittel gewährt. Die entsprechenden arzneimittelrechtlichen Rahmenbedingungen regelt die EU-Verordnung (EG) 141/2000.

Prävalenz: Epidemiologische Häufigkeit aller Fälle einer bestimmten Krankheit in einer Population zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Scientific Advice: Der Begriff bezeichnet die Möglichkeit, für bestimmte Fragestellungen, die im Rahmen der Vorbereitung eines Zulassungsverfahrens auftauchen können, wissenschaftliche Hilfestellung durch die jeweilige Zulassungsbehörde zu erhalten. Mögliche Fra-

gen können z. B. den Aufbau von klinischen Prüfungen oder den Umgang mit bestimmten Problemsituationen im Entwicklungsprozess betreffen. Scientific Advice ist in der Regel kostenpflichtig und muss begründet werden. Vor allem in Fällen, in denen keine Guidelines zur Beantwortung der auftretenden Fragestellungen zur Verfügung stehen, ist die Möglichkeit, den Rat einer Zulassungsbehörde einholen zu können, von großer Bedeutung. Zwar ist weder der Antragsteller bei der Planung der weiteren zulassungsrelevanten Schritte noch die Behörde bei der Beurteilung des späteren Zulassungsantrages zwingend an den Scientific Advice gebunden. Eine Abweichung muss allerdings von beiden Seiten begründet werden. Im Falle von Orphan Drugs ist zusätzlich zum Scientific Advice die so genannte „Protocol Assistance“ vorgesehen, die noch weitergehende Hilfestellungen der Zulassungsbehörden ermöglicht. Für Orphan Drugs gibt es für die Beantragung von „Protocol Assistance“ auf der europäischen Ebene bei der EMEA Gebührenermäßigungen bzw. -erlasse.

Verordnungsfähigkeit für Orphan Drugs: Die Möglichkeit des Arztes, Arzneimittel in Ausnahmefällen bereits vor Zulassung zu Lasten der GKV zu verordnen, ist unter den derzeitigen Bedingungen des Sozialgesetzbuches (SGB V) und der Arzneimittelrichtlinien (AMR) für Patienten mit seltenen Erkrankungen nicht zufriedenstellend geregelt. Die Ausweisung eines Arzneimittels als Orphan Drug und „Compassionate Use“-Programme sollten hier für erweiterte Möglichkeiten sorgen.

Zwangsabschlag: Der Begriff bezeichnet einen Abschlag auf den Herstellerabgabepreis, den Arzneimittelhersteller bei Arzneimitteln, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung abgegeben werden, dieser gewähren müssen. Der Zwangsabschlag beträgt derzeit 6 % für Arzneimittel, die nicht dem Festbetragssystem unterliegen (§ 130 a Abs. 1 SGB V). Für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel innerhalb und außerhalb des Festbetragssystems beträgt der Zwangsabschlag 10 %. Somit ergibt sich für einige patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel außerhalb des Festbetragssystems eine kumulative Belastung von 16 % (10 % plus 6 %).

Mitwirkende am Positionspapier

Stefan Biedebach

Celgene GmbH, München

Dr. Norbert Gerbsch

BPI e. V., Berlin

Christine Lietz

BPI e. V., Berlin

Dr. Skaidrit Kramer

Medac Gesellschaft, Wedel

Eberhard Kroll

Orphan Europe GmbH, Dietzenbach

Dr. Jens Oltrogge

Swedish Orphan International GmbH, Langen

Birgit Pscheidl

Riemser Arzneimittel AG, Greifswald

Dr. Hilde Riethmüller-Winzen

Dr. Riethmüller M/R/S GmbH, Frankfurt/Main

Dr. Rudolf Schosser

Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim

Dr. Diane Seimetz

Fresenius Biotech GmbH, Gräfeling

Prof. Dr. Barbara Sickmüller

BPI e. V., Berlin

Dr. Peter Simon

Jerini AG, Berlin

Dr. Kirsten Theiling

Neuraxo Biopharmaceuticals GmbH, Erkrath

Elke von Kleist

B. Braun Melsungen AG, Melsungen

Herbert Wartensleben

Anwaltskanzlei Wartensleben, Stolberg

Dr. Gabriele Weiß

Pascoe Pharmazeutische Präparate GmbH, Gießen

Gudrun Werner

Bionorica AG, Neumarkt

Matthias Wilken

BPI e. V., Berlin

Andreas Zachmann

Shire Deutschland GmbH, Köln



Herausgeber:

**Bundesverband der
Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**

Friedrichstraße 148

10117 Berlin

Tel.: (030) 2 79 09 - 0

Fax: (030) 2 79 09 - 361

E-Mail: info@bpi.de

Internet: www.bpi.de

Gestaltung: tack.graphik

September 2008