

BPI-Positionspapier

## **Orphan Drugs**

Compassionate Use

Wirtschaftliche Anreize

Erstattungsfähigkeit

**BPI**



# Inhalt

Zusammenfassung	_01
1. Einführung	_02
2. Wirtschaftlichkeit	_03
3. Zwangsrabatt und Festbetragsregelungen konträr zu wirtschaftlicher Privilegierung von Orphan Drugs	_03
4. Gesetzgebungsinitiative für Orphan Drugs	_04
5. Kriterien für Ausweisung als Orphan Drug: Verordnung (EG) 141/2000	_05
6. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)	_05
7. Anreize	_06
8. Compassionate Use und schnelle Verfügbarkeit von Orphan Drugs für Patienten in der EU	_08
9. Situation in Deutschland: Arzneimittelrecht „Compassionate Use“	_09
10. Orphan Drugs erfüllen im Stadium der klinischen Prüfung per se die Bedingungen für Compassionate Use	_10
11. Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV: Sozialgesetzbuch V (SGB V) und Arzneimittel-Richtlinien (AMR)	_11
12. Regelungen der 14. AMG-Novelle	_11
13. Auswirkungen auf die Sozialgesetzgebung (SGB V)	_12
Glossar	_13

# Zusammenfassung

Orphan Drugs sind Arzneimittel für seltene Erkrankungen, die lebensbedrohlich oder schwer wiegend sind und für die bisher keine oder keine zufrieden stellenden 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 nicht erreicht werden. Von daher bedarf es für die Entwicklung von Orphan Drugs besonderer Erleichterungen.

Im BPI haben sich Unternehmen zusammengeschlossen und Vorschläge erarbeitet, um das Anreizsystem zur Entwicklung von Orphan Drugs in Deutschland auszubauen.

Die Kernaussagen des vorliegenden Positionspapiers sind:

## **1. Erhalt des bisherigen EU-Anreizsystems:**

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

## **2. Schaffung eines nationalen Anreizsystems in Deutschland**

In Deutschland ist im Gegensatz zu anderen Mitgliedstaaten der EU trotz europäischer Vorgaben kein nationales Anreizsystem entwickelt worden. Es bedarf daher dringend eines solchen Systems, damit Patienten in Deutschland gleichermaßen Zugang zu den Arzneimitteln haben und deutsche Unternehmen im europäischen Wettbewerb gleichberechtigt sind. Das deutsche Anreizsystem muss Steuererleichterungen für Unternehmen vorsehen, die an Orphan Drugs forschen. Außerdem dürfen Orphan Drugs weder unter die Festbetragsregelung fallen noch sollen sie der Zwangsrabattregelung unterliegen. Die Schaffung solcher Anreize ist vor allem für kleine und mittlere Unternehmen von entscheidender Bedeutung. Deren Förderung sowie die Förderung der Forschung, und damit der Erhalt und die Schaffung von Arbeitsplätzen, sind entscheidende Aspekte, sowohl in Bezug auf die Lissabon-Strategie, mit der Europa für das Jahr 2010 zukunftsfähig werden soll, als auch hinsichtlich der deutschen Agenda 2010.

# 1. Einführung

## 3. Schaffung von Rahmenbedingungen für die Erstattung

Der „Compassionate Use“, also die geduldete Anwendung eines Arzneimittels vor der Zulassung aus humanitären Erwägungen, wird mit der 14. AMG-Novelle auch in Deutschland möglich sein. Dies bedeutet, dass Orphan Drugs bedürftigen Patienten zukünftig früher als bisher zur Verfügung gestellt werden können. Das deutsche Sozialrecht sieht allerdings zurzeit nur in Ausnahmefällen vor, dass Arzneimittel, die nicht zugelassen sind, zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden dürfen und von dieser dann erstattet werden können. Somit sind klare gesetzliche Rahmenbedingungen für den Bereich der Sozialversicherung hinsichtlich der Verordnungsfähigkeit von Orphan Drugs im Rahmen des „Compassionate Use“ jetzt dringend 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.

Insgesamt bleibt festzustellen, dass aufgrund der langen Entwicklungszeit eines Arzneimittels die Verlässlichkeit der politischen Rahmenbedingungen vor dem Hintergrund des Erhalts der Planungssicherheit für die pharmazeutischen Unternehmen von großer Bedeutung ist. Nur durch nachhaltige Konzepte kann auch auf Dauer dafür gesorgt werden, dass die Beforschung von Arzneistoffen im Bereich der Orphan Drugs weiterhin attraktiv ist. Da die betroffenen Patienten häufig keine Therapiealternativen haben, ist die Förderung der Forschung im Bereich Orphan Drugs von großem öffentlichen Interesse.

„Orphan Drugs“ (Waisenkinder unter den Arzneimitteln) werden Arzneimittel genannt, die der Behandlung seltener und sehr seltener Erkrankungen dienen, die lebensbedrohlich oder schwer wiegend sind, und für die es bisher keine oder keine zufrieden stellenden Behandlungsmethoden gibt.

Dieses betrifft rund 5.000 der 30.000 bis heute bekannten Erkrankungen, wobei das Spektrum Stoffwechselstörungen, bestimmte Krebsformen, Infektionskrankheiten und neurologische Erkrankungen umfasst. 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. Von daher sind Politik 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 Mio. 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 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 F&E-Ausgaben kaum erreicht werden kann. Von daher bedarf es für die Entwicklung von Orphan Drugs besonderer Erleichterungen.

Diese Anreize müssen auch für kleine und mittlere Unternehmen (KMU), insbesondere aus der Biotechnologie, attraktiv sein. Diese arbeiten bevorzugt auf diesem Feld und sollen im Rahmen der Lissabon-Strategie, die Europa bis 2010 zukunftsfähig machen soll, besonders gefördert werden.

Wegen der lang dauernden Entwicklungsprozesse solcher Arzneimittel ist es für die Unternehmen von größter Bedeutung, sich in einem klaren politischen Umfeld mit verlässlichen Rahmenbedingungen zu bewegen, da eine wirtschaftlich zuverlässige Planung sonst kaum möglich ist. Überlegungen, in das System der Orphan Drugs, z.B. durch eine Verkürzung der Marktexklusivität, einzugreifen, werden als kontraproduktiv erachtet. Diese Meinung teilt auch der Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA, der in einem Beurteilungsbericht für die EU-Kommission feststellt, dass das bestehende System gut funktioniert und daher keiner Überarbeitung bedarf.

## 3. Zwangsrabatt und Festbetragsregelungen konträr zu wirtschaftlicher Privilegierung von Orphan Drugs

Die Erhebung eines Zwangsrabatts auf Orphan Drugs in Deutschland steht – unabhängig von dessen Höhe – in eklatantem 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.

Zwangsrabatte oder ähnliche Eingriffe bei Orphan Drugs zerstören innovative Ansätze von Pharma- und Biotechunternehmen, die auf diesem Feld tätig sind. Solche nationalen Regelungen gefährden die Versorgung der Patienten in Deutschland mit innovativen Orphan Drugs und nehmen den Pharma- und Biotechunternehmen in Deutschland die Möglichkeit, sich eine Zukunft auf diesem Gebiet aufzubauen.

Solche Regelungen konterkarieren 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.

## 4. Gesetzgebungs- initiative für Orphan Drugs

Um den wirtschaftlichen Nachteil der Orphan Drugs zu kompensieren, haben das Europäische Parlament und der Rat eine Verordnung für Orphan Drugs (EG) 141/2000 erlassen. Diese verfolgt das Ziel, Anreize für die Erforschung, Entwicklung und das In-Verkehr-Bringen 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. Damit wurden endlich auch für europäische 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: US: „Orphan Drug Act“ 1983, Japan: „Orphan Drug Legislation“ 1993, Singapore: „Orphan Legislation“ 1997 und Australien: „Orphan Legislation“ 1998.

Mit dieser europäischen Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden wurden die ersten positiven Schritte getan, um den industriepolitischen Standortnachteil für die europäische pharmazeutische Industrie zu reduzieren.

Dieses kommt den Patienten in den europäischen Ländern unmittelbar zugute, weil so wirksame Arzneimittel gegen ihre Leiden von der Industrie gezielter entwickelt werden können.

Industrie und Universitäten haben diesen neuen Ansatz positiv aufgegriffen: Inzwischen liegen 294 Ausweisungen (Designations) und 23 neue Zulassungen für Orphan Drugs vor (Stand 07/05).

Die einzelnen Mitgliedstaaten der EU wurden darüber hinaus aufgefordert, spezifische nationale Anreize zu schaffen. Da Steuernachlässe, wie sie z.B. in den USA praktiziert werden, auf Ebene der EU nicht möglich sind, ist hier eher an Forschungshilfe für KMU's zu denken, aber auch an weitere Maßnahmen, wie beispielsweise eine Verbesserung der Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenversicherung.

Bisher haben die einzelnen Mitgliedstaaten in unterschiedlicher Form reagiert, so dass es inzwischen in den einzelnen europäischen Ländern – trotz einheitlicher Verordnung – für die Unternehmen spezifische Vor- und Nachteile gibt und damit für die Patienten einen unterschiedlichen Zugang zur dringend notwendigen Therapie (s.u. Übersicht der Anreize).

Status von Orphan Drug-Anträgen bei der EMEA - Stand Juli 2005

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total
Anzahl eingereicherter Anträge	72	83	80	87	108	62	492
Positive COMP Stellungnahmen	26	64	43	54	75	57	319
Ausweisungen durch die Kommission	14	64	49	55	72	40	294
endgültige negative COMP Stellungnahmen	0	1	3	1	4	0	9
zurückgezogene Anträge	6	27	30	41	22	15	141

## 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. Hierzu kommt, dass nicht eine bereits zufrieden stellende 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 so nicht gibt.

Als epidemiologisches Kriterium für die EU gilt, dass eine Prävalenz mit weniger als 5 Patienten von 10.000 Personen gefordert wird, d.h. in der EU dürfen zur gleichen Zeit nur weniger als 5 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 Prävalenz- zahlen überschritten sind.

## 6. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)

Innerhalb der EMEA wurde ein Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) eingerichtet, welcher 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 Mitgliedsstaat ein Mitglied, insgesamt derzeit 31 Mitglieder und einen Chairman. Darunter sind auch 3 Vertreter von Patientenorganisationen, die von der Kommission benannt werden, sowie 3 Vertreter, die von der EMEA vorgeschlagen werden, um den Kontakt zwischen COMP und EMEA-Management zu gewährleisten.

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

## 7. Anreize

### Angebote von Seiten der EU

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

- Marktexklusivität (10 Jahre ab Zulassung)
- Unterstützung bei der Erstellung des Prüfplans und des Zulassungsantrags, z.B. Scientific advice und Protokoll-Assistenz, ohne dass Gebühren erhoben werden bzw. mit erheblich reduzierten Gebühren
- ab November 2005 wird die zentrale Zulassung verbindlich eingeführt, vorher besteht bereits die Möglichkeit zentraler Zulassung
- direkte Forschungsförderung aus dem 6. FRP
- Beschleunigtes Beurteilungsverfahren (Fast Track Procedure), gemäß der Verordnung (EG) 726/2004, Art. 14 (9)<sup>1</sup>
- Genehmigung vorbehaltlich besonderer Bedingungen („conditional marketing authorisation“), gemäß Verordnung (EG) 726/2004, Art. 14 (7)<sup>2</sup>
- 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)<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> Art. 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 In-Verkehr-Bringen 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 Absatz 3 Unterabsatz 1 vorgesehene Frist auf 150 Tage.

### Übersicht der Anreize in den EU-Mitgliedsstaaten

Wie bereits erwähnt, sind die nationalen Anreize zur Entwicklung von Orphan Drugs in den Mitgliedstaaten der Europäischen Union sehr unterschiedlich gestaltet. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Situation in einigen Mitgliedstaaten.

Dabei werden zum Teil steuerliche Vorteile für die Forschung und die Industrie und in einigen Mitgliedstaaten auch Gebührenermäßigungen gewährt.

---

<sup>2</sup> Art. 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.

<sup>3</sup> Art. 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.

Mitgliedstaaten EU-15	Steuer- vergünstigungen für Industrie und Forschung	Gebühren- ermäßigung für nationale Zulassungen	Allgemeine Informationen
Österreich		•	
Belgien		•	
Dänemark		•	scientific advice an Patientenorganisationen, Forschung und Industrie
Finnland	•		advice und finanzielle Unterstützung für die Forschung
Frankreich	• *		finanzielle Unterstützung der Forschung und von Patientenorganisationen
Deutschland			beschleunigtes Zulassungsverfahren und finanzielle Unterstützung der Forschung
Griechenland			
Irland			finanzielle Unterstützung
Italien			finanzielle Unterstützung der Forschung und verschiedener nationaler Institute und Projekte
Luxemburg			
Portugal		•	
Niederlande	•	•	finanzielle Unterstützung der Forschung
Vereinigtes Königreich	•	•	scientific advice an Sponsoren, beschleunigte Zulassung
Spanien		•	beschleunigtes Zulassungsverfahren
Schweden		•	scientific advice an Sponsoren, nationale Datenbank für seltene Diagnosen

\* Draft Inventory of Community and national incentive measures to aid the research, marketing, development and availability of orphan medicinal products, revision 2002

Quellen: Report on the first 3-year mandate of the COMP April 2000 bis April 2003

Die in der 2003 erstellten Tabelle angegebenen Gebührenermäßigungen und Verfahrensbeschleunigungen für nationale Zulassungen sind für die Zukunft nicht mehr relevant, da Orphan Drugs zukünftig zentral zugelassen werden müssen. Insbesondere wird darauf hingewiesen, dass die in der Tabelle für Deutschland hervorgehobenen Maßnahmen nicht als zusätzliche Anreize für Orphan Drugs zu werten sind, da sie bereits vor Veröffentlichung der Verordnung im Jahr 2000 Bestand hatten.

Auch vor dem Hintergrund der Restrukturierung des BfArM und der Bildung einer Deutschen Arzneimittel- und Medizinprodukteagentur (DAMA), die sich zu einem Großteil aus Gebühren der Antragsteller finanzieren soll, muss über das zukünftige Anreizsystem für Orphan Drug in Deutschland nachgedacht

werden. Diese deutsche Zulassungsagentur wird in einem internationalen Umfeld nur dann bestehen können, wenn sie neben Kompetenz und gutem Service auch wettbewerbsfähige Gebühren verlangt. Da in vielen Mitgliedstaaten der EU bereits nationale Anreizsysteme für die Entwicklung von Orphan Drugs gewährt werden, müssen auch in Deutschland solche Instrumente zur Verfügung stehen. So könnten z.B. im Falle von Scientific Advice oder bei der Beantragung von klinischen Prüfungen für ein als Orphan Drug ausgewiesenes Arzneimittel die Gebühren bei der deutschen Behörde aus Bundesmitteln bezuschusst werden. Entsprechende Regelungen sollten im DAMA-Errichtungsgesetz explizit verankert werden.

## 8. Compassionate Use und schnelle Verfügbarkeit von Orphan Drugs für Patienten in der EU

Der Begriff des „Compassionate Use“ beschreibt die Möglichkeit, ein noch nicht zugelassenes Arzneimittel bedürftigen Patienten aus humanitären Erwägungen bereits vor der Zulassung zur Verfügung stellen zu können. Diese Möglichkeit stellt demnach eine Ausnahme vom generellen Verbot des Arzneimittelgesetzes dar, Arzneimittel ohne eine Zulassung in den Verkehr zu bringen.

Nach der Definition in Artikel 83 (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 leidet, oder deren Krankheit als lebensbedrohend gilt. Weitere Voraussetzung ist, dass diese Patienten mit einem bereits genehmigten Arzneimittel nicht zufrieden stellend 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.

Der Leidensdruck von Patienten mit seltenen und schweren Erkrankungen – und wenn es sich um Kinder und Neugeborene handelt und deren Eltern – ist extrem 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 außerhalb laufender klinischer Prüfungen von Orphan Drugs mit diesen für sie wichtigen Präparaten versorgt werden. Bisher ist der Zugang zu solchen Medikamenten in Deutschland jedoch nur dann gegeben, wenn

- eine klinische Studie in Deutschland durchgeführt wird,
- in diese Studie noch weitere Patienten aufgenommen werden können,

- der Patient die Einschlusskriterien dieser Studie erfüllt und nicht von den Ausschlusskriterien erfasst wird,
- oder (in seltenen Fällen), wenn unter Verstoß gegen das AMG, der Einsatz des noch nicht zugelassenen Arzneimittels gerechtfertigt sein kann bei Bejahung der Voraussetzungen als gesetzlicher Notstand (§ 34 StGB, § 16 OWiG).

Diese Zugangsmöglichkeiten in Deutschland sind nicht ausreichend, da immer Patienten von einer Behandlung ausgeschlossen bleiben, deren Leben oder Gesundheit möglicherweise verbessert werden könnte. Es handelt sich dabei ausschließlich um Patienten, die ohne Behandlung schwer krank sind oder werden, und für die keine alternativen Therapien zur Verfügung stehen.

Für diese Fälle haben bereits eine Reihe von Mitgliedstaaten spezifische nationale Programme aufgestellt, um Entwicklungsprodukte, die sich noch in der klinischen Erprobung befinden, in bestimmten Fällen den bedürftigen Patienten zur Verfügung zu stellen. 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, viel versprechenden Arzneimitteln vor der Zulassung haben, wie es in den USA seit 1987 der Fall ist.

In Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, Luxemburg, den Niederlanden, Schweden und UK sind beide Programme möglich, in anderen Staaten ist jeweils nur „named patient“-Basis möglich. Nur in wenigen Mitgliedsstaaten – darunter Deutschland – gibt es keine dahingehende spezifische Regelung.

## 9. Situation in Deutschland: Arzneimittelrecht „Compassionate Use“

Beispielhaft zeigt folgender Vergleich zwischen Frankreich und Deutschland in Bezug auf die beiden Orphan Drugs Fabrazyme®<sup>4</sup> und Aldurazyme®<sup>5</sup> die nationalen Unterschiede auf:

Die Anzahl von Patienten, die in Frankreich im Rahmen von „Compassionate Use“-Programmen Zugang zum Produkt Fabrazyme hatten, liegt um das 8,5-fache höher als in Deutschland, wo solche Programme bisher gesetzlich nicht vorgesehen sind. Beim Orphan Drug Aldurazyme erhielten 2,5-mal mehr Patienten das Produkt in Frankreich als in Deutschland aufgrund des französischen Compassionate Use-Programms.

Hiermit wird belegt, dass im Rahmen der derzeitigen nationalen „Compassionate Use“-Programme die Patienten – wie beispielsweise in Frankreich – zum Teil in erheblichem Umfang eher Zugang zu den lebensnotwendigen Arzneimitteln erhalten als in Deutschland. Aus diesem Grund ist eine Etablierung eines „Compassionate Use“ im deutschen Arzneimittelrecht – wie mit der 14. AMG-Novelle vorgesehen – dringend erforderlich.

In der 14. Novelle zum Arzneimittelgesetz (AMG) erfolgte die Einführung des „Compassionate Use“ in das deutsche Arzneimittelrecht. Unter Umsetzung der Bestimmungen des europäischen Rechts in Anpassung an die Verordnung (EG) 726/2004 werden 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) geschaffen.

Der „Compassionate Use“ war bislang im AMG nicht geregelt. Bisher war eine Anwendung nicht zugelassener Arzneimittel nur im Rahmen einer klinischen Prüfung oder eines gesetzlichen Notstandes möglich. Die Neuregelung gilt für die in der EU-Verordnung aufgeführten Kriterien. In einer Rechtsverordnung nach § 80 AMG sollen zur näheren Ausgestaltung Verfahrensregelungen getroffen werden. Der BPI plädiert nachdrücklich dafür, dass diese verabschiedeten EU-Regelungen national identisch übernommen werden.

---

#### <sup>4</sup> Fabrazyme

Wirkstoff: Agalsidase Beta

Indikation: Fabrazyme ist für die langfristige Enzymersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Fabry-

Diagnose (ct-Galaktosidase-A-Mangel) bestimmt.

#### <sup>5</sup> Aldurazyme

Wirkstoff: Laronidase

Indikation: Aldurazyme ist zur Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Diagnose

einer Mukopolysaccharidose I (MPS I, ct-L-Iduronidase-Mangel) indiziert, um die nicht neurologischen

Manifestationen der Erkrankung zu behandeln.

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

Die zunächst im Referentenentwurf zur 14. AMG-Novelle zum „Compassionate Use“ vorgesehenen Regelungen und die Ausführungen in der Begründung bedurften einer Überarbeitung. Der BPI hat daher im Rahmen seiner Stellungnahmen zur 14. AMG-Novelle Änderungsvorschläge eingebracht und gefordert, die europäischen Vorgaben identisch in nationales Recht zu übernehmen. Hinsichtlich der speziellen Situation der Orphan Drugs wird nun in der Begründung erwähnt, dass bei der Entscheidung über den „Compassionate Use“ die Ausweisung als Orphan Drug im Sinne der Verordnung (EG) 141/2000 entsprechend zu berücksichtigen ist.<sup>6</sup>

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 5 von 10000 Bürgern der EU im Falle von Orphan Drugs – identisch.

Aus diesem Grund sollte in den Fällen, in denen der bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur angesiedelte Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) die Ausweisung als Orphan Drug erteilt hat, gleichzeitig ohne eine weitere Prüfung durch den CHMP oder durch eine nationale Behörde eines Mitgliedsstaates, 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. Aus diesem Grund sollte für ausgewiesene Orphan Drugs grundsätzlich ein „Compassionate Use“ gegeben sein. Doppelprüfungen der Antragsgrundlagen sind überflüssig, da sie keine neuen Erkenntnisse bringen und den Zugang der betroffenen Patienten zu der dringend benötigten Therapie verzögern.

---

### <sup>6</sup> § 21 Abs. 2 der 14. Novelle des Arzneimittelgesetzes

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 zufrieden stellend behandelt werden können; Verfahrensregelungen werden in einer Rechtsverordnung nach § 80 bestimmt.

Auszug aus der Begründung 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.

## 11. Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV: Sozialgesetzbuch V (SGB V) und Arzneimittel-Richtlinien (AMR)

Die Verordnungsfähigkeit für Kassenpatienten von nicht zugelassenen oder in der jeweiligen Indikation nicht zugelassenen Arzneimitteln 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)
- als Einzelimporte gemäß § 73 Abs. 3 AMG eingeführt werden
- im Off Label Use verwendet werden, d.h. außerhalb einer bereits zugelassenen Indikation in klinischen Prüfungen eingesetzt werden.

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

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 schwer wiegend sind, und anderweitig nicht oder nicht zufrieden stellend 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, 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.

## 12. Regelungen der 14. AMG-Novelle

Mit der 14. AMG-Novelle werden die rechtlichen Voraussetzungen zur Bereitstellung solcher Arzneimittel in einem geordneten Rahmen geschaffen. Arzneimittel im Rahmen eines „Compassionate Use“ sind bereits vor der Erteilung der Zulassung verkehrsfähig. Sie können schwer kranken Patienten, die mit einem zugelassenen Arzneimittel bislang nicht zufrieden stellend behandelt werden konnten, nun zur Verfügung gestellt werden.

## 13. Auswirkungen auf die Sozialgesetzgebung (SGB V)

Neuartige Arzneimittel mit hohem therapeutischen Nutzen, die bisher bei betroffenen Patienten nur im Rahmen einer klinischen Prüfung oder eines gesetzlichen Notstandes eingesetzt werden konnten, können mit Inkrafttreten der 14. AMG-Novelle im Rahmen des „Compassionate Use“ eingesetzt werden. Dies bedeutet, dass jetzt mit diesen noch nicht zugelassenen Arzneimitteln eine Therapie der Patienten erfolgen kann. Auf der Grundlage der einschlägigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (BSG) müssen Patienten, die in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert sind, die Kosten für das Arzneimittel jedoch selbst tragen. In den Arzneimittel-Richtlinien (AMR) muss daher eine generelle Verordnungsfähigkeit von Orphan Drugs im „Compassionate Use“ zu Lasten der GKV verankert werden. Im Übrigen ist es für die Patienten und Unternehmen dringend erforderlich, die Möglichkeit der Refinanzierung der Entwicklungskosten sicher zu stellen, da nur dann weitere Forschungsvorhaben in diesem Bereich realisiert werden können.

Beim Einsatz eines Medikaments im Rahmen des „Compassionate Use“ handelt es sich um die Behandlung eines Patienten mit einem bereits in der klinischen Prüfung angewendeten Arzneimittel. Aus diesem Grund sollten diese Medikamente dem Patienten auch zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden können. Eine Kostenerstattung und diesbezüglich klare gesetzliche Regelungen sind wichtige Voraussetzungen für den zukünftigen Einsatz der „Compassionate Use“-Programme in Deutschland.

Gerade für Orphan Drugs, die definitionsgemäß der Behandlung seltener und sehr seltener lebensbedrohlicher und anderer sehr schwerer Erkrankungen dienen, sind daher sowohl der Einsatz im Rahmen des „Compassionate Use“ als auch die Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV von großer Bedeutung. Es ist davon auszugehen, dass Orphan Drugs, die wie oben beschrieben, einen generellen Anspruch auf den

„Compassionate Use“-Status haben, den betroffenen Patienten frühstmöglich zur Verfügung gestellt werden, um einen möglichst raschen Therapiebeginn zu gewährleisten.

Angesichts der insgesamt äußerst geringen Patientenzahlen und um möglichst vielen der bedürftigen Patienten in Zukunft bereits vor Zulassung im Rahmen des „Compassionate Use“ helfen zu können, muss die Verordnungsfähigkeit von Orphan Drugs zu Lasten der GKV – und damit der Rückfluss der in die Entwicklung geflossenen Investitionen – durch den Gesetzgeber sichergestellt werden.

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

Der BPI 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 zur Klarstellung eine Regelung in Nr. 16 Abs. 4 der Arzneimittel-Richtlinien (AMR) erfolgen, um den Weg für die Verordnungsfähigkeit von Orphan Drugs im Rahmen des „Compassionate Use“ zu Lasten der GKV für die Zukunft zu gewährleisten.

## Glossar

### **ATU – Autorisation Temporaire d'Utilisation:**

Eine Möglichkeit im französischen Arzneimittelrecht, Arzneimittel vor der Zulassung Patienten zur Verfügung stellen zu dürfen. Voraussetzung ist, dass die Patienten an einer schweren, nicht ausreichend behandelbaren Erkrankung leiden und dass ein Interesse aus Gründen der öffentlichen Gesundheit an den Arzneimitteln besteht. Durch diese Regelung, die 1994 in Frankreich eingeführt wurde, konnten mehrere 10.000 Patienten bereits mehrere Monate vor der Zulassung behandelt werden. ATU kann sowohl für im Ausland zugelassene als auch für in der Entwicklung befindliche Arzneimittel beantragt werden.

**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 Zulassungsverfahren zugelassen werden. Außerdem wird der Ausschuss eingeschaltet, wenn sich die Mitgliedstaaten im Falle eines Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung sowie zukünftig 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 z.B. im Falle der französischen ATU 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 COMP.

**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 zufrieden stellend 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 neu 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 Abs. 1 AMG dar, nach der es für das In-Verkehr-Bringen eines Arzneimittels in Deutschland einer in Deutschland gültigen Zulassung bedarf. Einzelimportierte Arzneimittel sind nur in Ausnahmefällen zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erstattungsfähig und erstattungsfähig.

**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 denselben Wirkstoffen,
- mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen und
- mit therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen.
- Die Festbeträge werden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nach Anhörung der betroffenen Firmen festgelegt.

**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 Prozent 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 Arzneimittel 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 5 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 10 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 Fragen können z.B. den Aufbau von klinischen Prüfungen oder den Umgang mit bestimmten Problem-situationen 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 Gebühren-ermäßigungen 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 zufrieden stellend geregelt. Die Ausweisung eines Arzneimittels als Orphan Drug und Compassionate Use-Programme sollten hier für erweiterte Möglichkeiten sorgen.

**Zwangsrabatt:** Der Begriff bezeichnet einen Rabatt auf den Herstellerabgabepreis, den Arzneimittelhersteller bei Arzneimitteln, die zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung abgegeben werden, dieser gewähren müssen. Der Zwangsrabatt beträgt derzeit 6% (§ 130 a Abs. 1 SGB V). Für Arzneimittel, die der Festbetragsregelung unterliegen, wird kein Zwangsrabatt erhoben.

**An diesem Positionspapier haben mitgewirkt:**

**Gudrun Abel**

Bionorica AG, Neumarkt

**Dr. Olaf Bartsch**

Genzyme GmbH, Neu-Isenburg

**Dr. Josef Hofer**

Neuraxo-Biotec GmbH, Düsseldorf

**Elke von Kleist**

B. Braun Melsungen AG, Melsungen

**Eberhard Kroll**

Orphan Europe GmbH, Dietzenbach

**Dr. Hilde Riethmüller-Winzen | Dr. Riethmüller**

M/R/S GmbH, Frankfurt/Main

**Dr. Diane Seimetz**

Fresenius Biotech GmbH, Gräfeling

**Prof. Dr. Barbara Sickmüller**

BPI e.V., Berlin

**Dr. Peter Simon**

Nycomed Pharma GmbH, Unterschleißheim

**Dr. Rudolf Schosser**

Baxter Deutschland GmbH, Heidelberg

**Dr. Gudrun Tiedemann**

BPI e.V., Berlin

**Herbert Wartensleben**

Anwaltskanzlei Wartensleben, Stolberg

**Dr. Gabriele Weiß**

Pascoe Pharmazeutische Präparate GmbH, Gießen

**Matthias Wilken**

BPI e.V., Berlin



Herausgeber:

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

Robert-Koch-Platz 4

10115 Berlin

Tel.: (030) 2 79 09 - 0

Fax: (030) 2 79 09 - 361

E-Mail: [info@bpi.de](mailto:info@bpi.de)

Internet: [www.bpi.de](http://www.bpi.de)

Gestaltung: [tack.graphik](http://tack.graphik)

September 2005